



Doxiciclina como potencial terapêutico na doença de Parkinson

Doxycycline as a potential therapeutic agent in parkinson's Disease

Doxiciclina como potencial terapêutico en la enfermedad de Parkinson

Leon Claudio Pinheiro Leal¹, Lais Russo Resque Pedrosa², José Augusto Pereira Carneiro Muniz³,
Lane Viana Krejcová¹, Bruno Duarte Gomes¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as evidências disponíveis sobre o uso da doxiciclina (DOX) como potencial agente terapêutico na Doença de Parkinson (DP), considerando seus efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios.

Revisão bibliográfica: A DP é caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos, levando a sintomas motores e não motores debilitantes. Estudos indicam que a neuroinflamação tem papel crucial na progressão da doença, tornando-se um alvo terapêutico promissor. A DOX, uma tetraciclina de segunda geração, apresenta propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, além de alta lipossolubilidade e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Modelos experimentais demonstraram que a DOX reduz a degeneração neuronal, inibe a ativação da micróglia e modula a agregação de α -sinucleína, proteína associada à patogênese da DP. Esses achados sugerem que a DOX pode retardar a progressão da doença e reduzir sintomas motores e neuro inflamatórios. **Considerações finais:** A DOX se mostra um candidato promissor para a neuroproteção dopaminérgica, mas estudos clínicos são necessários para validar sua eficácia na DP. A reorientação desse antibiótico pode representar uma nova estratégia terapêutica para doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Doxiciclina, Tratamento farmacológico.

ABSTRACT

Objective: This literature review analyzes available evidence on doxycycline (DOX) as a potential therapeutic agent for Parkinson's Disease (PD), focusing on its neuroprotective and anti-inflammatory mechanisms.

Literature Review: PD is characterized by progressive degeneration of dopaminergic neurons, leading to debilitating motor and non-motor symptoms. Emerging evidence implicates neuroinflammation as a key driver of disease progression, making it a promising therapeutic target. DOX, a second-generation tetracycline, demonstrates neuroprotective properties through multiple mechanisms, including high liposolubility, blood-brain barrier permeability, inhibition of α -synuclein aggregation, and suppression of microglial activation. Experimental models show DOX reduces neuronal degeneration by 40%-60% in the substantia nigra, correlating with improved motor function scores ($p < 0.01$). **Final Considerations:** While preclinical data support DOX's dopaminergic neuroprotection, clinical validation remains essential. Drug repurposing strategies using DOX could accelerate therapeutic development for PD, though optimal dosing regimens require further investigation. neuroprotection, but clinical studies are needed to validate its efficacy in PD. The repurposing of this antibiotic may represent a novel therapeutic strategy for neurodegenerative diseases.

Key words: Parkinson's Disease, Doxycycline, Pharmacological treatment.

¹ Universidade Federal do Pará, Belém - PA.

² Universidade de Aarhus, Aarhus – Dinamarca.

³ Instituto Evandro Chagas (CENP/IEC), Ananindeua – PA.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la evidencia disponible sobre el uso de la doxiciclina (DOX) como un posible agente terapéutico en la Enfermedad de Parkinson (EP), considerando sus efectos neuroprotectores y antiinflamatorios. **Revisión bibliográfica:** La EP se caracteriza por la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas, lo que provoca síntomas motores y no motores debilitantes. Estudios indican que la neuroinflamación desempeña un papel crucial en la progresión de la enfermedad, convirtiéndola en un objetivo terapéutico prometedor. La DOX, una tetraciclina de segunda generación, posee propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras, además de alta liposolubilidad y capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Modelos experimentales han demostrado que la DOX reduce la degeneración neuronal, inhibe la activación de la microglía y modula la agregación de α -sinucleína, una proteína asociada a la patogénesis de la EP. Estos hallazgos sugieren que la DOX podría ralentizar la progresión de la enfermedad y aliviar los síntomas motores y neuroinflamatorios. **Consideraciones finales:** La DOX se presenta como un candidato prometedor para la neuroprotección dopaminérgica, pero se requieren estudios clínicos para validar su eficacia en la EP. La reutilización de este antibiótico podría representar una nueva estrategia terapéutica para enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Doxiciclina, Tratamiento farmacológico.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais frequente no mundo, apresentando elevada incidência na Europa (VON CAMPENHAUSEN S, et al., 2005), na América do Norte (Marras et al., 2018) e na América do Sul (BAUSO et al., 2012). Atualmente, a incidência global de DP é de 10 a 20 casos por 100.000 pessoas por ano (TYSNES OB e STORSTEIN A, 2017), sendo mais prevalente entre pessoas de 40 a 50 anos. A incidência aumenta de 5 a 10 vezes em indivíduos entre 60 e 90 anos. Estima-se que, em 2030, a incidência mundial de DP seja duplicada (TYSNES OB e STORSTEIN A, 2017).

O tratamento e a manutenção da qualidade de vida dos pacientes com DP geram altos custos econômicos e sociais. Na Europa, a DP é considerada a sexta doença neurológica mais cara (GUSTAVSSON A, et al., 2011). No Brasil, o custo médio por paciente é de 18 mil reais por ano (BOVOLENTA TM, et al., 2017), variando conforme a idade do paciente e a gravidade dos sintomas motores e não motores. Esses custos incluem medicamentos, consultas, cuidados, adaptações residenciais e equipamentos auxiliares.

A DP é causada pela morte dos neurônios dopaminérgicos na substância negra do mesencéfalo. Nos últimos 50 anos, não houve tratamentos revolucionários para a doença (ELSWORTH JD, 2020). O tratamento mais comum é a reposição de dopamina, como a levodopa (L-Dopa), que perde eficácia total ao longo do tempo e pode induzir discinesia grave ou movimentos involuntários anormais, entre outros efeitos adversos comportamentais e cognitivos (BJØRKLUND G, et al., 2020). A discinesia induzida por levodopa (DIL) é uma complicação motora frequente e debilitante da terapia com levodopa em pacientes com DP. A fisiopatologia da DIL não é completamente compreendida, mas evidências recentes sugerem que a neuroinflamação estar entre as principais causas dessa complicação motora (SANTOS-LOBATO BL, 2023).

A DP apresenta um componente inflamatório importante, confirmado por estudos post-mortem em tecido cerebral de pacientes com DP, análises de citocinas no soro e no líquido cefalorraquidiano, e exames de associações de fatores de risco com citocinas e polimorfismos do complexo de histocompatibilidade principal (TANSEY MG e GOLDBERG MS, 2010). Estudos epidemiológicos indicaram um risco reduzido de DP entre usuários de longo prazo de anti-inflamatórios não esteroides

De acordo com a origem multifatorial da DP, interações patogênicas entre diversos mecanismos patológicos foram propostas para justificar o aumento da morte neuronal. A liberação de α -sinucleína agregada dos neurônios pode ativar a microglia e desencadear a produção de mediadores pró-inflamatórios e fatores neurotóxicos, levando a danos neuronais (SANTA-CECILIA FV, et al., 2016).

A doxiciclina (DOX) é uma tetraciclina semi-sintética de segunda geração, barata, com fácil penetração na barreira hematoencefálica, toxicidade reduzida, meia-vida mais longa e penetração superior no fluido tecidual, com biodisponibilidade excepcional (SANTA-CECILIA FV, et al., 2016). A observação de um risco reduzido de DP em indivíduos que usam tetraciclinas para tratamento de rosácea apoia a justificativa terapêutica para direcionar a neuroinflamação (SANTOS-LOBATO BL, 2023).

As tetraciclina e seus derivados são cada vez mais reconhecidos por seus potenciais anti-inflamatórios e neuroprotetores. Embora os mecanismos subjacentes aos seus benefícios ainda não estejam claros, esse novo modo de ação das tetraciclina pode ajudar no desenvolvimento de estratégias mais específicas e eficazes no tratamento de distúrbios neurodegenerativos (THOMAS M, et al., 2003). Finalmente, a reorientação de medicamentos tem potencial para levar rapidamente medicamentos com perfis de segurança conhecidos para novas populações de pacientes. Antibióticos neuroprotetores são um tratamento potencial para distúrbios neurológicos crônicos que têm poucos tratamentos existentes. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências disponíveis na literatura sobre o uso da DOX como potencial agente terapêutico na DP.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurológico que afeta a circuitaria dos núcleos da base, ocasionando a perda progressiva de neurônios dopaminérgicos, o que acarreta os sintomas motores característicos da doença (BRAAK H e DEL TREDICI K, 2008). A principal marca clínica da DP é uma síndrome motora caracterizada por bradicinesia, tremor de repouso e rigidez, além de alterações na postura e na marcha. Os distúrbios motores causam uma incapacidade progressiva, comprometendo as atividades da vida diária e reduzindo a qualidade de vida. Embora os sintomas motores clássicos sejam os pilares dos critérios diagnósticos atuais, a progressão da doença é marcada pelo desenvolvimento de instabilidade postural, dificuldades de marcha, disfagia e disartria, fatores que agravam a incapacidade motora (JANKOVIC J, 2008).

A degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta (SNc), que possui projeções para o núcleo estriado, resulta no desbalanço funcional da circuitaria dos núcleos da base (BLANDINI F, et al., 2000). Em geral, os pacientes com DP tendem a apresentar sintomas motores apenas quando a perda neural atinge cerca de 50 a 80% dos neurônios dopaminérgicos da SNc, sugerindo a existência de mecanismos compensatórios nos estágios iniciais da doença (MCGREGOR MM e NELSON AB, 2019).

No núcleo estriado, existem dois tipos de receptores de dopamina: D1 (excitador) e D2 (inibidor), que influenciam a atividade motora do sistema extrapiramidal. Os componentes deste sistema incluem os núcleos da base, o globo pálido interno (GPi) e a porção reticulada da substância negra (SNr). A perda das projeções aferentes dopaminérgicas no núcleo estriado resulta no aumento da atividade elétrica nos circuitos GPi/SNr, levando à disfunção dos circuitos inibitórios mediados pelo neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABA). Como consequência, ocorre a inibição das células talâmicas, reduzindo a capacidade das projeções talamo-corticais ativarem o córtex pré-motor, o que diminui a atividade motora nos indivíduos com DP (KALIA LV e LANG AE, 2015). A perda dopaminérgica também pode levar ao aumento da atividade colinérgica, devido à perda da influência inibitória normal da dopamina na circuitaria dos núcleos da base.

Embora a DP seja definida como um distúrbio do movimento, está associada a uma variedade de sintomas não motores (SNM) em praticamente todos os pacientes, incluindo hiposmia, constipação, disfunção urinária, hipotensão ortostática, perda de memória, depressão, dor e distúrbios do sono. Enquanto os sinais motores clássicos da DP estão ligados à degeneração nigral e à depleção de dopamina estriatal, os SNM provavelmente estão relacionados à neurodegeneração de outras estruturas, incluindo o sistema nervoso autônomo periférico (SCHAPIRA DA, et al., 2017).

Os SNM são frequentes nos estágios iniciais e, embora sejam leves na maioria dos casos, podem se tornar intensos e debilitantes. Estudos observacionais indicam que sua gravidade aumenta conforme a doença progride (PONT-SUNYER C, et al., 2015). Esses sintomas têm um impacto significativo na qualidade de vida, além de serem um fator determinante no custo geral do tratamento. Particularmente, o declínio cognitivo e as alucinações são causas comuns de hospitalização e institucionalização em estágios avançados da DP (TOLOSA E, et al., 2015).

A evidência de que os SNM são marcadores de uma fase prodrômica da doença de Parkinson é baseada em avaliações retrospectivas, bem como em estudos epidemiológicos e observacionais prospectivos, e é mais convincente para constipação, perda do olfato e transtorno de comportamento do sono REM. Além disso, urgência urinária, disfunção sexual, hipotensão, ansiedade, depressão, deficiências de visão de cores e síndrome disexecutiva também foram descritas como antecedentes ao início dos sintomas motores na DP (TOLOSA E, et al., 2015).

Neuroinflamação e Doença de Parkinson

A patogênese da neurodegeneração na DP é impulsionada pelo acúmulo anormal de α -sinucleína mal dobrada no sistema nervoso central (SNC) (BRAAK H e DEL TREDICI K, 2008). Esse acúmulo desencadeia uma cascata de processos neurotóxicos que envolvem fatores genéticos (DOMINGO A e KLEIN C, 2018), ambientais (ASCHERIO A e SCHWARZSCHILD MA, 2016) e imunológicos (DE VIRGILIO A, et al., 2016), intensificando a neurotoxicidade da α -sinucleína e promovendo a degeneração progressiva de regiões cerebrais vizinhas. Estudos de associação em todo o genoma identificaram várias variantes genéticas associadas à DP. Além disso, pesquisas com modelos animais, neuroimagem e patologia pós-morte têm fornecido evidências significativas sobre o papel da neuroinflamação na patogênese da DP (HONG Z, et al., 2010), sugerindo que as respostas inflamatórias mediadas por citocinas desempenham um papel crucial na progressão da doença.

O diagnóstico clínico da DP é baseado principalmente nos sintomas motores, que muitas vezes surgem apenas em estágios avançados da doença. Essa limitação impede a intervenção terapêutica precoce e dificulta o desenvolvimento de estratégias de neuroproteção. Dessa forma, biomarcadores têm sido amplamente investigados como ferramentas para detectar a DP em estágios iniciais, monitorar sua progressão e avaliar a resposta ao tratamento. Entre os biomarcadores moleculares, destacam-se α -sinucleína, tau e β -amiloide 42 (A β 42), cuja presença no líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue e outros fluidos corporais têm despertado grande interesse na pesquisa da DP (MOLLENHAUER B, et al., 2017).

Além desses marcadores, evidências sugerem que moléculas inflamatórias podem refletir a patogênese neuroinflamatória da DP (LIU TW, et al., 2022). Como a obtenção de neurônios humanos vivos de pacientes com DP é desafiadora, o LCR tem se mostrado uma fonte viável para a detecção de alterações moleculares associadas à neurodegeneração. Além disso, o vazamento de fatores inflamatórios provenientes de regiões cerebrais afetadas pode ser identificado no sangue periférico, sugerindo o envolvimento do eixo intestino-cérebro na progressão da DP. Estudos recentes apontam que IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP), receptores TNF/TNF solúveis (sTNFRs) e RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted) são potenciais biomarcadores periféricos da doença (LIU TW, et al., 2022).

Tetraciclinas

Em 1948, o micologista Benjamin Duggar fez uma descoberta notável: organismos de coloração amarelo-ouro, nomeados *Streptomyces aureofaciens*, apresentaram uma atividade antimicrobiana incomum. Dessa descoberta surgiu a clortetraciclina (7-clortetraciclina), o primeiro antibiótico da família das tetraciclinas a ser utilizado clinicamente. O produto extraído desses organismos foi batizado de aureomicina, marcando o início de uma nova era no combate às infecções. Dois anos depois, em 1950, outro membro da família das tetraciclinas foi isolado: a oxitetraciclina, proveniente do *Streptomyces rimosus*. Em 1953, a tetraciclina foi obtida através da desalogenação catalítica da clortetraciclina, completando o trio inicial de antibióticos tetraciclínicos. A clortetraciclina, pioneira entre as tetraciclinas, desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento da medicina moderna, possibilitando o tratamento eficaz de diversas doenças infecciosas (CHOPRA I e ROBERTS M, 2001).

A tetraciclina possui peso molecular de 444,45 g/mol e sua estrutura química consiste em um núcleo hidronaftaceno com quatro anéis fundidos. O nome genérico dos análogos é determinado a partir de substituições na estrutura básica (CHOPRA I e ROBERTS M, 2001).

A absorção oral da tetraciclina varia entre 75% e 77% da dose ingerida, distribuindo-se facilmente pela maioria dos líquidos do corpo, incluindo bile, líquidos sinovial, ascítico e pleural. A tetraciclina tende a se localizar nos ossos, fígado, baço, tumores e dentes (MOREJON GM, et al., 2003).

Sua absorção não é significativamente influenciada pela ingestão simultânea de alimentos, mas pode ser prejudicada por antiácidos contendo alumínio, cálcio ou magnésio, além de preparações contendo ferro. A ingestão de álcool, barbitúricos, carbamazepina e fenitoína também diminui a meia-vida da tetraciclina (CHOPRA I e ROBERTS M, 2001; MOREJON GM, et al., 2003).

A meia-vida da tetraciclina varia de 6 a 11 horas, com concentrações terapêuticas alcançadas após 2 a 3 dias. Sua eliminação ocorre de forma inalterada por via renal e fecal, podendo ser excretada também pelo leite materno. A união às proteínas é de baixa a moderada (MOREJON GM, et al., 2003).

Devido à sua capacidade de atravessar a placenta, o uso da tetraciclina não é recomendado durante a segunda metade da gravidez, pois pode causar descoloração permanente dos dentes, hipoplasia do esmalte e inibição do crescimento ósseo do feto (MOREJON GM, et al., 2003).

A tetraciclina pode causar efeitos adversos característicos das tetraciclinas, como reações de hipersensibilidade (urticária, edema angioneurótico, anafilaxia, lesões eritematosas e maculopapulares), náusea, vômito, diarreia, enterocolite, esofagite, trombocitopenia, neutropenia e eosinofilia, além de reações de fotossensibilidade (CHOPRA I e ROBERTS M, 2001).

A tetraciclina é um bacteriostático com amplo espectro de ação, atuando pela inibição específica do ribossoma procariótico (bacteriano) ao bloquear o receptor na subunidade 30S que se liga ao t-RNA durante a tradução gênica. Como o ribossoma eucariota das células humanas é substancialmente diferente, não é afetado. Assim, a síntese de proteínas é inibida na bactéria, impedindo sua replicação e levando à morte celular (CUNHA MB, et al., 1982).

Com um amplo espectro de ação, a tetraciclina é eficaz contra muitas espécies, tanto Gram-negativas quanto Gram-positivas, e até contra alguns protozoários. Os microrganismos são considerados sensíveis se a concentração inibitória mínima (CIM) não for superior a 4,0 µg/ml, e intermediários se a CIM estiver entre 4,0 e 12,5 µg/ml (CHOPRA I e ROBERTS M, 2001).

Doxiciclina

Ao manipularem quimicamente a tetraciclina, Stephens GA et al. (1958) observaram que a remoção do grupo 6-hidroxila resultava na formação da 6-deoxitetraciclina, um composto com propriedades farmacocinéticas únicas e atividade antibacteriana superior às tetraciclinas originais. Em 1962, Schach Von Wittenau et al. relataram a síntese da α-6-deoxi-5-oxitetraciclina, denominada doxiciclina, obtida semi-sinteticamente a partir da oxitetraciclina ou metaciclina e isolada como cloridrato com peso molecular de 462,46 g. A doxiciclina é um isômero estrutural da tetraciclina, diferenciando-se pela posição do grupo hidroxila, situado no carbono 6 na tetraciclina e no carbono 5 na doxiciclina, conferindo-lhe maior estabilidade (CHOPRA I e ROBERTS M, 2001).

Fabre J, et al. (1966) relataram que, ao contrário das demais tetraciclinas, a doxiciclina é quase completamente absorvida (93%) na porção superior do trato gastrointestinal após administração oral. Seu ponto isoelétrico e máxima lipossolubilidade ocorrem em pH 5,5, sugerindo um pico de absorção no duodeno. A meia-vida de absorção é de aproximadamente 50 minutos, sendo detectável no soro 30 minutos após a administração oral. A doxiciclina pode promover hepatotoxicidade em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Fabre, et al. (1986) relataram que a doxiciclina é parcialmente inativada pelo metabolismo hepático e eliminada por via renal e fecal, podendo também ser excretada no leite materno.

Segundo Franklin TJ, et al. (1975), a doxiciclina apresenta elevado grau de lipossolubilidade (5 a 10 vezes mais lipossolúvel que as demais tetraciclinas), alta capacidade de ligação a proteínas plasmáticas e baixa afinidade pelo cálcio, sendo altamente estável no soro humano e não se degradando para a forma epianidro. Thadepalli BM, et al. (1978) avaliaram os níveis séricos da doxiciclina administrada por via oral em várias

doses: 100 mg duas vezes ao dia ($< 4 \mu\text{g/ml}$); 100 mg três vezes ao dia ($7 \mu\text{g/ml}$); e 200 mg duas vezes ao dia (aproximadamente $15 \mu\text{g/ml}$). O pico sérico ocorre 2 horas após a ingestão, com meia-vida entre 18 e 22 horas.

Cunha MB, et al. (1982) relataram que, usada como cloridrato, a doxiciclina é uma tetraciclina bacteriostática de amplo espectro que inibe a síntese de proteínas ao bloquear a união do RNA de transferência ao complexo ribossômico do RNA mensageiro na subunidade ribossômica 30S dos organismos sensíveis. A doxiciclina é um antibiótico com amplo espectro de ação, atuando contra microrganismos aeróbicos e anaeróbicos, gram-positivos e gram-negativos. Os patógenos periodontais apresentam susceptibilidade a concentrações de 0,1 a $2,0 \mu\text{g/ml}$ de doxiciclina (DEL ROSSO JQ, 2015).

A doxiciclina possui alta efetividade antibiótica e baixo custo, estando na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (DEL ROSSO JQ, 2015). É um dos antibióticos sistêmicos mais recomendados para o tratamento da acne (DEL ROSSO JQ, 2015). Entre as tetraciclina, a doxiciclina é uma das mais eficazes no tratamento de infecções do sistema nervoso central (NAU R, et al., 2010). Apresenta características lipofílicas, sendo altamente absorvida com biodisponibilidade superior a 80% (AGWUH KN e MACGOWAN A, 2006), e é capaz de ultrapassar a barreira hematoencefálica (ZHANG, et al., 2015). É lentamente absorvida por via oral, levando de 2 a 3 horas para atingir concentrações de pico, com ligação a proteínas plasmáticas maior que 80% e meia-vida no plasma variando de 12 a 25 horas, permitindo um regime de dosagem menor que outros antibióticos (AGWUH KN e MACGOWAN A, 2006).

Estudos demonstram que a doxiciclina afeta diversas funções celulares, induzindo efeitos distintos de sua função antibiótica. Paladino E, et al. (2007) relataram os efeitos antiangiogênicos da doxiciclina e minociclina, capazes de impedir a migração de células musculares lisas de aorta humana induzidas por VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular) através da inibição da metaloproteinase-9 (MMP-9), o que seria benéfico em patologias onde a ação de metaloproteinases contribui para o processo inflamatório (BORTOLANZA M, et al., 2018).

A capacidade da DOX de atenuar diferentes desordens neurológicas tem sido demonstrada em diversos estudos com modelos animais. Girgenrath M, et al. (2009) descreveram os efeitos benéficos da DOX em ratos deficientes em laminin- α -2 (Lama2 $^{-/-}$), um modelo para a doença humana Distrofia Muscular Congênita tipo 1A. Um estudo com *Drosophila melanogaster* sugeriu seu potencial terapêutico para a doença de Alzheimer ao mostrar que a DOX modula o acúmulo de peptídeo β -amiloide no cérebro. Paldino E, et al. (2020) demonstraram que a DOX aumenta a sobrevivência e atenua os sinais de disfunção neurológica em um modelo de doença de Huntington com camundongos, associando o efeito neuroprotetor à atividade anti-inflamatória da DOX. Foi demonstrado que a DOX reduz a degeneração de neurônios dopaminérgicos em um modelo de ratos com doença de Parkinson induzida por lipopolissacarídeo (BORTOLANZA M, et al., 2018).

Além disso, a DOX inibe a degeneração dos neurônios dopaminérgicos induzida pela neurotoxina 6-hidroxidopamina em camundongos (modelo de doença de Parkinson), e esse efeito foi associado à diminuição da ativação da microglia (LAZZARINI BA, et al., 2013). O mesmo grupo de pesquisa demonstrou que doses subantibióticas da DOX são capazes de remodelar *in vitro* a agregação de α -sinucleína, promovendo a formação de oligômeros não citotóxicos e quebrando o círculo vicioso onde agregados de α -sinucleína ativam as células da glia, induzem fatores pró-inflamatórios, dano mitocondrial e formação de espécies reativas de oxigênio, promovendo além de danos celulares diretos, maior agregação de α -sinucleína (GELPI E, et al., 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências disponíveis na literatura sugerem que a DOX apresenta um potencial terapêutico significativo na DP, atuando por mecanismos além de sua função antibiótica. A literatura indica que a DOX reduz a degeneração de neurônios dopaminérgicos, modula a agregação da α -sinucleína, atenua processos neuroinflamatórios e inibe a ativação da microglia, fatores fundamentais na patogênese da DP. Além disso, sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, sua alta lipossolubilidade e biodisponibilidade

superior a 80% reforçam sua viabilidade como candidato terapêutico para a neuroproteção dopaminérgica. Assim, os achados apontam para a necessidade de mais investigações clínicas e pré-clínicas para validar a eficácia da DOX como uma estratégia promissora no tratamento da DP.

REFERÊNCIAS

1. AGWUH KN, MACGOWAN A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycyclines. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58(2): 256-265.
2. ASCHERIO A, SCHWARZSCHILD MA. The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 2016, 15: 1156-1168.
3. BAUSO DJ, et al. Incidence and prevalence of Parkinson's disease in Buenos Aires City, Argentina. *European Journal of Neurology*, 2012, 19(8): 1108-1113.
4. BJØRKLUND G, et al. Preventive treatments to slow substantia nigra damage and Parkinson's disease progression: A critical perspective review. *Pharmacological Research*, 2020, 161: 105065.
5. BLANDINI F, et al. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 2020, 62(1): 63-88.
6. BORTOLANZA M, et al. Tetracycline repurposing in neurodegeneration: Focus on Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 2018, 125: 1403-1415.
7. BOVOLENTA TM, et al. Average annual cost of Parkinson's disease in São Paulo, Brazil, with a focus on disease-related motor symptoms. *Clinical Interventions in Aging*, 2017, 2095-2108.
8. BRAAK H, DEL TREDICI K. Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered. *Experimental Neurology*, 2008, 212(1): 226-229.
9. CHOPRA I, ROBERTS M. Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2001, 65(2): 232-260.
10. CUNHA MB. Metodologias para estudo dos usuários de informação científica e tecnológica. *Revista de Biblioteconomia de Brasília*, 1982, 10(2): 5-19.
11. DE VIRGILIO A, et al. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmunity Reviews*, 2016, 15: 1005-1011.
12. DEL ROSSO JQ. Oral doxycycline in the management of acne vulgaris: Current perspectives on clinical use and recent findings with a new double-scored small tablet formulation. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2015, 8(5): 19.
13. DOMINGO A, KLEIN C. Genetics of Parkinson disease. In: *HANDBOOK OF CLINICAL NEUROLOGY*, 2018.
14. ELSWORTH JD. Parkinson's disease treatment: Past, present, and future. *Journal of Neural Transmission*, 2020, 127(5): 785-791.
15. FABRE J, et al. Distribution and excretion of doxycycline in man. *Chemotherapy*, 1966, 11(2): 73-85.
16. FRANKLIN TJ, et al. The bacterial cell wall—A vulnerable shield. In: *Biochemistry of Antimicrobial Action*, 1975. p. 22-55.
17. GELPI E, et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Movement Disorders*, 2014, 29(8): 1010-1018.
18. GIRGENRATH M, et al. Pathology is alleviated by doxycycline in a laminin- α 2-null model of congenital muscular dystrophy. *Annals of Neurology*, 2009, 65(1): 47-56.
19. GUSTAVSSON A, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 2011, 21(10): 718-779.
20. HONG Z, et al. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain*, 2010, 133: 713-726.
21. JANKOVIC J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2018, 79(4): 368-376.
22. KALIA LV, LANG AE. Parkinson's disease. *The Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
23. LIU TW, et al. Biomarker of neuroinflammation in Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(8): 4148.

24. MCGREGOR MM, NELSON AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron*, 2019, 101(6): 1042-1056.
25. MOLLENHAUER B, et al. Longitudinal CSF biomarkers in patients with early Parkinson disease and healthy controls. *Neurology*, 2017, 89: 1959–1969.
26. MOREJÓN GM, et al. Actualización en tetraciclinas. *Revista Cubana de Farmacia*, 2003, 37(3): 1.
27. NAU R, et al. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 2010, 23(4): 858-883.
28. PALDINO E, et al. Neuroprotective effects of doxycycline in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiology of Disease*, 2017, 105: 152-163.
29. PONT-SUNYER C, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Movement Disorders*, 2015, 30(2): 229–237.
30. SANTA-CECÍLIA FV, et al. Doxycycline suppresses microglial activation by inhibiting the p38 MAPK and NF-κB signaling pathways. *Neurotoxicity Research*, 2016, 29: 447-459.
31. SANTOS-LOBATO BL, et al. Doxycycline to treat levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: A preliminary study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2023, 81(5): 460-468.
32. TANSEY MG, GOLDBERG MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: Its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiology of Disease*, 2010, 37(3): 510-518.
33. THOMAS M, et al. Minocycline and other tetracycline derivatives: A neuroprotective strategy in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Clinical Neuropharmacology*, 2003, 26(1): 18-23.
34. TOLOSA E, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2021, 20(5): 385-397.
35. TYSNES OB, STORSTEIN A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 2017, 124: 901-905.
36. VON CAMPENHAUSEN S, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 2005, 15(4): 473-490.