

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Terapias de Infusão Dopaminérgica na Doença de Parkinson: Dados de Vida Real de um Centro Português

Dopaminergic Infusion Therapies in Parkinson's Disease: Real-World Data from a Portuguese Center

 Sofia Lopes ^{1,*},  Margarida Silva ²,  Andreia Ferreira ³,  Octávia Costa ¹,  Gisela Carneiro ¹,  Margarida Rodrigues ⁴,
 Sara Varanda ¹

1-Serviço de Neurologia da Unidade Local De Saúde de Braga, Braga, Portugal

2-Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal

3-Serviço de Neurologia da Unidade Local de Saúde do Alto Ave

4-CNS Braga, Braga, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/160/2025>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 25, Número 4, outubro-dezembro 2025. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 25, Number 4, October-December 2025. Electronic version in www.sinapse.pt. © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Combinação de Medicamentos; Doença de Parkinson/ tratamento farmacológico; Dopaminérgicos/uso terapêutico; Levodopa; Resultado do Tratamento; Sistemas de Libertação de Medicamentos; Vias de Administração de Medicamentos.

Keywords:

Dopamine Agents / therapeutic use; Drug Administration Routes; Drug Combinations; Drug Delivery Systems; Levodopa; Parkinson Disease/drug therapy; Treatment Outcome.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Sofia Lopes
Hospital de Braga,
Sete fontes - São Victor
4710-243 Braga, Portugal
anasofiaclg@gmail.com

Recebido / Received: 2025-04-30

Aceite / Accepted: 2025-11-16

Publicado / Published: 2025-12-31

Resumo

Introdução: A levodopa continua a ser a terapêutica mais eficaz na doença de Parkinson (DP). Com a progressão da doença e disautonomia, a absorção e resposta aos tratamentos orais ficam comprometidas. Nestas fases, as terapias de infusão contínua podem substituir ou complementar as terapêuticas orais, permitindo um controlo mais estável dos sintomas.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo que incluiu doentes com DP submetidos a terapias de infusão num hospital terciário no norte de Portugal entre janeiro de 2022 e março de 2025. Recolheram-se dados demográficos e foram aplicadas as escalas: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) parte III e parte IV; *Non-Motor Symptoms Scale* (NMSS); *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39); *Parkinson's Disease Sleep Scale-2* (PDSS-2); *Mini Mental State Examination* (MMSE); *Hoehn and Yahr scale* e *Patient Global Impression of Change* (PGIC). Analisaram-se também as reações adversas.

Resultados: Foram identificados 25 doentes, maioritariamente do sexo masculino (71,4%), com mediana de idade de 76 anos (AIQ 14). Apresentavam duração média de doença de $13,6 \pm 5,3$ anos e flutuações motoras há $6,7 \pm 3,0$ anos. Catorze doentes encontravam-se sob tratamento com foslevodopa/foscarbidopa subcutânea (FCFLsc); oito sob levodopa/carbidopa gel intestinal (LCGI) e três sob apomorfina subcutânea (ASC). Verificou-se uma redução da pontuação média da UPDRS III (de 61,1 para 47,8; $p < 0,001$) e UPDRS IV (8,9 para 6,1; $p = 0,001$) na amostra total, com maior impacto no subgrupo FLFCsc, no qual também se objetivou melhoria dos sintomas não motores (NMSS, $p = 0,046$) e qualidade do sono (PDSS-2, $p = 0,002$). Foram reportadas reações adversas em 80% dos doentes, sobretudo relacionadas com o local de infusão.

Conclusão: As terapias de infusão mostraram-se eficazes na melhoria dos sintomas motores, não motores e complicações motoras. Os dados relativos à bomba de FLFCsc, disponível em Portugal desde 2024, oferecem informações relevantes de vida real, suportando a sua eficácia e segurança tanto no controlo dos sintomas motores como não motores, incluindo a qualidade do sono.

Abstract

Introduction: Levodopa remains the most effective therapy for Parkinson's disease (PD). As the disease progresses and autonomic dysfunction develops, the ab-

sorption and response to oral treatments become compromised. In these stages, continuous infusion therapies can replace or complement oral treatments, allowing for more stable symptom control.

Methods: This was a retrospective observational study including PD patients who underwent infusion therapies at a tertiary hospital in northern Portugal between January 2022 and March 2025. Demographic data were collected, and the following scales were applied: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) parts III and IV; Non-Motor Symptoms Scale (NMSS); Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39); Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2); Mini Mental State Examination (MMSE); Hoehn and Yahr scale; and Patient Global Impression of Change (PGIC). Adverse events were also analyzed.

Results: Twenty-five patients were identified, predominantly male (71.4%), with a median age of 76 years (IQR 14). They had a mean disease duration of 13.6 ± 5.3 years and had experienced motor fluctuations for 6.7 ± 3.0 years. Fourteen patients were treated with subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa (FCFLsc); eight with intestinal levodopa/carbidopa gel (LCIG); and three with subcutaneous apomorphine (SCA). There was a significant reduction in mean UPDRS III scores (from 61.1 to 47.8; $p < 0.001$) and UPDRS IV scores (from 8.9 to 6.1; $p = 0.001$) across the total sample, with the greatest impact observed in the FCFLsc subgroup. This subgroup also showed improvement in non-motor symptoms (NMSS, $p = 0.046$) and sleep quality (PDSS-2, $p = 0.002$). Adverse events were reported in 80% of patients, mostly related to the infusion site.

Conclusion: Infusion therapies proved effective in improving motor and non-motor symptoms and motor complications. Data regarding the FCFLsc pump, available in Portugal since 2024, provide relevant real-world insights, supporting its efficacy and safety in managing both motor and non-motor symptoms, including sleep quality.

Introdução

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente a nível mundial.¹ As projeções sugerem que o número de indivíduos afetados duplicará até 2040, principalmente devido ao envelhecimento da população.² As manifestações predominantes incluem sintomas motores como o tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, podendo também associar-se a um amplo espectro de sintomas não motores, como declínio cognitivo, depressão, perturbação comportamental do sono REM, obstipação, problemas de deglutição, entre outros.³

A levodopa oral mantém-se o tratamento de eleição, no entanto, com a progressão da doença, a perda das terminações nervosas dopaminérgicas estriatais leva à diminuição da capacidade de regulação dos níveis de dopamina.⁴ Adicionalmente, o atraso no esvaziamento gástrico, que se verifica sobretudo em fases mais avançadas da doença, pode alterar a biodisponibilidade plasmática da levodopa e contribuir para uma resposta imprevisível à terapêutica oral.⁵ Como resultado da estimulação pul-

sátil não fisiológica podem ocorrer flutuações motoras e/ou não motoras, nas quais os doentes alternam entre uma boa eficácia clínica (tempo em "On") e eficácia clínica inadequada (tempo em "Off").⁶ Nesta fase, poderão ser feitos ajustes terapêuticos, administrando doses adicionais de levodopa, ou acrescentando fármacos de classes diferentes como agonistas dopaminérgicos ou inibidores das enzimas que degradam a dopamina - monoamina oxidase B (IMAO-B) e catecol-o-metiltransferase (ICOMT). As discinesias podem ser minimizadas fracionando a dose diária de levodopa e/ou adicionando amantadina.⁷

Outras opções que poderão estar indicadas, particularmente em fases avançadas da doença, são as terapias assistidas por dispositivos: infusão subcutânea contínua de apomorfina (ASC); infusão de gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCGI); infusão de gel intestinal de levodopa-carbidopa-entacapone (LCEGI); infusão subcutânea contínua de foslevodopa-foscarbidopa (FL-FCsc) ou a estimulação cerebral profunda (*deep brain stimulation* - DBS).⁸

Assim, e tendo em conta o número crescente de doentes submetidos a terapias de infusão dopaminérgica, o presente estudo teve como objetivo analisar a experiência de um centro terciário, fornecendo dados de vida real relevantes sobre a eficácia e segurança destas opções terapêuticas, com foco nos resultados do subgrupo sob FLFCsc, recentemente disponível em Portugal.

Material e Métodos

Desenho do estudo e seleção da amostra

Estudo observacional retrospectivo, realizado no período de janeiro 2022 a março 2025, onde se identificaram todos os doentes com diagnóstico de DP, acompanhados na consulta de doenças do movimento, e submetidos a tratamento com uma das seguintes terapias de infusão: infusão subcutânea contínua de apomorfina (ASC); infusão de gel intestinal de levodopa-carbidopa (LCGI) ou infusão subcutânea contínua de foslevodopa-foscarbidopa (FLFCsc). Todos os doentes cumpriam os critérios 5-2-1, condição que implica pelo menos uma das seguintes situações: administração de ≥ 5 tomas diárias de levodopa, ≥ 2 horas de tempo em “Off” ou ≥ 1 hora de discinesias incomodativas por dia.⁹ A não seleção para estimulação cerebral profunda (DBS) deveu-se a idade avançada, comorbilidades significativas ou declínio cognitivo identificado na avaliação prévia, sendo estas razões explicitamente registadas nos processos clínicos.

O estudo foi aprovado pela comissão de ética local - Referência 194/2024.

Recolha de dados

Os dados foram recolhidos através da consulta do processo clínico eletrónico. Sempre que necessário, as informações em falta foram completadas durante consultas de Neurologia, presenciais ou telefónicas, mediante o consentimento informado dos doentes. Foram recolhidos dados demográficos, clínicos, farmacológicos e relativos à ocorrência de reações adversas. A dose diária equivalente de levodopa foi calculada utilizando uma ferramenta disponível *online*.¹⁰

Adicionalmente, foram aplicadas escalas de avaliação previamente ao início da terapia de infusão, nomeadamente o estadiamento Hoehn and Yahr (H&Y) e o *Mini-Mental State Examination* (MMSE), e também após no caso da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), partes III (avaliação motora) e IV (avaliação de complicações motoras). Os instrumentos de avaliação: *Non-*

Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease (NMSS), *Parkinson's Disease Sleep Scale-2* (PDSS-2) e 39-item *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) foram aplicados apenas aos doentes sob FLFCsc.

Em relação à UPDRS parte III, a primeira avaliação foi realizada entre 4 a 12 horas após a última toma de levodopa oral, presumindo-se que os doentes se encontravam em estado de “Off”. Contudo, dada a variabilidade interindividual na farmacocinética da levodopa, não se pode excluir a possibilidade de um estado de “On parcial”, constituindo esta uma limitação metodológica.

Durante o seguimento, foi avaliada a perceção subjetiva de melhoria clínica através da escala *Patient Global Impression of Change* (PGIC), que varia entre 1 (“muito melhor”) e 7 (“muito pior”). Registaram-se também as reações adversas e os motivos de descontinuação do tratamento.

Análise estatística

Procedeu-se à caracterização descritiva da amostra, apresentando-se frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e média \pm desvio padrão ou mediana (amplitude interquartil) para as variáveis quantitativas, conforme a sua distribuição. A normalidade das variáveis quantitativas foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk, e nos casos de distribuição não normal os resultados foram expressos como mediana e intervalo interquartil. Na análise bivariada, após a verificação da normalidade, recorreram-se a testes paramétricos (ANOVA e teste t para amostras emparelhadas) ou testes não paramétricos (Kruskal-Wallis), conforme apropriado. Considerou-se significativo um valor de *p* inferior a 0,05. Os dados foram analisados com recurso ao *software* SPSS v.29.

Resultados

Avaliação pré-terapia de infusão

Incluíram-se 25 doentes, 15 (71,4%) eram do sexo masculino. A mediana da idade ao diagnóstico e ao início da terapia de infusão foi de 60 (14) anos e 76 (14) anos, respetivamente. A média da duração da doença e das flutuações motoras foi de 13,6 \pm 5,3 anos e 6,7 \pm 3,0 anos, respetivamente. A mediana da pontuação na escala H&Y foi 4,0 (1,0) e a pontuação média na MMSE foi de 23,9 \pm 3,9 pontos (**Tabela 1**).

Encontravam-se sob tratamento com FLFCsc (*n*=14), LCGI (*n*=8) ou ASC (*n*=3). A infusão era mantida durante 24 horas por dia nos doentes sob LCGI e FLFCsc, exceto em dois de cada um destes subgrupos, nos quais o

Tabela 1. Caracterização clínica e demográfica da amostra.

Variável	Amostra total (n = 25)	ASC (n = 3)	LCGI (n = 8)	FLFCsc (n = 14)
Sexo masculino – n (%)	15 (71,4)	2 (66,7)	5 (62,5)	8 (57,1)
Idade ao início da terapia, anos	76 (14)	62; 84; 68	75 (7)	78 (16)
Idade ao diagnóstico, anos	60 (14)	52; 80; 59	64 (16)	61 (13)
Duração da doença, anos	13,6 ± 5,3	13; 6; 11	14,8 ± 5,4	13,7 ± 5,5
Duração das flutuações motoras, anos	6,7 ± 3,0	1; 1; 7	7,0 ± 2,5	7,2 ± 2,8
Tempo médio de seguimento sob terapêutica, meses – mediana (intervalo)	8 [1-38]	18; 32; 38	9,5 [1-23]	7 [1-13]
Hoehn & Yahr	4 (1)	4; 3; 3	4 (2)	4 (1)
Mini Mental State Examination	23,9 ± 3,9	29; 28; 28	23 (4)	23 (8)
Dose diária equivalente de levodopa pré-terapia, mg	1337,8 ± 523,5	966; 1781; 2245	1202 ± 447	1345 ± 546
Dose diária equivalente de levodopa inicial, mg	1233,0 ± 684,5	160; 160; 160	1040 ± 516	1573 ± 555
Dose diária equivalente de levodopa à data do estudo, mg	1506,5 ± 653,8	1040; 400; 720	1442 ± 483	1711 ± 676
Descontinuação da terapia – n (%)	5 (20,0)			
Por falta de eficácia	2 (8,0)		2 (25,0)	
Por reações adversas	3 (12,0)	1 (33,3)	1 (12,5)	1 (7,1)
Morte	4 (16,0)		3 (37,5)	1 (7,1)

ASC- apomorfina bomba de perfusão subcutânea; LCGI- levodopa-carbidopa gel intestinal; FLFCsc- foslevodopa-foscarbidopa bomba de perfusão subcutânea. Os resultados são apresentados como mediana (intervalo interquartil, AIQ) para variáveis com distribuição não normal e como média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal. No subgrupo ASC, devido ao número reduzido de doentes (n = 3), são apresentados os valores individuais.

tratamento era interrompido durante o período noturno.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos apenas no score da UPDRS parte III pré-tratamento, superior no subgrupo LCGI (média±DP: 75,6 ± 18,5 LCGI vs 55,7 ± 15,7 FLFCsc, $p=0,038$). Não existiam diferenças significativas para as restantes variáveis na primeira avaliação.

À data da recolha dos dados, cinco doentes tinham descontinuado a terapia. Dois no grupo LCGI por ausência de benefício clínico sustentado, com persistência de flutuações motoras e sem benefício motor significativo após otimização da dose; Três por reações adversas (ver secção “reações adversas”).

Durante o período de seguimento, quatro doentes faleceram: dois por pneumonia por aspiração (n=1, FLFCsc; n=1, LCGI), um por sépsis com ponto de partida urinário (LCGI) e um por hérnia inguinal encarcerada complicada com sépsis (LCGI). Nenhum caso foi considerado relacionado causalmente com a terapia de infusão.

Avaliação pós-terapia de infusão

Previamente ao início da nova terapia, entre 4 e 12 horas após a última dose de levodopa oral, a pontuação

média na escala UPDRS parte III da amostra total foi de 61,1 ± 19,0 pontos. Após o início da infusão, com a dose inicial otimizada, observou-se uma redução média para 47,8 ± 18,7 pontos. Na escala UPDRS parte IV, registou-se igualmente uma diminuição média de 8,9 ± 4,5 para 6,1 ± 3,8 pontos (**Tabela 2**). Verificaram-se ainda melhorias nas pontuações relativas à qualidade do sono (PDSS-2), sintomas não motores (NMSS) e PDQ-39 (qualidade de vida) no subgrupo FLFCsc (**Tabela 3**). Deve notar-se que, na versão portuguesa do questionário PDSS-2, pontuações mais altas indicam melhor qualidade do sono.

Globalmente, 23 dos 25 doentes referiram perceção subjetiva de melhoria clínica após o início da infusão, avaliada pela escala PGIC. Um doente não notou alterações e outro referiu agravamento ligeiro, associado a discinesias, ambos sob LCGI.

Após o início da terapia de infusão, foram suspensos fármacos orais em 23 casos, maioritariamente levodopa de libertação imediata (n=23), mas também amantadina (n=6), agonistas dopaminérgicos (n=5), ICOMT (n=2) e IMAO (n=2). À data da avaliação, cinco doentes (20,0%) encontravam-se em monoterapia com a bomba de infusão: três sob LCGI e dois sob FLFCsc.

Tabela 2. Escalas de avaliação clínica pré e pós-início da terapia de infusão.

	UPDRS III - média ± DP			UPDRS IV - média ± DP			PGIC - mediana (AIQ)
	Pré-terapia de infusão	Pós-terapia de infusão	p ^a	Pré-terapia de infusão	Pós-terapia de infusão	p ^a	Pós-terapia de infusão
Amostra total (n=25)	61,1 ± 19,0	47,8 ± 18,7	<0,001	8,92 ± 4,5	6,1 ± 3,8	0,001	3 (1)
FLFCsc (n=14)	55,7 ± 15,7	44,5 ± 19,1	0,001	8,7 ± 4,2	5,6 ± 3,5	0,010	2,5 (1)
LCGI (n=8)	75,6 ± 18,5	57,5 ± 17,8	0,005	9,9 ± 5,2	7,1 ± 3,7	0,090	2,5 (2)
ASC (n=3)	47,7 ± 14,7	37,7 ± 10,2	0,157	7,3 ± 4,9	5,7 ± 6,4	0,300	3 (0)

^a p-valor calculado através da realização de testes t para amostras emparelhadas. ASC- apomorfina bomba de perfusão subcutânea; LCGI- levodopa-carbidopa gel intestinal; FLFCsc- foslevodopa-foscarbidopa bomba de perfusão subcutânea; UPDRS- *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; PGIC- *Patient Global Impression of Change*

Tabela 3. Escalas de avaliação clínica pré e pós-início da terapia de infusão com FLFCsc.

	Pré-terapia de infusão	Pós-terapia de infusão	p ^a
NMSS - média ± DP	13,6 ± 5,3	10,7 ± 5,1	0,046
PDQ-39 - média ± DP	65,5 ± 22,3	55,6 ± 19,5	0,052
PDSS-2 - média ± DP	16,9 ± 12,4	21,1 ± 12,6	0,002

^a p-valor calculado através da realização de testes t para amostras emparelhadas. PDQ-39- 39-item *Parkinson's Disease Questionnaire*; NMSS- *Non-motor Symptoms Scale*; PDSS-2- *Parkinson's Disease Sleep Scale-2*

Reações adversas

Registaram-se reações adversas em 20 (80,0%) doentes. As mais frequentes relacionaram-se com o local de infusão (n=20), com o efeito farmacológico (n=14) ou com o funcionamento do dispositivo de administração do fármaco (n=8). A mediana do tempo até ao aparecimento das reações adversas cutâneas foi de 4,7 se-

manas (AIQ 3,57). A gravidade destes eventos foi ligeira, exceto em três casos nos quais foi necessário suspender o fármaco: um abscesso abdominal com necessidade de intervenção cirúrgica (FLFCsc), nódulos subcutâneos extensos e recorrentes (ASC, n=1) e discinesias incapacitantes (n=1, LCGI).

Na **Tabela 4** encontram-se especificadas as reações

Tabela 4. Reações adversas.

	Amostra total (n=25)	FLFCsc (n=14)	LCGI (n=8)	ASC (n=3)
Reações adversas (total) – n (%)	20 (80,0)	10 (71,4)	7 (87,5)	3 (100)
Relacionadas com:				
Efeito Farmacológico (n)				
Alterações da sensopercepção (Alucinações, ideias delirantes)	10	6	3	1
Discinesias incomodativas	4	2	1	1
Local de infusão / Colocação PEG-J (n)				
Abscesso abdominal	3	3	-	-
Granuloma	3	-	3	-
Hemorragia no local da PEG-J	1	-	1	-
Loop gástrico	1	-	1	-
Nódulos Subcutâneos	12	9	-	3
Relacionadas com o dispositivo (n)				
Remoção inadvertida do dispositivo	5	2	2	1
Erros de funcionamento da bomba	3	1	1	1

ASC- apomorfina bomba de perfusão subcutânea; LCGI- levodopa-carbidopa gel intestinal; FLFCsc- foslevodopa-foscarbidopa bomba de perfusão subcutânea;

adversas registadas em cada terapia de infusão. Relativamente aos nódulos cutâneos, em alguns casos, foi necessária a troca diária da agulha ou a troca do local de infusão (mais frequentemente para o membro superior) para evitar a recorrência.

Discussão

Os doentes incluídos neste estudo apresentaram uma mediana de idade de 76 (14) anos e uma duração média da doença de $13,6 \pm 5,3$ anos no momento do início da terapia de infusão, valores superiores aos relatados nos ensaios clínicos pivotais das três terapias avançadas (média de idades de 61–64 anos e duração média de 9–10 anos).^{11–13} Em consonância, as pontuações mais elevadas nas escalas de Hoehn and Yahr e MMSE indicam um maior compromisso motor e cognitivo, respetivamente, refletindo a tendência para seleção de doentes mais idosos e com doença mais prolongada no nosso centro.

As diferenças observadas poderão refletir sobretudo fatores de índole médica e organizacional, incluindo a adoção de critérios clínicos mais conservadores, a disponibilidade de recursos (horário e local) para a implementação das terapias, os processos de aprovação pela farmácia hospitalar, e a necessidade de avaliação multidisciplinar prévia (no caso da LCIG), mais do que a eventual hesitação dos doentes perante procedimentos invasivos.

No que diz respeito aos resultados, após o início da terapia de infusão, observaram-se reduções significativas nas pontuações da escala UPDRS parte III nos subgrupos sob LCGI e FLFCsc. Contudo, como reconhecido na secção de Métodos, não é possível garantir que todos os doentes se encontrassem em “Off” completo, podendo alguns estar em “On parcial”, o que constitui uma limitação relevante. Idealmente, a comparação deveria basear-se nos valores da UPDRS-III em “On”, antes e após a introdução da terapia de infusão. Na ausência de dados uniformizados prévios, optou-se por utilizar as pontuações obtidas no dia do início do tratamento.

O subgrupo ASC não apresentou reduções estatisticamente significativas nas escalas UPDRS III e UPDRS IV, enquanto no subgrupo LCIG a melhoria foi observada apenas na UPDRS III, sem diferenças significativas na UPDRS IV. Estes resultados contrastam com estudos prévios que reportaram melhorias consistentes em ambas as escalas.^{14,15} Tal discrepância poderá estar relacionada, por um lado, com o número reduzido de participantes em cada subgrupo e a sua heterogenei-

dade clínica, limitando o poder estatístico para detetar diferenças, e, por outro, com o maior grau de complexidade motora e idade avançada da nossa amostra, que podem condicionar menor resposta clínica global.

Apesar destas limitações tornarem a análise comparativa entre terapias exploratória e não conclusiva, pode ser especulado que diferentes subtipos de doentes possam beneficiar mais de uma terapêutica específica, tendo em conta as características basais. Por exemplo, doentes com valores mais elevados de UPDRS III antes do tratamento (LCIG: $75,6 \pm 18,5$) poderão representar casos mais complexos, mais frequentemente encaminhados para infusão entérica. Por outro lado, os doentes sob apomorfina apresentavam idade inferior e pontuações de MMSE mais elevadas, um perfil que tende a associar-se a melhor tolerabilidade aos efeitos adversos dos agonistas dopaminérgicos, justificando a sua seleção para esta terapêutica.

Relativamente aos sintomas não motores, as escalas NMSS, PDQ-39 e PDSS-2 foram aplicadas apenas no grupo FLFCsc, o que constitui uma limitação metodológica que condiciona a comparação entre terapias. Ainda assim, neste grupo observou-se uma melhoria significativa na qualidade do sono (PDSS-2) e na escala de sintomas não motores (NMSS). Dados de uma análise interina ao ensaio clínico de fase 3 para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia indicam que, em doentes tratados com FLFCsc, as melhorias no sono estiveram associadas a mudanças positivas na qualidade de vida e redução do tempo em “Off”.^{13,16}

A maioria dos doentes (92%) referiu melhorias subjetivas na escala PGIC, e foi possível simplificar o esquema terapêutico em igual proporção, mantendo-se monoterapia em 20% dos casos. Estes resultados são particularmente relevantes em doentes com doença avançada e polimedicados.

Quanto à tolerabilidade, a maioria das reações adversas foi ligeira a moderada, de acordo com os estudos prévios.^{11–13} As reações no local de infusão foram particularmente comuns, sobretudo com ASC e FLFCsc, motivando a descontinuação em um caso de cada subgrupo. Borgemeester *et al* relataram nódulos subcutâneos como o evento adverso mais frequente nos doentes sob ASC (50%), sendo causa de suspensão terapêutica em 3% dos casos.¹⁷ Nos doentes tratados com FLFCsc, as reações cutâneas locais constituíram igualmente o principal efeito adverso. O ensaio clínico randomizado

de fase III conduzido por Soileau *et al* identificou estas reações em 72% dos doentes, comparativamente a 12% no grupo controlo.¹³ Estudos histopatológicos de biópsias por punch revelaram infiltrados inflamatórios linfocitários e neutrofílicos na derme profunda e tecido adiposo,^{18,19} contrastando com o infiltrado rico em eosinófilos descrito nas reações à apomorfina subcutânea.²⁰ A latência média para o aparecimento das reações cutâneas no subgrupo FLFCsc foi de $5,4 \pm 1,9$ semanas, em concordância com a literatura, que descreve o aparecimento predominante destes eventos nas primeiras 4–8 semanas após o início da terapia, geralmente durante o período de ajuste.¹³ A prevenção inclui higiene rigorosa no local de perfusão e aplicação de cremes hidratantes duas vezes por dia. O tratamento tópico com corticosteroides, como o furoato de mometasona (0,1%), pode reduzir a inflamação local, apresentando bom perfil de segurança.²¹ O uso de antibióticos deve ser reservado a casos com febre, leucocitose, elevação da PCR ou suspeita de abscesso.²²

Entre as limitações, destacam-se o desenho retrospectivo, o número reduzido de doentes e o curto tempo de seguimento, especialmente para a FLFCsc introduzida apenas em 2024, além da ausência de uniformização no estado “On/Off” durante as avaliações.

Apesar destas limitações, os resultados obtidos sustentam a eficácia e segurança das terapias de infusão dopaminérgicas numa população com DP avançada, com especial ênfase na FLFCsc. A seleção adequada dos candidatos, associada a um seguimento próximo e a uma equipa multidisciplinar treinada, é essencial para otimizar os resultados clínicos e minimizar as reações adversas.

Conclusão

Este trabalho apresenta a experiência de um centro terciário com três modalidades de terapias de infusão dopaminérgicas (ASC, LCGI e FLFCsc) em doentes com doença de Parkinson avançada, contribuindo com dados de vida real sobre a sua eficácia e segurança. Os resultados, embora baseados numa amostra reduzida e de natureza retrospectiva, reforçam o benefício clínico destas terapias, particularmente da FLFCsc, com melhorias nos sintomas motores, não motores - em particular na qualidade do sono - e complicações motoras. Apesar da elevada frequência de reações adversas, a maioria foi ligeira ou moderada, traduzindo um perfil de segurança globalmente favorável. A caracterização da latência e fi-

siopatologia das reações cutâneas subcutâneas fornece informação clinicamente útil, salientando a importância da vigilância precoce e das medidas preventivas.

Face ao envelhecimento populacional e à previsão de aumento da prevalência da doença de Parkinson, é crucial investir em recursos humanos e logísticos que garantam equipas multidisciplinares capacitadas e infraestruturas adequadas, bem como promover a formação de profissionais, doentes e cuidadores para uma gestão segura e eficaz destas terapias. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

SL: Conceptualização do estudo; observação e seguimento dos doentes; análise dos dados; redação do manuscrito.

MS: Colheita e análise de dados; redação do manuscrito.

AF, OC e GC: Observação e seguimento dos doentes.

SV: Observação e seguimento dos doentes; revisão crítica do conteúdo científico e supervisão.

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito a ser publicada.

SL: Study conceptualization; patient assessment and follow-up; data analysis; manuscript writing.

MS: Data collection and analysis; manuscript writing.

AF, OC and GC: Patient assessment and follow-up.

SV: Patient assessment and follow-up; critical revision of the scientific content, and supervision.

All authors approved the final version of the manuscript to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Margarida Rodrigues recebeu honorários por sua atuação no conselho consultivo científico da Zambon, Abbvie, TEVA e BIAL, e recebeu pagamentos por palestras em conferências da Abbvie, Bial e Zambon. Os outros autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2024 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: Margarida Rodrigues has received honoraria from serving on the scientific advisory board for Zambon, Abbvie, TEVA and BIAL, and has received fees for speaking at conferences from Abbvie, Bial and Zambon. The other authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2024).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

References / Referências

1. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA. Parkinson's disease. *Subcell Biochem.* 2012;65:389-455. doi:10.1007/978-94-007-5416-4_16.
2. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov Disord.* 2018;33:261-7.
3. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet.* 2015;386:896-912. doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
4. Fox SH, Lang AE. Levodopa-related motor complications: phenomenology. *Mov Disord.* 2008;23:S509-S514.
5. Massano J, Bhatia KP. Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2:a008870.
6. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2006;5:677-87.
7. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2017;136:378-85. doi:10.1111/ane.12733.
8. Marsili L, Bologna M, Miyasaki JM, Colosimo C. Parkinson's disease advanced therapies: a systematic review — more unanswered questions than guidance. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;83:132-139. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.10.042.
9. Santos-García D, de Deus Fonticoba T, Suárez Castro E, Aneiros Díaz A, McAfee D. 5-2-1 Criteria: a simple screening tool for identifying advanced PD patients who need optimization of Parkinson's treatment. *Parkinsons Dis.* 2020;2020:7537924. doi:10.1155/2020/7537924.
10. Levodopa Equivalent Dose Calculator. Parkinson's Measurement Toolbox. [Acedido em janeiro de 2025] Disponível em: <https://www.parkinsonsmeasurement.org/toolBox/levodopaEquivalentDose.htm>.
11. Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2018;17:749-59. doi:10.1016/S1474-4422(18)30239-4.
12. Espay AJ, Stocchi F, Pahwa R, Albanese A, Ellenbogen A, Ferreira JJ, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa-carbidopa infusion (ND0612) for Parkinson's disease with motor fluctuations (BouNDless): a phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2024;23:465-76. doi:10.1016/S1474-4422(24)00052-8.
13. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, Fisseha N, Fung VS, Jeong A, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21:1099-1110. doi:10.1016/S1474-4422(22)00400-8.
14. Sesar Á, Fernández-Pajarín G, Ares B, Rivas MT, Castro A. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: 10-year experience with 230 patients. *J Neurol.* 2017;264:946-954. doi:10.1007/s00415-017-8477-0.
15. Fasano A, García-Ramos R, Gurevich T, Jech R, Bergmann L, Sanchez-Solís O, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: long-term results from COSMOS. *J Neurol.* 2023;270:2765-75. doi:10.1007/s00415-023-11615-3.
16. Chaudhuri KR, Facheris MF, Bergmans B, Bergquist F, Criswell SR, Jia J, et al. Improved sleep correlates with improved quality of life and motor symptoms with foslevodopa/foscarbidopa. *Mov Disord Clin Pract.* 2024;11:861-6. doi:10.1002/mdc3.14018.
17. Borgemeester RW, Drent M, van Laar T. Motor and non-motor outcomes of continuous apomorphine infusion in 125 Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;23:17-22.
18. Yoshihara N, Nishikawa N, Watanabe R, Hattori N. Skin inflammatory reactions in patients with continuous subcutaneous injection of foslevodopa-foscarbidopa hydrate: histopathology. *Mov Disord.* 2025;40:378-9. doi:10.1002/mds.30069.
19. Weise D, Haferkamp S. Neutrophil-rich infusion site reactions after continuous subcutaneous application of foslevodopa/foscarbidopa. *Mov Disord.* 2025 (in press). doi:10.1002/mds.30121.
20. Acland KM, Churchyard A, Fletcher CL, Turner K, Lees A, Dowd PM. Panniculitis in association with apomorphine infusion. *Br J Dermatol.* 1998;138:480-482. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02128.x.
21. Mendes-Bastos P, Simões RM. Algorithm for managing infusion site adverse events caused by subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa and other device-aided therapies for advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2024;107185. doi:10.1016/j.parkreldis.2024.107185.
22. Koeglsperger T, Berberovic E, Dresel C, Haferkamp S, Kasubek J, Müller R, et al. Real-world experience with continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa infusion: insights and recommendations. *J Neural Transm.* 2025 (in press). doi: 10.1007/s00702-025-02911-5.