

**Eficácia e segurança da safinamida em pacientes com doença de Parkinson:  
uma revisão integrativa**

**Efficacy and safety of safinamide in patients with Parkinson's disease: an  
integrative review**

**Eficacia y seguridad de safinamida en pacientes con enfermedad de  
Parkinson: una revisión integradora**

DOI:10.34119/bjhrv7n2-434

Originals received: 03/25/2024

Acceptance for publication: 04/15/2024

**Jacy Martins da Silva Júnior**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: jacyjr@icloud.com

**Fernanda Carvalho de Azevedo**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: medfernanda@hotmail.com

**Ingrid Victoria Salviano Oliveira Queiroz**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UNIFG

Endereço: Guanambi, Bahia, Brasil

E-mail: ingrid.salviano.queiroz@gmail.com

**Ingrid Costa da Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: ingrid2009ind@hotmail.com

**Thalia Castro Souza**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: thalia-castro16@hotmail.com

**Rafaela Varjão Dias**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Zarns

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: rafaelavarjao2000@hotmail.com

**Manuela Souza Costa Fragoso**

Especialista em Saúde Pública, Graduada em Medicina  
Instituição: Centro Universitário Unex  
Endereço: Feira de Santana, Bahia, Brasil  
E-mail: manucostafragoso@hotmail.com

**Sabrina Silva Gomes**

Graduada em Medicina  
Instituição: Centro Universitário UNIFG  
Endereço: Guanambi, Bahia, Brasil  
E-mail: sabrinasilvagomes22@gmail.com

**Isabella Maria de Souza Martins**

Graduada em Medicina  
Instituição: Centro Universitário UNIFG  
Endereço: Guanambi, Bahia, Brasil  
E-mail: curarx@yahoo.com.br

**Claudia Maria Oliveira Nunes**

Graduada em Fisioterapia em Nutrição, Graduada em Medicina  
Instituição: Centro Universitário Unex  
Endereço: Feira de Santana, Bahia, Brasil  
E-mail: claudia.nunes78@yahoo.com.br

**Raiane Aparecida Santos Nascimento**

Graduada em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil  
E-mail: raiaenenascimento@hotmail.com

**Christiano Feuerschuette**

Graduado em Direito e Administração, Graduando em Medicina  
Instituição: Faculdade Zarns  
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil  
E-mail: christiano@feuerschuette.com

**Andrew Pereira da Silva**

Graduando em Medicina  
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)  
Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil  
E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

**RESUMO**

A doença de Parkinson é definida como um distúrbio neurodegenerativo, o qual afeta 1 a 2 pessoas em cada 1.000 na população em geral, sendo que a prevalência aumenta com a idade, afetando 1% da população acima de 60 anos. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança da safinamida no tratamento da doença de Parkinson, a partir de ensaios clínicos publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos; artigos publicados nos últimos 03 anos

(2021-2024); que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca do uso da safinamida em pacientes com doença de Parkinson. Ficou constatado que a utilização de safinamida nas doses de 50 mg/dia e 100 mg/dia em pacientes com doença de Parkinson demonstrou bom perfil de segurança e tolerabilidade em pacientes em uso de levodopa, além de eficácia em sintomas motores como como bradicinesia, rigidez e tremores, sendo visto que a dose de 50 mg/dia não demonstrou eficácia em relação aos sintomas autonômicos. Ademais, verificou-se uma eficácia da safinamida de forma semelhante em diferentes grupos étnicos, além da não interferência de fatores como idade, comorbidades e condições psiquiátricas associadas.

**Palavras-chave:** safinamida, doença de Parkinson, ensaio clínico.

## ABSTRACT

Parkinson's disease is defined as a neurodegenerative disorder, which affects 1 to 2 people in every 1,000 in the general population, with prevalence increasing with age, affecting 1% of the population over 60 years of age. This review study sought to evaluate new studies on the efficacy and safety of safinamide in the treatment of Parkinson's disease, based on clinical trials published in current medical literature. This is an integrative review research carried out using the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: clinical trials; articles published in the last 3 years (2021-2024); that had full text available and that addressed the use of safinamide in patients with Parkinson's disease. It was found that the use of safinamide at doses of 50 mg/day and 100 mg/day in patients with Parkinson's disease demonstrated a good safety and tolerability profile in patients using levodopa, in addition to efficacy in motor symptoms such as bradykinesia, rigidity and tremors, given that the dose of 50 mg/day did not demonstrate efficacy in relation to autonomic symptoms. Furthermore, safinamide was found to be similarly effective in different ethnic groups, in addition to the non-interference of factors such as age, comorbidities and associated psychiatric conditions.

**Keywords:** safinamide, Parkinson's disease, clinical trial.

## RESUMEN

La enfermedad de Parkinson se define como un trastorno neurodegenerativo, que afecta a 1 o 2 personas de cada 1.000 en la población general, cuya prevalencia aumenta con la edad, afectando al 1% de la población mayor de 60 años. Este estudio de revisión buscó evaluar nuevos estudios sobre la eficacia y seguridad de la safinamida en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, basándose en ensayos clínicos publicados en la literatura médica actual. Se trata de una investigación de revisión integradora realizada utilizando la base de datos PubMed, que tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos; artículos publicados en los últimos 3 años (2021-2024); que tenía el texto completo disponible y que abordaba el uso de safinamida en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se encontró que el uso de safinamida a dosis de 50 mg/día y 100 mg/día en pacientes con enfermedad de Parkinson demostró un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes que usaban levodopa, además de eficacia en síntomas motores como bradicinesia, rigidez y temblores, dado que la dosis de 50 mg/día no demostró eficacia en relación a los síntomas autonómicos. Además, se encontró que la safinamida era igualmente efectiva en diferentes grupos étnicos, además de la no interferencia de factores como la edad, las comorbilidades y las condiciones psiquiátricas asociadas.

**Palabras clave:** safinamida, enfermedad de Parkinson, ensayo clínico.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson é definida como um distúrbio neurodegenerativo que se apresenta, em especial, em pacientes acima de 60 anos, com lentidão generalizada dos movimentos, conhecida como bradicinesia e, pelo menos, um outro sintoma, seja a presença de tremor ou rigidez em repouso. Além disso, pode haver a presença de perda do olfato, disfunção do sono, distúrbios do humor, sialorreia, constipação e movimentos periódicos excessivos dos membros durante o período do sono (Alexoudi; Alexoudi; Gatzonis, 2018; Mirpour et al., 2018).

Sabe-se que a doença de Parkinson afeta 1 a 2 pessoas em cada 1.000 na população em geral, sendo que a prevalência aumenta com a idade, afetando 1% da população acima de 60 anos. Ademais, é importante destacar que de 5% a 10% dos pacientes apresentam predisposição genética. Observa-se, ainda, o aumento da incidência e da prevalência da doença de Parkinson com o avanço da idade, sendo a condição mais comum em homens (Berg et al., 2018; Kabra et al., 2018).

O distúrbio é marcado por um início lento, mas progressivo, sendo o tremor um dos primeiros sintomas apresentados pelo paciente, seguido de bradicinesia e rigidez. Ademais, observa-se, de forma tardia, um quadro de instabilidade postural, o que pode afetar significativamente a qualidade de vida. Estes sintomas motores podem ser precedidos por sintomas autonômicos em determinados pacientes. A história e a apresentação clínica, portanto, serão fundamentais para o estabelecimento do diagnóstico na maior parte dos pacientes (Odin et al., 2018; Shen et al., 2018).

Em relação ao tratamento da doença de Parkinson, sabe-se que a levodopa é a opção de escolha no manejo, a qual é empregada em combinação com a carbidopa, o que diminui efeitos colaterais e melhora a biodisponibilidade no sistema nervoso central. Os agonistas da dopamina, a exemplo do pramipexol ou ropinirol, podem ser utilizados de início em pacientes mais jovens, sendo pontuado a menor eficácia em relação à levodopa, porém com uma menor taxa de efeitos colaterais. Caso o sintoma predominante seja o tremor, as medicações recomendadas são os anticolinérgicos ou a amantadina (Odin et al., 2018; Shen et al., 2018).

Com a progressão da doença e o uso prolongado de levodopa, ocorre uma redução de seu efeito entre as doses, sendo necessária a aplicação de terapia adicional, em alguns casos, para o manejo de flutuações motoras resultantes. Dentre as opções disponíveis, neste caso, estão os inibidores da monoamina oxidase tipo B (MAO-B). Ao inibir tal enzima com a medicação,

ocorre a redução do metabolismo da dopamina, possibilitando a elevação das concentrações de dopamina no sistema nervoso central (Borghain et al., 2014; Schapira et al., 2017).

Dentro deste grupo de medicações, a safinamida atua inibindo de forma seletiva e reversível a enzima MAO-B, além de inibir a liberação de glutamato, o qual pode desempenhar algum papel nas flutuações motoras presentes. Sabe-se que a meia-vida da safinamida é de 20 a 30 horas, sendo que a maior parte dos metabólitos da droga são excretados pela urina. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, doses mais baixas são recomendadas e, em caso de insuficiência hepática grave, a safinamida é contraindicada (Borghain et al., 2014; Schapira et al., 2017). Diante disso, o presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança da safinamida no tratamento da doença de Parkinson, a partir de ensaios clínicos publicados na literatura médica atual.

## 2 METODOLOGIA

O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em março de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Safinamide” e “Parkinson's disease”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Safinamida” e “Doença de Parkinson”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

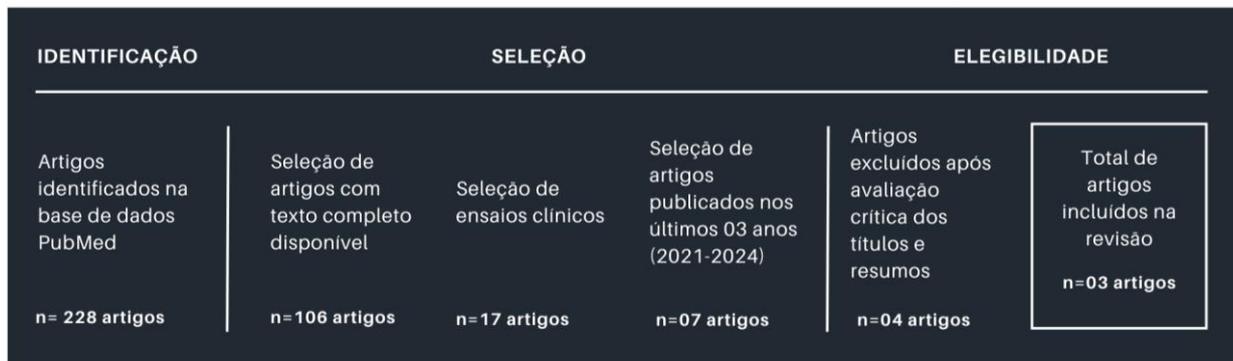
Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos; artigos publicados nos últimos 03 anos (2021-2024); que possuíssem texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso da safinamida em pacientes com doença de Parkinson. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

## 3 RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 228 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 106 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos, encontraram-se como resultado 17 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 03 anos (2021-2024), foram encontrados 07 artigos. A partir de uma

avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 03 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	ABBRUZZESE et al., 2021	CATTANEO; KULISEVSKY, 2024	NOMOTO et al., 2022
Título	<i>A European Observational Study to Evaluate the Safety and the Effectiveness of Safinamide in Routine Clinical Practice: The SYNAPSES Trial</i>	<i>The Effects of Safinamide in Chinese and Non-Chinese Patients with Parkinson's Disease</i>	<i>Characteristics of wearing-off and motor symptoms improved by safinamide adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: A post hoc analysis of a Japanese phase 2/3 study</i>
Objetivos	Descrever a ocorrência de eventos adversos em pacientes com doença de Parkinson (DP) tratados com safinamida em condições reais.	Analisar a eficácia e segurança da safinamida em pacientes chineses com doença de Parkinson (DP) nos estudos principais SETTLE e XINDI em comparação com a população não chinesa do estudo SETTLE.	Caracterizar a resposta do tratamento ao desgaste em cada dose de safinamida de acordo com os fatores antecedentes do paciente, além de explorar o impacto da safinamida nos sintomas motores.
Tipo de Estudo	Estudo de coorte observacional, multicêntrico e retrospectivo-prospectivo.	SETTLE e XINDI foram ensaios multicêntricos de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo.	Estudo de grupos paralelos, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de 24 semanas.
Método/Amostragem	1.610 pacientes com diagnóstico de DP e em uso de safinamida foram acompanhados por até 12 meses com análises realizadas na população geral e em pacientes com idade >75 anos, com comorbidades relevantes e com condições	Os pacientes receberam safinamida ou placebo como complemento da levodopa. A segurança foi avaliada através da frequência de eventos adversos. Dados de 440 pacientes não chineses e 109 pacientes chineses no estudo SETTLE, e 305 pacientes chineses no estudo	Análises de regressão múltipla em pacientes tratados com safinamida (50 ou 100 mg/dia) avaliaram alterações no tempo ON diário sem discinesia problemática de acordo com variáveis clínicas basais. Ademais, foram realizadas análises de subgrupos pela

	psiquiátricas.	XINDI foram considerados para esta análise post hoc.	pontuação da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS).
<b>Principais Resultados</b>	O estudo confirma o bom perfil de segurança da safinamida mesmo em grupos especiais de pacientes. As complicações motoras e os escores motores melhoraram com resultados clinicamente significativos na escala UPDRS mantidos em longo prazo.	Foram observados resultados positivos significativos a favor da safinamida em todas as populações para os parâmetros de avaliação primários e secundários, sem diferenças em termos de magnitude.	O perfil de resposta observado à dose de 50 mg/dia pode estar relacionado aos sintomas não motores basais, mas isso não foi verdade para a dose de 100 mg/dia. Ambas as doses de safinamida melhoraram os principais sintomas motores em pacientes com doença de Parkinson tratados com levodopa.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

#### 4 DISCUSSÃO

O atual padrão ouro de tratamento farmacológico para doença de Parkinson (DP) consiste no uso do precursor da dopamina, a levodopa, que compreende na fisiopatologia desta condição a perda degenerativa de neurônios dopaminérgicos da substância negra (Nomoto et al., 2022). Entretanto, tremores e distúrbios de marcha podem se mostrar resistentes à levodopa, levando pesquisadores a investigar o papel de outros neurotransmissores, como o glutamato, na origem desses sintomas (Abbruzzese et al., 2021; Cattaneo; Kulisevsky, 2024; Nomoto et al., 2022).

Nesse cenário surge a safinamida, fármaco multimodal com ação dopaminérgica pela inibição reversível da monoamina oxidase B (MAO-B) e da modulação do glutamato, capaz de oferecer uma abordagem inovadora para pacientes com DP. Vale destacar que nenhum dos medicamentos adjuvantes disponíveis para tratamento da DP com mecanismo de ação duplo e que possuem indicação para sintomas de desgaste, como selegilina e rasagilina, possuem mecanismo similar à safinamida, o que fez com que a *Movement Disorder Society* a incluíssem em uma classe nova de medicamentos (Nomoto et al., 2022).

O recente estudo SYNAPSES recomendado pela Agência Europeia de Medicamentos ajudou no procedimento inicial de introdução da safinamida no mercado. Isso porque até então não haviam ensaios clínicos que fornecessem dados sobre o uso da droga em pacientes com mais de 75 anos, com comorbidades associadas e sintomas psiquiátricos associados. O estudo de coorte citado observou o perfil de segurança e o padrão de uso da safinamida, investigando

aspectos como efeitos adversos e prescrição na rotina da prática clínica (Abbruzzese et al., 2021).

Para isso, tal estudo observacional realizado em 128 centros neurológicos e geriátricos especializados em DP da Bélgica, Alemanha, Itália, Espanha, Suíça e Reino Unido avaliou 1.610 pacientes com DP, sendo 25,1% destes pacientes com idade superior a 75 anos e 70,8% com comorbidades associadas, e que iniciaram safinamida no início do estudo ou até quatro meses anteriores à ele durante 12 meses após o início do tratamento. Durante a observação desses pacientes, 45,8% apresentaram efeitos adversos, número 50% menor do que o apresentado pela rasagilina em estudo clínico anterior (Abbruzzese et al., 2021).

Entre os efeitos adversos, a discinesia foi a mais frequente, relatada por 13,7% dos pacientes, achado esperado em razão do aumento da biodisponibilidade de levodopa nesses indivíduos. Além disso, a avaliação dos sintomas pelo score motor UPDRS (Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson) revelou melhorias significativas em mais de 40% dos pacientes, achado que em combinação com os demais corrobora com perfil de segurança e tolerabilidade da safinamida, apontando que aspectos como idade, comorbidade e condições psiquiátricas associadas não parecem ter efeito nos aspectos abordados no estudo (Abbruzzese et al., 2021).

Outro recente estudo analisou dados do estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, que demonstrou a eficácia da safinamida na melhora do desgaste e dos sintomas motores em pacientes com DP, a fim de caracterizar a resposta apresentada pelos participantes para cada dose de safinamida. A principal motivação para essa análise pós-hoc se deve ao fato de que não foi realizado até o momento um detalhamento das diferenças entre as doses de 50 mg/dia e 100 mg/dia de safinamida em pacientes com doença de Parkinson (Nomoto et al., 2022).

Assim, após uma análise de regressão múltipla foi visto que o tempo sem discinesia sofreu melhora em ambas as doses de safinamida (50 mg/dia e 100 mg/dia), apesar de que apenas no grupo que recebeu 50 mg/dia não houve melhora observada nos sintomas não motores. Desse modo, os autores concluem que ambas as doses de safinamida são eficazes na redução dos principais sintomas motores em pacientes com DP tratados com levodopa, tendo em vista que os principais sintomas motores da DP como bradicinesia, rigidez e tremor sofreram melhora em ambos os grupos (Nomoto et al., 2022).

Outro estudo em relação ao tema investigou as diferenças étnicas existentes na manifestação clínica da DP em pacientes chineses. Isso porque nessa população há uma propensão maior de sintomas como discinesia e depressão se manifestarem. Nesse sentido, foi

analisada a eficácia e a segurança que a safinamida apresentou em pacientes chineses com DP, comparando dados dos principais estudos que abordam populações chinesa e estrangeira (XINDI vs SETTLE). A escolha desses ensaios multicêntricos se deu devido à semelhança entre desenho de estudo, ambos randomizados e controlados por placebo, e posologia administrada da safinamida (inicialmente 50 mg/dia durante 15 dias e posteriormente 100 mg/dia) (Cattaneo; Kulisevsky, 2024).

Após a análise dos dados de ambos os ensaios, não foi identificado qualquer interação de tratamento relacionada com etnia para nenhum parâmetro, achado que ressalta a homogeneidade dos efeitos da safinamida no tratamento da DP em diferentes populações. No entanto, apesar dos autores avaliarem a segurança e a tolerabilidade da droga como semelhantes em comparação com outros grupos étnicos, estes defendem a necessidade de mais estudos que possam investigar possíveis diferenças em situações da vida real (Cattaneo; Kulisevsky, 2024).

## 5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, constatou-se a utilização de safinamida nas doses de 50 mg/dia e 100 mg/dia em pacientes com doença de Parkinson demonstrou bom perfil de segurança e tolerabilidade em pacientes em uso de levodopa, além de eficácia em sintomas motores como como bradicinesia, rigidez e tremores, sendo visto que a dose de 50 mg/dia não demonstrou eficácia em relação aos sintomas autonômicos. Além disso, verificou-se uma eficácia da safinamida de forma semelhante em diferentes grupos étnicos, além da não interferência de fatores como idade, comorbidades e condições psiquiátricas associadas.

## REFERÊNCIAS

- ABBRUZZESE, G. et al. A European observational study to evaluate the safety and the effectiveness of safinamide in routine clinical practice: the SYNAPSES trial. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 11, n. 1, p. 187-198, 2021.
- ALEXOUDI, A.; ALEXOUDI, I.; GATZONIS, S. Parkinson's disease pathogenesis, evolution and alternative pathways: A review. **Revue Neurologique**, v. 174, n. 10, p. 699-704, 2018.
- BERG, D. et al. Movement disorder society criteria for clinically established early Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 33, n. 10, p. 1643-1646, 2018.
- BORGOHAIN, R. et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. **Movement Disorders**, v. 29, n. 2, p. 229-237, 2014.
- CATTANEO, C.; KULISEVSKY, J. The Effects of Safinamide in Chinese and Non-Chinese Patients with Parkinson's Disease. **Advances in Therapy**, v. 41, n. 2, p. 638-648, 2024.
- KABRA, A. et al. Emerging and alternative therapies for Parkinson disease: an updated review. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 22, p. 2573-2582, 2018.
- MIRPOUR, S. et al. Impact of DAT-SPECT on management of patients suspected of parkinsonism. **Clinical Nuclear Medicine**, v. 43, n. 10, p. 710-714, 2018.
- NOMOTO, M. et al. Characteristics of wearing-off and motor symptoms improved by safinamide adjunct therapy in patients with Parkinson's disease: A post hoc analysis of a Japanese phase 2/3 study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 434, p. 120083, 2022.
- ODIN, P. et al. Viewpoint and practical recommendations from a movement disorder specialist panel on objective measurement in the clinical management of Parkinson's disease. **NPJ Parkinson's Disease**, v. 4, n. 1, p. 14, 2018.
- SCHAPIRA, A. H. et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. **JAMA Neurology**, v. 74, n. 2, p. 216-224, 2017.
- SHEN, Y. et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: clinical implications and management. **Chinese Medical Journal**, v. 131, n. 8, p. 974-981, 2018.