

Bárbara Naeme de Lima Cordeiro

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FADIGA E DESFECHOS DE ESTRUTURA E FUNÇÃO,  
ATIVIDADE E PARTICIPAÇÃO EM PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON:**  
uma revisão sistemática

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2017

Bárbara Naeme de Lima Cordeiro

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FADIGA E DESFECHOS DE ESTRUTURA E FUNÇÃO,  
ATIVIDADE E PARTICIPAÇÃO EM PESSOAS COM DOENÇA DE PARKINSON:  
uma revisão sistemática**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de pós graduação *lato sensu* em Fisioterapia Neurofuncional do Adulto da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientadora: Profa. Dra. Lidiane Andréa Oliveira Lima

Co-orientadora: Profa. Dra. Verena Kise Capellini

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2017

## RESUMO

**Objetivo:** investigar a associação da fadiga com os desfechos dos três grandes domínios da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), em pessoas com doença de Parkinson (DP). A pergunta clínica foi: em indivíduos com DP, a fadiga apresenta alguma associação com: 1) estrutura e função corporal, 2) atividade e 3) participação?

**Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática de estudos observacionais analíticos (coorte e caso-controle), não analíticos (transversais) e experimentais em humanos (ensaios clínicos). Os participantes eram indivíduos de qualquer idade, sexo ou etnia, com DP em qualquer estágio da doença. Os desfechos foram fadiga e quaisquer outras medidas de estrutura e função corporal, atividade e participação. **Resultados:** dos 60 estudos que compuseram a amostra, para esta etapa de desenvolvimento da revisão, foram discutidos apenas os artigos abordando a associação da fadiga com a marcha (n = 3). Nestes, a fadiga correlacionou-se com comprimento do passo, velocidade, aceleração e capacidade de marcha, no entanto, este sintoma não revelou-se preditor de marcha nas pessoas com DP. Em contrapartida, estes parâmetros espaço-temporais da marcha mostraram-se preditores de fadiga em indivíduos com DP. **Conclusão:** evidências sobre a associação entre a fadiga e a marcha em indivíduos com DP são limitadas devido à pequena quantidade de estudos disponíveis. Ainda assim, este estudo mostrou que: 1) a fadiga é um fator de pequena importância dentro da complexidade de aspectos comportamentais que determinam a marcha nas pessoas com DP e que 2) as limitações da marcha de indivíduos com DP interferem na fadiga, sugerindo o tratamento de alterações dos parâmetros da marcha quando a fadiga encontrar-se presente nesses indivíduos. **Palavras-chave:** Doença de Parkinson. Fadiga. Revisão sistemática.

## ABSTRACT

**Aim:** to investigate whether there is a relationship between fatigue and the outcomes of the three major domains of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in people with Parkinson's disease (PD). The clinical question was: in PD population, does the fatigue relate to: 1) body structure and function, 2) activity and 3) participation?

**Methods:** a systematic review of observational, analytical, non-analytical (cross-sectional) and experimental studies in humans (clinical trials) was performed. The study included participants with PD of all ages, gender or ethnicity. The outcomes were fatigue and other measures of body structure and function, activity and participation. **Results:** from the 60 studies that composed the sample, only the papers that measured the relationship between fatigue and gait ( $n = 3$ ) were discussed at this review phase. Fatigue correlated with stride length, gait velocity, acceleration and gait capability, however, this symptom was not a predictor of gait in people with PD. In contrast, these spatio-temporal gait parameters are predictors of fatigue in people with PD. **Conclusion:** evidence on the relationship between fatigue and gait in PD is limited because of the small number of studies available. Nevertheless, this study showed that: 1) fatigue is a factor of small importance within the complexity of behaviors that determine gait in people with PD and that 2) the gait limitations in people with PD interfere with fatigue, suggesting the treatment of gait disturbance when fatigue is present in this population.

**Keywords:** Parkinson's disease. Fatigue. Systematic review.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2 MÉTODOS.....</b>	<b>8</b>
Identificação e seleção dos estudos .....	8
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos.....	9
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>10</b>
Seleção dos estudos para a revisão .....	10
Características dos estudos analisados .....	11
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>17</b>
<b>ANEXOS E APÊNDICES.....</b>	<b>19</b>
<b>Apêndice 1 - Estratégia de busca .....</b>	<b>19</b>
<b>Anexo 1 .....</b>	<b>20</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma doença progressiva e degenerativa do sistema nervoso central. É a segunda doença neurodegenerativa mais comum, apresentando maior incidência no sexo masculino e prevalência de 1 a 2% na população acima de 65 anos (DOWDING *et al.*, 2006). A DP causa sinais e sintomas motores e não motores (ZUO *et al.*, 2016). Dentre os sintomas não motores, a fadiga é o mais frequente e mais da metade das pessoas com DP reportam que a mesma é um dos sintomas mais graves e incapacitantes (MORITA *et al.*, 2011; LIM *et al.*, 2015; GOLAB-JANOWSKA *et al.*, 2016).

Atualmente, não existe uma definição universalmente aceita para a fadiga (FRIEDMAN *et al.*, 2011). A fadiga na DP pode ser classificada em fadiga periférica e fadiga central. A fadiga periférica refere-se a um processo objetivamente mensurável em que um músculo perde força após contrações repetidas. A fadiga central caracteriza-se pela dificuldade de iniciar e/ou manter uma atividade voluntária e pode ser subdividida em fadiga física e mental (CHAUDHURI e BEHAN, 2004; FRIEDMAN *et al.*, 2011). A fadiga física envolve um sentimento de exaustão física e falta de energia para realizar tarefas físicas, apesar da capacidade e motivação para executar a tarefa. A fadiga mental relaciona-se aos efeitos cognitivos experimentados durante e após períodos prolongados de atividades cognitivas, as quais requerem concentração sustentada e resistência mental (FRIEDMAN *et al.*, 2010).

A literatura tem mostrado associações da fadiga com sinais clínicos e desfechos funcionais em pessoas com DP. A fadiga aumenta a gravidade da depressão e de distúrbios do sono, interfere nos sinais e sintomas motores, na cognição, no comportamento social e psicológico (STOCCHI *et al.*, 2014), no nível de atividade física e na capacidade funcional, contribuindo para o sedentarismo na DP (GARBER e FRIEDMAN, 2003; ELBERS *et al.*, 2009; GOLDMAN *et al.*, 2014). Além disso, estudos demonstraram uma associação entre distúrbios de marcha e fadiga (TANAKA *et al.*, 2014). Dessa forma, a fadiga repercute negativamente na funcionalidade e na qualidade de vida desses indivíduos (MARTINEZ-MARTIN *et al.*, 2011; SONG *et al.*, 2014; PRAKASH *et al.*, 2016).

Diante do impacto negativo da fadiga em diferentes aspectos de saúde e funcionalidade do indivíduo com DP e dos possíveis efeitos da funcionalidade sobre a fadiga, faz-se necessário investigar a associação da fadiga com os três grandes domínios da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), a fim de gerar uma base racional para o tratamento da fadiga na DP. Assim, o objetivo geral deste estudo foi investigar a associação da fadiga com os desfechos dos três grandes domínios da CIF, em

peessoas com DP. A pergunta clínica foi: em indivíduos com DP, a fadiga apresenta alguma associação com: 1) estrutura e função corporal, 2) atividade e 3) participação?

## 2 MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada seguindo as recomendações do *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis* (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2010; SHAMSEER *et al.*, 2015). De acordo com este guia, o protocolo desta revisão foi submetido ao *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) em 07/09/2017, no entanto, ainda não foi registrado.

### Identificação e seleção dos estudos

Pesquisas no *PubMed*, *CINAHL*, *Web of Science*, *PEDro*, *LILACS* e *SciELO* foram realizadas em inglês, espanhol e português, considerando os últimos 10 anos (maio de 2007 a maio de 2017), com as palavras-chaves *Parkinson Disease* e *fatigue* (o APÊNDICE 1 demonstra a estratégia de busca registrada no *PubMed*). Dois avaliadores analisaram os títulos e resumos dos artigos, oriundos da busca descrita acima, para selecionar os estudos potencialmente relevantes. Os mesmos dois examinadores, cegados em relação aos autores, revista científica e resultados dos estudos, revisaram, de modo independente, o texto completo de cada um dos estudos selecionados, classificando-os de acordo com os critérios de elegibilidade (QUADRO 1). Discordâncias foram resolvidas por consenso entre os dois examinadores e, nos casos em que não houve consenso, um terceiro examinador foi consultado.

### Quadro 1. Critérios de elegibilidade.

#### Critérios de inclusão:

##### 1. Desenho do estudo

- Estudo observacional analítico (coorte e caso-controle), não analítico (transversal) e experimental em humanos (ensaio clínico)

##### 2. Participantes

- Indivíduos de qualquer idade, sexo ou etnia, com DP em qualquer estágio da doença

##### 3. Desfechos

- Fadiga
- Quaisquer outras medidas de estrutura e função corporal, atividade e participação

#### Critérios de exclusão:

### **1. Pesquisa**

- Estudos cuja análise estatística não explorasse a associação entre a fadiga e os domínios da CIF

### **2. Participantes**

- Indivíduos que apresentassem diagnóstico de parkinsonismo secundário, Parkinson-plus ou outras doenças neurodegenerativas

### Medidas de desfecho

Fadiga central mensurada por métodos validados para avaliação da mesma (*Iowa fatigue scale – IFS, Fatigue impact scale for daily use – D-FIS, Fatigue questionnaire – FQ, Fatigue severity index – FSI, Fatigue severity inventory – FSI, Fatigue severity scale – FSS, Functional assessment of chronic illness therapy fatigue subscale – FACIT-F, Modified fatigue impact scale – MFIS, Multidimensional fatigue inventory – MFI, Parkinson fatigue scale – PFS, Parkinson fatigue scale 16 – PFS-16, The short form of the multidimensional fatigue symptom inventory – MFSI-SF, Visual analogue scale – VAS*) (FRIEDMAN *et al.*, 2010; ELBERS *et al.*, 2012).

Domínios da CIF mensurados por instrumentos que fornecessem medidas diretas ou indiretas do desfecho em questão, podendo os resultados ser apresentados em dados contínuos, ordinais ou nominais.

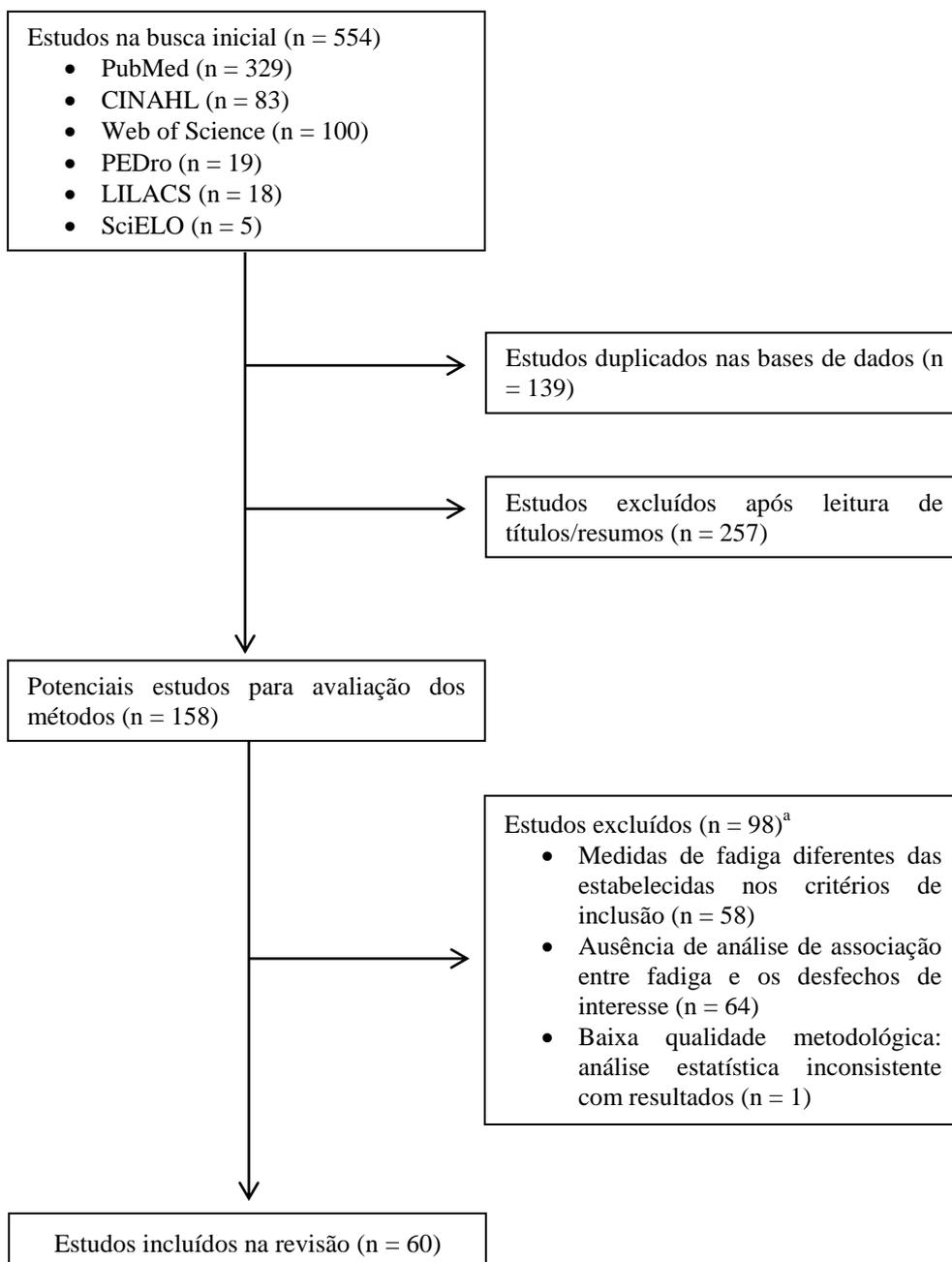
### **Avaliação da qualidade metodológica dos estudos**

A qualidade metodológica dos artigos, incluídos nesta revisão, foi avaliada de acordo com o Formulário de revisão crítica - estudos quantitativos (*Critical review form - quantitative studies*) (ANEXO 1), o qual é composto por 15 itens, sendo um para caracterização do estudo e os demais destinados a mensurar a qualidade metodológica (LAW *et al.*, 1998).

### 3 RESULTADOS

#### Seleção dos estudos para a revisão

A pesquisa nas seis bases de dados identificou 554 artigos. Destes, 139 apareciam em mais de uma base de dados, restando, assim, 415 trabalhos. Após a leitura dos títulos e resumos destes 415, foram selecionados 158 estudos. Depois de analisar os textos completos destes 158, 60 estudos, os quais não apresentaram nenhum critério de exclusão, atenderam a todos os critérios de inclusão e apresentaram adequada qualidade metodológica, compuseram a amostra desta revisão. A Figura 1 mostra o processo de seleção.



**Figura 1.** Seleção dos estudos para a revisão sistemática.

<sup>a</sup> Alguns estudos foram excluídos por apresentarem mais de um critério de exclusão.

No entanto, nesta etapa de desenvolvimento desta revisão, serão discutidos apenas os artigos abordando a associação da fadiga com a marcha (n = 3), como um desfecho de atividade da CIF.

**Características dos estudos analisados**

No que tange à qualidade metodológica, estes três estudos apresentaram um objetivo claro, realizaram uma revisão de literatura relevante para o tema e descreveram detalhadamente a amostra, sendo que apenas um (LORD *et al.*, 2011) apresentou justificativa para o tamanho amostral. Todos apresentaram medidas de desfechos válidas e confiáveis e apresentaram, de forma detalhada, os procedimentos metodológicos empregados na medida dos desfechos. Para todos os estudos, os resultados foram relatados em termos de significância estatística, os métodos de análise foram adequados e a relevância clínica foi reportada. Em nenhum deles houve relato de abandono do estudo pelos participantes. E, por fim, todos apresentaram conclusões coerentes com os métodos e resultados do estudo (TABELA 1).

**Tabela 1.** Qualidade metodológica dos estudos de acordo com o Formulário de revisão crítica - estudos quantitativos (n = 3).

Estudo		Elbers <i>et al.</i> (2013)	Lord <i>et al.</i> (2011)	Tanaka <i>et al.</i> (2014)
<b>Objetivo</b>		S	S	S
<b>Literatura</b>		S	S	S
<b>Amostra</b>	Q1	S	S	S
	Q2	N	S	N
<b>Desfechos</b>	Q1	S	S	S
	Q2	S	S	S
<b>Intervenção</b>	Q1	NA	NA	NA
	Q2	NA	NA	NA
	Q3	NA	NA	NA
<b>Resultados</b>	Q1	S	S	S
	Q2	S	S	S
	Q3	S	S	S
	Q4	N	N	N
<b>Conclusão</b>		S	S	S

S= sim; N = não; NA = não se aplica; Q1 = questão 1; Q2 = questão 2; Q3 = questão 3; Q4 = questão 4.

Em relação aos participantes, que totalizaram 278 indivíduos com DP, a média de idade variou de 67 a 69 anos e o estágio da doença, de acordo com a escala de Hoehn e Yahr, oscilou entre 2 e 3. O tamanho amostral dos estudos variou de 50 a 153 sujeitos (Tabela 2).

Elbers *et al.* (2013) dimensionaram o efeito da fadiga sobre a capacidade de marcha comunitária. Classificaram a capacidade de marcha comunitária dos pacientes usando o domínio de mobilidade da *Nottingham Extended Activities of Daily Living Index* (NEAI): aqueles com resposta positiva às questões 1 (você caminha em ambientes externos) e 5 (você atravessa ruas) foram considerados deambuladores comunitários. O MFI foi escolhido para mensurar os aspectos físicos (MFI fadiga geral/MFI fadiga física (GF/PF) e MFI redução de atividade) e mentais (MFI fadiga mental e MFI redução de motivação) da fadiga. Em uma análise de regressão logística bivariada, a fadiga mostrou-se preditora de marcha comunitária: para cada ponto extra no MFI GF/PF, a chance de o sujeito ser um deambulador comunitário diminuiu em 89%; para cada ponto extra no MFI redução de atividade, a chance de o participante ser um deambulador comunitário reduziu em 90%; para cada ponto extra no MFI fadiga mental, a chance de o indivíduo ser um deambulador comunitário diminuiu em 91%; para cada ponto extra no MFI redução de motivação, a chance de o sujeito ser um deambulador comunitário diminuiu em 86%; e para cada ponto extra no MFI total, a chance de o sujeito ser um deambulador comunitário decresceu em 95%. No entanto, a fadiga não contribuiu para o modelo de regressão logística multivariada (tabela 2).

Lord *et al.* (2011) investigaram se a fadiga interferia na variabilidade de parâmetros temporais da marcha. A fadiga foi mensurada pela subescala de fadiga geral do MFI. Usando um modelo de regressão múltipla hierárquica, eles mostraram que a fadiga não influenciou a variabilidade do tempo de passada e do tempo de duplo apoio (TABELA 2).

Tanaka *et al.* (2014) mediram a influência de parâmetros espaço-temporais da marcha sobre a fadiga. A PFS foi usada para mensurar, principalmente, a fadiga física. A fadiga correlacionou-se fracamente com a aceleração da marcha e moderadamente com a velocidade da marcha e o comprimento do passo, de modo que quanto maior a fadiga, menores foram o comprimento do passo, a velocidade e a aceleração da marcha. Na análise de regressão logística, a aceleração da marcha, a velocidade da marcha e o comprimento do passo confirmaram-se preditores de fadiga: para cada unidade de redução na aceleração da marcha, a chance de apresentar fadiga aumentou 90%; para cada unidade de diminuição na velocidade da marcha, a chance de apresentar fadiga cresceu 96%; e para cada unidade de decréscimo no comprimento do passo, a chance de apresentar fadiga aumentou 95% (TABELA 2).

**Tabela 2.** Características dos estudos (n = 3).

Estudo	Desenho	Participantes	Desfechos mensurados	Resultados
Elbers <i>et al.</i> (2013)	Transversal	n = 153 Idade (média ± DP) = 67,06 ± 7,54 HY (média ± DP) = 2,78 ± 0,6	<u>Fadiga:</u> MFI: aspectos físicos (MFI fadiga geral/MFI fadiga física (GF/PF) e MFI redução de atividade) e mentais (MFI fadiga mental e MFI redução de motivação) da fadiga  <u>Marcha:</u> Domínio de mobilidade da NEAI: deambulador comunitário (resposta positiva às questões 1 e 5)	Análise de regressão logística bivariada: fadiga mostrou-se preditora de marcha comunitária (MFI total: $\beta = -0,05$ , OR = 0,95, IC 95% = 0,93 – 0,97; MFI GF/PF: $\beta = -0,11$ , OR = 0,89, IC 95% = 0,85 – 0,94; MFI redução de atividade: $\beta = -0,11$ , OR = 0,90, IC 95% = 0,84 – 0,96; MFI fadiga mental: $\beta = -0,09$ , OR = 0,91, IC 95% = 0,85 – 0,98; MFI redução de motivação: $\beta = -0,15$ , OR = 0,86, IC 95% = 0,79 – 0,93). Modelo de regressão logística: fadiga não contribuiu.
Lord <i>et al.</i> (2011)	Transversal	n = 50 Idade (média ± DP) = 69,2 ± 6,6 HY em mediana = 3	<u>Fadiga:</u> MFI: subescala da fadiga geral  <u>Marcha:</u> Variabilidade do tempo de passada e de duplo apoio	Modelo de regressão múltipla hierárquica: fadiga não influenciou a variabilidade do tempo de passada e do tempo de duplo apoio.
Tanaka <i>et al.</i> (2014)	Transversal	n = 75 Idade (média ± DP) = 69,5 ± 5,5 HY (média ± DP) = 2,0 ± 0,5	<u>Fadiga:</u> PFS (fadiga física)  <u>Marcha:</u> Comprimento do passo, velocidade e aceleração da marcha	Coefficiente de Spearman: aceleração da marcha ( $\rho = -0,28$ ), velocidade da marcha ( $\rho = -0,41$ ), comprimento do passo ( $\rho = -0,36$ ). Análise de regressão logística: aceleração da marcha ( $\beta = -0,11$ , OR = 0,90, IC 95% = 0,84 – 0,97), velocidade da marcha ( $\beta = -0,04$ , OR = 0,96, IC 95% = 0,92 – 0,98), comprimento do passo ( $\beta = -0,05$ , OR = 0,95, IC 95% = 0,93 – 0,98).

n: número amostral; média ± DP: média ± desvio padrão; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; HY: escala de Hoehn e Yahr; NEAI: *Nottingham extended activities of daily living index*; MFI: *Multidimensional fatigue inventory*; PFS: *Parkinson's fatigue scale*.

## 4 DISCUSSÃO

De acordo com o nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática a investigar a associação da fadiga com a marcha. Os resultados sugerem que embora a fadiga possa correlacionar-se com comprimento do passo, velocidade, aceleração e capacidade de marcha, este sintoma não é preditor de marcha nas pessoas com DP. Em contrapartida, estes parâmetros espaço-temporais da marcha mostraram-se preditores da fadiga em indivíduos com DP.

Um das alterações de marcha, presente nas pessoas com DP, é a redução no comprimento do passo, que está intimamente relacionada com a alta taxa de quedas e a diminuição da independência desses indivíduos (AITA, 1982). Alguns estudos sugerem que esses pacientes têm dificuldade especial com a regulação interna do comprimento do passo, mostrando um aumento na cadência para compensar o tamanho reduzido (MORRIS *et al.*, 1994). Estes fatos, somados à consideração de que a redução do comprimento do passo piora a fadiga, revelam a extrema importância de aplicar estratégias terapêuticas efetivas para aumentar este parâmetro espacial da marcha.

Além dos distúrbios de marcha descritos acima, observam-se episódios de congelamento e diminuições na velocidade e aceleração da marcha. Mais uma vez, pensando na velocidade e aceleração de marcha como preditoras da fadiga, o treino de marcha enfatizando aumento na velocidade é outro aspecto imprescindível para a reabilitação de pessoas com DP.

Assim, a análise crítica dos resultados permite pensar que a melhora dos parâmetros espaço-temporais da marcha, de indivíduos com DP, poderia diminuir os escores da fadiga e que talvez o alvo terapêutico não fosse diretamente a fadiga e, sim, a marcha.

A variabilidade do tempo de passada é um meio de inferir o controle automático da locomoção na geração de um padrão rítmico de passos. Já a variabilidade no tempo de duplo apoio reflete mecanismos de controle postural que contribuem para o ato dinâmico de caminhar (GABELL e NAYAK, 1984). Além disso, a variabilidade da marcha pode ser pensada como um parâmetro de coordenação motora grossa bilateral (CAMICIOLI *et al.*, 2008). Assim, os resultados de Lord *et al.* (2011) permitem sugerir que a fadiga não interfere no controle rítmico e postural da marcha. No entanto, ainda não foi pesquisado se o controle rítmico e postural da marcha interfere na fadiga.

Ainda há de se considerar que a marcha, por si só, é um desfecho complexo que exige não somente a questão estrutural, mas também desempenho muscular. Portanto, estudos

que investigarem a associação do desempenho muscular na marcha com a fadiga periférica poderão trazer mais subsídios para o esclarecimento do assunto.

Uma das limitações deste estudo foi a opção por apresentar apenas os artigos que realizaram associação entre fadiga e marcha, considerando que a grande quantidade de artigos encontrados, na primeira fase desta revisão, somada à complexidade de seus resultados impossibilitariam discutir, com propriedade e profundidade, todos os artigos em tempo hábil. Essa limitação será resolvida na medida em que todos os trabalhos forem analisados.

Outra limitação foi o pequeno número de artigos analisando a associação da fadiga com a marcha, visto que a marcha é um desfecho complexo e multifatorial. Assim, sugere-se a realização de novos estudos com padronização das medidas de desfechos.

## 5 CONCLUSÃO

Evidências sobre a associação entre a fadiga e a marcha em indivíduos com DP são limitadas devido à pequena quantidade de estudos disponíveis. Ainda assim, este estudo mostrou que: 1) a fadiga é um fator de pequena importância dentro da complexidade de aspectos comportamentais que determinam a marcha nas pessoas com DP e que 2) as limitações da marcha de indivíduos com DP interferem na fadiga, sugerindo o tratamento de alterações dos parâmetros da marcha quando a fadiga encontrar-se presente nesses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

- AITA, J. F. Why patients with Parkinson's disease fall. **JAMA**, n. 247, p. 515–516, 1982.
- CAMICOLI, R. M. *et al.* Early, untreated Parkinson's disease patients show reaction time variability. **Neurosci Lett**, v. 441, n. 1, p. 77-80, 2008.
- CHAUDHURI, A.; BEHAN, P. O. Fatigue in neurological disorders. **Lancet**, v. 363, n. 9413, p. 978-988, 2004.
- DOWDING, C. H.; SHENTON, C. L.; SALEK, S. S. A review of the health-related quality of life and economic impact of Parkinson's disease. **Drugs Aging**, v. 23, n. 9, p. 693-721, 2006.
- ELBERS, R. *et al.* Is Impact of Fatigue an Independent Factor Associated with Physical Activity in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease? **Movement Disorders**, v. 24, n. 10, p. 1512–1518, 2009.
- ELBERS, R. G. *et al.* Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. **Qual Life Res**, v. 21, n. 6, p. 925-944, 2012.
- ELBERS, R. G. *et al.* Is gait speed a valid measure to predict community ambulation in patients with Parkinson's disease? **J Rehabil Med**, v. 45, n. 4, p. 370-375, 2013.
- FRIEDMAN, J. H.; ABRANTES, A.; SWEET, L. H. Fatigue in Parkinson's disease. **Expert Opin Pharmacother**, v. 12, n. 13, p. 1999-2007, 2011.
- FRIEDMAN, J. H. *et al.* Fatigue rating scales critique and recommendations by the Movement Disorders Society task force on rating scales for Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 25, n. 7, p. 805-822, 2010.
- GABELL, A.; NAYAK, U. S. The effect of age on variability in gait. **J Gerontol**, v. 39, n. 6, p. 662-666, 1984.
- GARBER, C. E.; FRIEDMAN, J. H. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease. **Neurology**, v. 60, n. 7, p. 1119-1124, 2003.
- GOLAB-JANOWSKA, M. *et al.* Risk Factors of Fatigue in Idiopathic Parkinson's Disease in a Polish Population. **Parkinsons Dis**, v. 2016, p. 2835945, 2016.
- GOLDMAN, J. G. *et al.* Relationships among cognitive impairment, sleep, and fatigue in Parkinson's disease using the MDS-UPDRS. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 20, n. 11, p. 1135–1139, 2014.
- LAW, M. *et al.* Guidelines for critical review form - Quantitative studies. 1998.
- LIM, T. T. *et al.* Rasagiline for the symptomatic treatment of fatigue in Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 30, n. 13, p. 1825-1830, 2015.

LORD, S. *et al.* Gait variability in Parkinson's disease: an indicator of non-dopaminergic contributors to gait dysfunction? **J Neurol**, v. 258, n. 4, p. 566-572, 2011.

MARTINEZ-MARTIN, P. *et al.* The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. **Mov Disord**, v. 26, n. 3, p. 399-406, 2011.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Int J Surg**, v. 8, n. 5, p. 336-341, 2010.

MORITA, A. *et al.* Pramipexole reduces the prevalence of fatigue in patients with Parkinson's disease. **Intern Med**, v. 50, n. 19, p. 2163-2168, 2011.

MORRIS, M. E. *et al.* Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 57, n. 12, p. 1532-1534, 1994.

PRAKASH, K. M. *et al.* The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. **Eur J Neurol**, v. 23, n. 5, p. 854-860, 2016.

SHAMSEER, L. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, v. 350, p. g7647, 2015.

SONG, W. *et al.* The impact of non-motor symptoms on the Health-Related Quality of Life of Parkinson's disease patients from Southwest China. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 20, n. 2, p. 149-152, 2014.

STOCCHI, F. *et al.* Prevalence of fatigue in Parkinson disease and its clinical correlates. **Neurology**, v. 83, n. 3, p. 215-220, 2014.

TANAKA, K. *et al.* Clinical evaluation of fatigue in Japanese patients with Parkinson's disease. **Brain Behav**, v. 4, n. 5, p. 643-649, 2014.

ZUO, L. J. *et al.* Parkinson's Disease with Fatigue: Clinical Characteristics and Potential Mechanisms Relevant to alpha-Synuclein Oligomer. **J Clin Neurol**, 2016.

## ANEXOS E APÊNDICES

### Apêndice 1 - Estratégia de busca

1. "Parkinson Disease"
2. Fatigue
3. 1 and 3

**PUBMED – 12/05/2017 ("All fields")**

Search ("Parkinson Disease") AND Fatigue Filters: <b>published in the last 10 years; Humans</b>	342 artigos
Search ("Parkinson Disease") AND Fatigue Filters: <b>Humans</b>	484 artigos
Search ("Parkinson Disease") AND Fatigue	500 artigos
Search "Parkinson Disease"	61.730 artigos

## Anexo 1

**Critical Review Form – Quantitative Studies**  
 ©Law, M., Stewart, D., Pollock, N., Letts, L. Bosch, J., & Westmorland, M.  
McMaster University  
 - Adapted Word Version Used with Permission -

*The EB Group would like to thank Dr. Craig Scanlan, University of Medicine and Dentistry of NJ, for providing this Word version of the quantitative review form.*

**Instructions:** Use tab or arrow keys to move between fields, mouse or spacebar to check/uncheck boxes.

<b>CITATION</b>	Provide the full citation for this article in APA format:
<b>STUDY PURPOSE</b> Was the purpose stated clearly? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Outline the purpose of the study. How does the study apply to your research question?
<b>LITERATURE</b> Was relevant background literature reviewed? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	Describe the justification of the need for this study:
<b>DESIGN</b> <input type="checkbox"/> Randomized (RCT) <input type="checkbox"/> cohort <input type="checkbox"/> single case design <input type="checkbox"/> before and after <input type="checkbox"/> case-control <input type="checkbox"/> cross-sectional <input type="checkbox"/> case study	Describe the study design. Was the design appropriate for the study question? (e.g., for knowledge level about this issue, outcomes, ethical issues, etc.):  Specify any biases that may have been operating and the direction of their influence on the results:
<b>SAMPLE</b> N = Was the sample described in detail? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  Was sample size justified? <input type="checkbox"/> Yes	Sampling (who; characteristics; how many; how was sampling done?) If more than one group, was there similarity between the groups?:  Describe ethics procedures. Was informed consent obtained?:

<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A		
<p><b>OUTCOMES</b></p> <p>Were the outcome measures reliable?</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not addressed <p>Were the outcome measures valid?</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not addressed	Specify the frequency of outcome measurement (i.e., pre, post, follow-up):	
<p><b>INTERVENTION</b></p> <p>Intervention was described in detail?</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not addressed <p>Contamination was avoided?</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not addressed <input type="checkbox"/> N/A <p>Cointervention was avoided?</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not addressed <input type="checkbox"/> N/A	Outcome areas:	List measures used.:
<p><b>RESULTS</b></p> <p>Results were reported in terms of statistical significance?</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> Not addressed <p>Were the analysis method(s) appropriate?</p> <input type="checkbox"/> Yes	What were the results? Were they statistically significant (i.e., $p < 0.05$ )? If not statistically significant, was study big enough to show an important difference if it should occur? If there were multiple outcomes, was that taken into account for the statistical analysis?	

<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not addressed	
<p>Clinical importance was reported?</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not addressed	<p>What was the clinical importance of the results? Were differences between groups clinically meaningful? (if applicable)</p>
<p>Drop-outs were reported?</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<p>Did any participants drop out from the study? Why? (Were reasons given and were drop-outs handled appropriately?)</p>
<p><b>CONCLUSIONS AND IMPLICATIONS</b></p> <p>Conclusions were appropriate given study methods and results</p> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<p>What did the study conclude? What are the implications of these results for practice? What were the main limitations or biases in the study?</p>