



Fadiga e prática de atividade física na doença de Parkinson: revisão de literatura

Fatigue and physical activity in Parkinson's disease: literature review

Débora da Luz Scheffer¹, Aderbal Silva Aguiar Junior¹, Alexandra Latini¹

Resumo

Introdução: A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente na população mundial, com maior incidência nos idosos. A fadiga corresponde a um dos sintomas não motores mais frequentes na doença de Parkinson e prejudica a qualidade de vida desses pacientes. Esse cenário é potencializado por um estilo de vida sedentário, aumentando a dificuldade de realizar atividade física. **Objetivo:** Identificar o impacto do sintoma de fadiga na maior predisposição ao sedentarismo e na realização de atividade física em pessoas com doença de Parkinson. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa. Para esta revisão foram pesquisados artigos em língua inglesa disponíveis na base de dados eletrônica *PubMed*. Foram adotados os seguintes indexadores com diferentes combinações: *fatigue and Parkinson's disease and exercise or physical activity*. Buscas manuais foram feitas nas referências dos artigos encontrados. **Resultados:** Apesar da alta prevalência de fadiga, o problema nem sempre é reconhecido clinicamente, em virtude do seu caráter subjetivo e pouco explorado. A etio/fisiopatologia da fadiga na doença de Parkinson ainda é mal compreendida e a abordagem clínica é inexistente. **Conclusão:** A fadiga pode ser classificada como fadiga subjetiva, que não é objetivamente mensurável, ou fadigabilidade, que se caracteriza pela dificuldade em iniciar ou manter uma atividade física ou mental. A fadigabilidade é uma barreira para a realização de atividades físicas, e está diretamente relacionada a um estilo de vida sedentário em indivíduos com DP.

Descritores: Fadiga; Doença de Parkinson; Qualidade de Vida; Exercício; Atividade Motora.

Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa progressiva crônica que provoca alterações motoras e não motoras. A doença afeta aproximadamente 1% da população acima de 60 anos e é a segunda doença neurodegenerativa mais comum¹. As manifestações clínicas características da DP incluem tremor, rigidez de repouso, bradicinesia (lentidão dos movimentos) e também instabilidade postural². Além das manifestações motoras, mais de 90% dos pacientes também desenvolvem complicações não motoras, incluindo depressão,

Abstract

Introduction: Parkinson disease is the second most prevalent neurodegenerative disease among the population. It presents a higher incidence in the elderly people. Fatigue corresponds to one of the non-motor symptoms that appear more frequently in people with Parkinson disease. It negatively influences their quality of life. This scenario is enhanced by a sedentary lifestyle, increasing the difficulty of performing physical activity. **Objective:** Understand and identify the impact the fatigue into a greater predisposition in sedentary lifestyle and the accomplishment of physical activity in people with Parkinson's disease. **Materials and Methods:** A literature search was performed to identify full-text articles in English. We searched the electronic database of PubMed. The following keywords were used using different combinations: *fatigue and Parkinson's disease and exercise or physical activity*. Manual searches were performed in references in eligible articles. **Results:** Despite the high prevalence of fatigue, the problem is not always clinically recognized due to its subjective nature. The etio/physiopathology of fatigue in Parkinson disease is still poorly understood, and treatment is unknown. **Conclusion:** Fatigue can be classified as subjective fatigue, in which it is not objectively measurable, or fatigability, which is characterized by the difficulty in initiating or maintaining a physical or mental activity. Fatigability is a barrier to physical activity, and is directly related to a sedentary lifestyle in individuals with Parkinson Disease.

Descriptors: Fatigue; Parkinson Disease; Quality of Life; Exercise; Motor Activity.

distúrbio do sono com movimentos rápidos dos olhos (*Rapid Eye Movement - REM*), fadiga e ansiedade³⁻⁵.

A fadiga é um sintoma comum e debilitante em muitas doenças crônicas, sendo caracterizada pela dificuldade na iniciação e sustentação de tarefas físicas e mentais⁶. Na DP dentre os sintomas não motores, as queixas de fadiga se destacam pela prevalência superior a 58% em indivíduos acometidos pela doença na população mundial, sendo referida como um dos piores sintomas em virtude da influência negativa na independência funcional e qualidade de vida dos

¹Universidade Federal de Santa Catarina(UFSC)-Florianópolis-SC-Brasil.

Conflito de interesses: Não

Contribuição dos autores: DLS planejamento, pesquisa do referencial teórico e elaboração do manuscrito. ASAJ redação e revisão crítica do manuscrito. AL redação e revisão crítica do manuscrito.

Contato para correspondência: Débora da Luz Scheffer
E-mail: dschefferlabox@gmail.com

Recebido: 12/09/2017; **Aprovado:** 07/03/2018

pacientes⁷⁻⁹. A fadiga na DP pode ser identificada desde os primeiros sintomas não motores da doença, geralmente antes do diagnóstico clínico ser realizado. Na maioria dos casos, a fadiga está associada a outras comorbidades, como depressão e distúrbios do sono, o que dificulta seu diagnóstico clínico⁸⁻¹⁰. Embora a fadiga na DP seja classicamente caracterizada como um sintoma não motor¹¹⁻¹³, essa classificação é questionável, principalmente pela fadiga repercutir negativamente sobre as atividades motoras, como a prática de atividade e exercício físico¹⁴.

Apesar da queixa frequente de fadiga e suas implicações nas atividades físicas de vida diária¹⁵⁻¹⁷, esse cenário ainda tem pouca visibilidade na comunidade clínica e acadêmica.

Identificar o impacto do sintoma de fadiga na maior predisposição ao sedentarismo e na realização de atividade física em pessoas com doença de Parkinson.

Material e Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa. Para esta revisão utilizou-se como ferramenta de busca a base de dados eletrônica *US National Library of Medicine (PubMED)* e foram adotados os seguintes indexadores com diferentes combinações: *fatigue and Parkinson's disease and exercise or physical activity*. Buscas manuais adicionais foram realizadas a partir das referências encontradas. Foram pesquisados artigos em língua inglesa, entre 1994 a 2016. Foram definidos como critérios de exclusão artigos de revisão, artigos que não apresentassem conteúdo relevante para esta revisão, bem como artigos que não abordassem atividade física e/ou atividade motora.

Resultados da seleção

No total, foram 105 artigos (Figura 1), dos quais exclusivamente nove eram artigos originais que focaram na relação dos sintomas de fadiga e prática de atividade física em sujeitos com DP. Os detalhes clínicos e experimentais desses nove artigos originais estão descritos na Tabela 1.

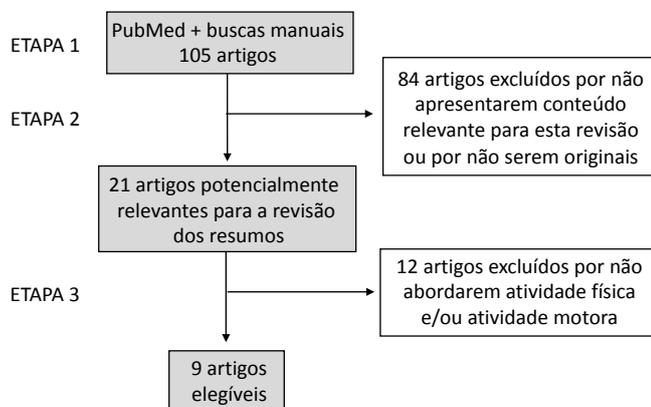


Figura 1. Fluxograma com trajeto da pesquisa bibliográfica e critérios de inclusão e exclusão dos artigos encontrados.

Conteúdo da Revisão

Fadiga na doença de Parkinson

Durante a última década, os sintomas não motores da DP têm recebido maior visibilidade^{17,25-26}. Esses sintomas eram conhecidos desde a década de 1970, mas a globalização das informações destacou a necessidade do manejo clínico dos sintomas não motores, o que ainda é considerado uma necessidade clínica não atendida. A DP, embora classificada como um distúrbio do movimento, é também um distúrbio neurocomportamental²⁷. A fadiga é um problema comum em pacientes com DP e parece estar associada com redução na prática de atividade física e diminuição da qualidade de vida⁷. Essa queixa é universal em doenças crônicas e progressivas, como por exemplo, no câncer, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, doença pulmonar obstrutiva crônica, entre outras²⁸.

A fadiga afeta entre 33 a 70% dos pacientes com DP em todo mundo⁷. Nos Estados Unidos, a fadiga tem sido o sintoma não motor mais frequentemente citado pelos pacientes com DP como fator para desistência do trabalho²⁷. Apesar da alta prevalência de fadiga nos pacientes com DP, a identificação diagnóstica desse sintoma é difícil. A fadiga na DP é diagnosticada pelos neurologistas apenas em 25% dos casos, com uma acurácia de 25%²⁹. Possivelmente, a depressão e/ou alterações no sono simultâneos à fadiga, mascaram seu diagnóstico, sendo que essas comorbidades apresentam maior visibilidade na comunidade acadêmica, científica e na comunidade em geral²⁶.

Tipos de fadiga

Não existe definição exata para a fadiga, em decorrência da sobreposição entre ciência de cansaço e os sintomas clinicamente relevantes de fadiga, o que torna a percepção subjetiva²⁷. Dependendo do contexto, a fadiga pode ser definida de diferentes formas. O termo “fadiga”, quando usado por médicos ou pacientes, pode ter um significado que envolve situações desde a depressão mental até fraqueza neuromuscular⁷. Nas ciências do exercício físico, a fadiga é definida como diminuição progressiva na capacidade de realizar exercício (tipo 1), até sua interrupção total devida à própria fadiga (tipo 2), comum em indivíduos sedentários e destreinados. Sujeitos fisicamente ativos apresentam fadiga tipo 1, ou seja, a interrupção da atividade ou exercício físico geralmente é voluntária, e não devido ao tipo 2.

Subjetivamente, a fadiga é descrita como uma enorme sensação de cansaço, falta de energia ou sentimento de exaustão. A fadiga subjetiva pode ser classificada em física, caracterizada pela quantidade de esforço que o sujeito sente ou precisa para concluir determinadas atividades, por exemplo, para realizar um trabalho manual, correr, caminhar, ou qualquer movimento que exija força gerada pelo músculo esquelético; ou mental, que se refere ao esforço aplicado para prestar atenção em uma tarefa⁷. A fadiga subjetiva é avaliada por meio de questionários preenchidos pelo próprio paciente²⁷.

Por outro lado, o termo “fatigabilidade” se refere à dificuldade na iniciação ou sustentação das atividades, podendo ser também, física ou mental²⁸. Nesse caso, a fatigabilidade física é causada por execuções motoras, como a geração de força. A fatigabilidade mental é o grau de atenção requerido para manter a concentração por um determinado período de tempo. Essa, por sua vez, ocorre em um curto período de tempo e pode ser avaliada quantitativamente em um laboratório³⁰. É importante ressaltar que a fadiga subjetiva e a fatigabilidade não estão necessariamente correlacionadas, o que requer atenção no momento da avaliação e interpretação. A sensação subjetiva de fadiga é essencialmente percebida pelo sistema nervoso central⁷. A “fadiga central” se refere a um sentimento/estado, uma percepção ou experiência que não é, por enquanto, objetivamente mensurável³¹. Acredita-se que a fadiga central ocorra por meio do desequilíbrio entre neurotransmissores cerebrais (por exemplo, razão entre dopamina e serotonina) influenciando o nível de ativação central, que determina a capacidade de sustentar uma atividade¹¹. A fadiga central, no entanto, não é simplesmente um sentimento de exaustão física, ela também tem um importante componente cognitivo (fadiga mental). A fadiga mental é caracterizada por uma constante hipervigilância, dificuldade de concentração, diminuição da memória e dificuldades na fala⁷. Em alguns pacientes o componente mental é o aspecto mais perturbador dos seus sintomas, porque eles encontram-se limitados em sua capacidade de sustentar a concentração e suportar tarefas mentais³¹.

Ao contrário da fadiga periférica, quando ocorre um insucesso metabólico de vias energéticas envolvidas na síntese de ATP durante o exercício, o processo fisiopatológico da fadiga central, que parece prevalecer na DP e outras doenças crônicas e progressivas, ainda não é bem compreendido⁷.

A classificação da fadiga subjetiva e da fatigabilidade são esquematizadas na Figura 2.

Tabela 1. Características dos artigos originais, selecionados na pesquisa bibliográfica, que abordam o tema fadiga na doença de Parkinson e sua relação com a atividade física, entre os anos de 1997 a 2016.

Referência (ano)	Cidade, País	Número de participantes / idade	Gravidade da doença	Instrumento para avaliação da fadiga	Farmacoterapia / Intervenção	Observações
Hoff et. al (1997) ¹⁶	Leida, Holanda,	69 / 64,8 ± 11,3	Escala UPDRS 38,6	Questionário não especificado	Levodopa entre 453-731 mg	Fadiga na DP não está associada com redução de atividade física
Ziv et.al (1998) ¹⁸	Petah Tiqva, Israel,	17 / 55,7 ± 9,1 anos	escala Hoehn & Yahr ≤2	Cálculo índice de fadiga	Levodopa/carbidopa 125/12,5mg	Levodopa melhorou índice de fadiga
Garber & Friedman (2003) ¹⁵	Rhode Island, Estados Unidos	37 / 64 ± 10	escala Hoehn & Yahr ≤3	Escala de severidade da fadiga	Levodopa/carbidopa	Quanto mais severos os sintomas de fadiga maior a imobilidade do paciente
Lou et. al (2003) ¹⁹	Oregon, Estados Unidos	25 / não especificado	escala Hoehn & Yahr 2,3 ± 0,6	Teste de geração de força; MFI	Carbidopa/levodopa 25/100mg	Levodopa melhora a fadiga física
Schifitto et. al (2008) ²⁰	Nova York, Estados Unidos	361 / 63,9 ± 11,75	escala Hoehn & Yahr >3	Escala de severidade da fadiga	Carbidopa/levodopa 37,5/150mg; 75/300mg ou 150/600mg por 40 semanas	Menor progressão da fadiga em pacientes tratados com Levodopa
Elbers et al. (2009) ²¹	Newcastle, Inglaterra; Lovaina, Bélgica; Amsterdã, Holanda	153 / 68 ± 11	escala Hoehn & Yahr ≥3	MFI	Levodopa 400mg, dopamina, selegilina, entre outros	Paciente com altos escores de fadiga são menos ativos fisicamente
Winward et. al (2012) ²²	Leida, Holanda	39 / ≥ 63,4 ± 9,6	escala Hoehn & Yahr 0-4	Escala de severidade da fadiga	12 semanas de exercício (30-45 min sessão)	Exercício não melhorou a fadiga em pacientes com DP
Lana et al. (2016) ²³	Minas Gerais, Brasil	46 / 65,9 ± 12,1	escala Hoehn & Yahr 1-4	Escala de severidade da fadiga	Uso de medicação não especificada	A fadiga não foi um fator preditivo no nível de atividade física em pacientes com DP
Santos et al. (2016) ²⁴	São Paulo, Brasil	40 / 71,7 ± 9,5	escala Hoehn & Yahr ≤3	Contração voluntária de membros inferiores	Não especificado	O nível de atividade física parece não modificar os efeitos da fadiga

UPDRS: *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MFI: *Multidimensional Fatigue Inventory*

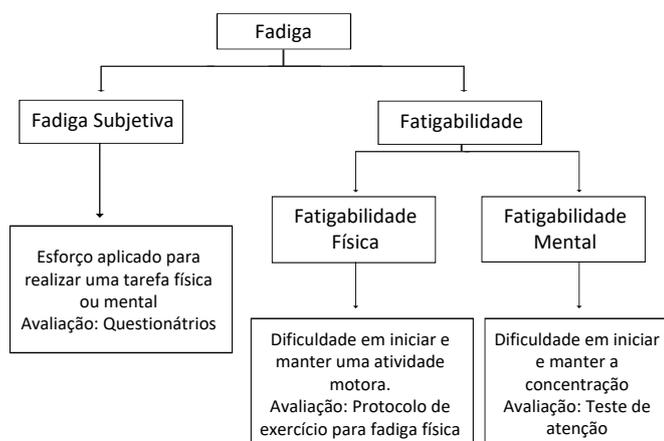


Figura 2. Representação esquemática da classificação de fadiga subjetiva e fatigabilidade na doença de Parkinson. Modificado a partir de Lou et. al., 2009⁷.

Avaliação da fadiga

A fadiga na DP é avaliada com o uso de questionários, devido a inexistência de um biomarcador específico. A Escala de Fadiga no Parkinson (*Parkinson Fatigue Scale – PFS*) é uma escala unidimensional composta por 16 itens, desenvolvida especificamente para pacientes com DP, e foi validada na

população do Reino Unido. Outra escala unidimensional é a Escala de Severidade da Fadiga (*Fatigue Severity Scale – FSS*) composta por 28 itens. Sua consistência, sensibilidade e confiabilidade teste-reteste, foi validada em pacientes com esclerose múltipla e é, comumente, a mais utilizada. A Escala Visual Analógica (*Visual Analogue Scale – VAS*) consiste em uma simples linha horizontal de 10 cm de comprimento que representa a gravidade da fadiga, variando em uma escala de 0 a 100%¹⁵.

Dentre os questionários que englobam escalas multidimensionais, estão o Inventário Multidimensional de Fadiga (*Multidimensional Fatigue Inventory – MFI*) composto de 20 itens, com uma boa consistência interna e boa confiabilidade entre e intra avaliadores¹⁹, e a Escala de Fadiga de Piper (*Piper Fatigue Scale*) que inclui 22 características de fadiga e sua validade e confiabilidade foram estabelecidas em pacientes com câncer, infarto do miocárdio e portadores do vírus HIV. Os questionários são uma ferramenta importante para a avaliação da fadiga subjetiva física e mental⁷.

Embora algumas evidências sugerem que a terapia com levodopa (medicamento de primeira linha utilizado no tratamento da DP) possa reduzir a incidência de fadiga na DP²⁰, o efeito da levodopa na fadiga permanece pouco entendido³². Estudos clínicos realizados em pacientes com DP, demonstraram que o metilfenidato (potente inibidor da

recaptação de dopamina e noradrenalina) melhorou o escore de fadiga em relação ao basal, utilizando como instrumento o questionário MFI²⁸, resposta similar também encontrada com levodopa. Uma única dose de levodopa melhorou o escore MFI e a fadiga física¹⁹, bem como o índice de fadiga¹⁸.

Fadiga e atividade física

O estilo de vida sedentário tem sido apontado como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, como doença cardiovascular, *diabetes mellitus*, comprometimento cognitivo, osteoporose e depressão³³⁻³⁵. Neste contexto, grande importância vem sendo dada à prática de atividade física, principalmente para o desenvolvimento de componentes da aptidão física voltados à saúde, incluindo aptidão cardiorrespiratória, força, flexibilidade e composição corporal³⁶⁻⁴⁰. No entanto, na DP, as alterações de movimento e as disfunções motoras, além do comprometimento do desempenho motor, criam uma barreira para a realização de atividades físicas, estando diretamente relacionadas a um estilo de vida sedentário, além de uma capacidade diminuída para exercício e, portanto, um baixo condicionamento físico²¹. A inatividade física pode piorar alguns sintomas não-motores, como insônia e constipação.

Até o momento, poucos estudos investigaram a atividade física na DP e os resultados são inconsistentes¹. Fatores, como idade, gênero e estado de saúde, estão associados ao nível de atividade física em adultos saudáveis. No entanto, os determinantes para a prática de atividade física na DP permanecem incompreendidos. Um estudo revelou que pacientes com DP são 29% menos ativos fisicamente que indivíduos saudáveis. No entanto, a capacidade dos pacientes para realizar exercícios físicos na fase inicial da doença pode ser comparável a de indivíduos saudáveis quando mantêm um certo nível de atividade física regular, no entanto, isso tende a mudar com o progresso da doença⁴¹.

Embora exista uma carência de estudos que investiguem os fatores associados a prática de atividade física na DP, acredita-se que fatores relacionados à doença, como gravidade da doença, dose diária de levodopa, comprometimento motor, bem como, o sintoma de fadiga, sejam determinantes para uma vida fisicamente ativa⁴².

O aumento da fadiga muscular durante a contração muscular tem sido demonstrado em pacientes com DP em comparação com indivíduos controle saudáveis, como descrito na Tabela 1. Foi verificado um aumento de 50% na fadiga em pacientes com DP, embora não tenha existido diferença na geração de força máxima entre pacientes com DP e indivíduos controle¹⁸. Em outro estudo, os autores mostraram que os maiores índices de fadiga em paciente com DP também estão associados a (i) redução na atividade física recreacional; (ii) pior desempenho em exercícios vigorosos; (iii) e menor mobilidade ativa durante as tarefas de vida diária, profissional e lazer. Nos testes de caminhada de 6 minutos de duração e teste “*Timed Up and Go (TUG)*” (levantar, percorrer 3 metros e retornar a cadeira), esses pacientes com DP apresentam claramente um menor desempenho¹⁵. Em contrapartida, outro estudo não encontrou diferença em pacientes com ou sem fadiga no volume de atividade física diária usando um monitor de atividade¹⁶. Entretanto, interessantemente, pacientes com DP não apresentaram melhoras nos índices de fadiga após realizarem exercício físico por 12 semanas²².

Nesse sentido, fatores modificáveis como a habilidade de realizar atividade física diária e bradicinesia foram identificados como preditores do nível de atividade física de indivíduos com DP, e que, em contrapartida, a fadiga não é um fator preditivo²³. Além disso, o nível de atividade física não parece modificar os efeitos da fadiga de membros inferiores tanto em indivíduos saudáveis como em pacientes com DP²⁴.

Conclusão

Embora a fadiga periférica na DP tenha sido estudada por muitos pesquisadores, até o presente momento não são

encontrados estudos sobre a fadiga de origem central, sequer estudos sobre sua modulação com a prática de atividade física na DP. Apesar da fadiga comprometer negativamente a qualidade de vida dos pacientes com DP, essa nem sempre é reconhecida pelos profissionais de saúde. Esse fato pode decorrer do entendimento incompleto das bases fisiopatológicas da fadiga, o desconhecimento de ferramentas para sua avaliação e/ou a limitação de seu tratamento. Desse modo, faz-se necessário uma maior compreensão acerca dos efeitos e mecanismos da fadiga envolvidos na DP.

Agradecimentos

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq; Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC.

Referências

1. Cugusi L, Solla P, Serpe R, Carzedda T2, Piras L2, Oggianu M, et al. Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*. 2015;37(2):245-54. doi: 10.3233/NRE-151257.
2. Opara J, Malecki A, Malecka E, Socha T. Motor assessment in Parkinson's disease. *Ann Agricl Environ Med*. 2017;24(3):411-5. DOI: <https://doi.org/10.5604/12321966.1232774>.
3. Fabbrini G, Latorre A, Suppa A, Bloise M, Frontoni M, Berardelli A. Fatigue in Parkinson's disease: motor or non-motor symptom? *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(2):148-52. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.10.009.
4. Smeltere L, Kuznecovs V, Erts R. Depression and social phobia in essential tremor and Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2017;7(9):e00781. doi: 10.1002/brb3.781.
5. Ghorbani Saeedian R, Nagyova I, Krokavcova M, Skorvanek M, Rosenberger J, Gdovinova Z, et al. The role of social support in anxiety and depression among Parkinson's disease patients. *Disabil Rehabil*. 2014;36(24):2044-9. doi: 10.3109/09638288.2014.886727.
6. Kader M, Ullen S, Iwarsson S, Odin P, Nilsson MH. Factors contributing to perceived walking difficulties in people with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(2):397-407. doi: 10.3233/JPD-161034.
7. Lou JS. Physical and mental fatigue in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging*. 2009;26(3):195-208. doi: 10.2165/00002512-200926030-00002.
8. Ylikoski A, Martikainen K, Sieminski M, Partinen M. Sleeping difficulties and health-related quality of life in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(4):459-68. doi: 10.1111/ane.12620.
9. Valkovic P, Harsany J, Hanakova M, Martinkova J, Benetin J. Nonmotor symptoms in early- and advanced-stage Parkinson's disease patients on dopaminergic therapy: how do they correlate with quality of life? *ISRN Neurol*. 2014;2014:587302. doi: 10.1155/2014/587302.
10. Siciliano M, Trojano L, De Micco R, De Mase A, Garramone F, Russo A, et al. Motor, behavioural, and cognitive correlates of fatigue in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;45:63-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.10.004.
11. Fu R, Luo XG, Ren Y, He ZY, Lv H. Clinical characteristics of fatigued Parkinson's patients and the response to dopaminergic treatment. *Transl Neurodegener*. 2016;5:9. doi: 10.1186/s40035-016-0056-2.
12. Bugalho P, Lampreia T, Miguel R, Mendonca MD, Caetano A, Barbosa R. Non-Motor symptoms in Portuguese Parkinson's Disease patients: correlation and impact on quality of life and activities of daily living. *Sci Rep*. 2016;6:32267. doi: 10.1038/srep32267.

13. Song Y, Gu Z, An J, Chan P, Chinese Parkinson Study Group. Gender differences on motor and non-motor symptoms of de novo patients with early Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2014;35(12):1991-6. doi: 10.1007/s10072-014-1879-1.
14. Abrantes AM, Friedman JH, Brown RA, Strong DR, Desaulniers J, Ing E, et al. Physical activity and neuropsychiatric symptoms of Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2012;25(3):138-45. doi: 10.1177/0891988712455237.
15. Garber CE, Friedman JH. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;60(7):1119-24.
16. Hoff JI, Van Hilten JJ, Middelkoop HA, Roos RA. Fatigue in Parkinson's disease is not associated with reduced physical activity. *Parkinsonism Relat Disord*. 1997;3(1):51-4.
17. Kluger BM. Fatigue in Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:743-68. doi: 10.1016/bs.im.2017.05.007.
18. Ziv I, Avraham M, Michaelov Y, Djaldetti R, Dressler R, Zoldan J, et al. Enhanced fatigue during motor performance in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;51(6):1583-6.
19. Lou JS, Kearns G, Benice T, Oken B, Sexton G, Nutt J. Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mov Disord*. 2003;18(10):1108-14.
20. Schifitto G, Friedman JH, Oakes D, Shulman L, Comella CL, Marek K, et al. Fatigue in levodopa-naïve subjects with Parkinson disease. *Neurology*. 2008;71(7):481-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000324862.29733.69.
21. Elbers R, Van Wegen EE, Rochester L, Hetherington V, Nieuwboer A, Willems AM, et al. Is impact of fatigue an independent factor associated with physical activity in patients with idiopathic Parkinson's disease? *Mov Disord*. 2009;24(10):1512-8. doi: 10.1002/mds.22664.
22. Winward C, Sackley C, Meek C, Izadi H, Barker K, Wade D, et al. Weekly exercise does not improve fatigue levels in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(1):143-6. doi: 10.1002/mds.23966.
23. Lana RC, Araujo LN, Cardoso F, Rodrigues-de-Paula F. Main determinants of physical activity levels in individuals with Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(2):112-6. doi: 10.1590/0004-282X20160009.
24. Santos PC, Gobbi LT, Orcioli-Silva D, Simieli L, Van Dieen JH, Barbieri FA. Effects of leg muscle fatigue on gait in patients with Parkinson's disease and controls with high and low levels of daily physical activity. *Gait Posture*. 2016;47:86-91. doi: 10.1016/j.gaitpost.2016.04.002.
25. Kluger BM, Pedersen KF, Tysnes OB, Ongre SO, Oygarden B, Herlofson K. Is fatigue associated with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;37:87-91. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.005.
26. Skorvanek M, Gdovinova Z, Rosenberger J, Saeedian RG, Nagyova I, Groothoff JW, et al. The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(2):80-7. doi: 10.1111/ane.12282.
27. Friedman JH. Fatigue in Parkinson's disease patients. *Curr Treat Options Neurol*. 2009;11(3):186-90.
28. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013;80(4):409-16. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07b.
29. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):235-45.
30. Zuo LJ, Yu SY, Hu Y, Wang F, Piao YS, Lian TH, et al. Serotonergic dysfunctions and abnormal iron metabolism: Relevant to mental fatigue of Parkinson disease. *Scientific Reports*. 2016;6(1):19. doi:10.1038/s41598-016-0018-z.
31. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(13):1999-2007. doi: 10.1517/14656566.2011.587120.
32. Fabbri M, Coelho M, Guedes LC, Chendo I, Sousa C, Rosa MM, et al. Response of non-motor symptoms to levodopa in late-stage Parkinson's disease: results of a levodopa challenge test. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;39:37-43. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.007.
33. Leiva AM, Martinez MA, Cristi-Montero C, Salas C, Ramirez-Campillo R, Diaz Martinez X, et al. [Sedentary lifestyle is associated with metabolic and cardiovascular risk factors independent of physical activity]. *Rev Medica Chile*. 2017;145(4):458-67. doi: 10.4067/S0034-98872017000400006.
34. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward P, Reichert T, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;210:139-50. doi: 10.1016/j.jad.2016.10.050.
35. Nguyen B, Bauman A, Ding D. Incident Type 2 Diabetes in a Large Australian Cohort Study: does physical activity or sitting time alter the risk associated with body mass index? *J Phy Act Health*. 2017;14(1):13-9. doi: 10.1123/jpah.2016-0184.
36. Guiney H, Machado L. Benefits of regular aerobic exercise for executive functioning in healthy populations. *Psychon Bull Rev*. 2013;20(1):73-86. doi: 10.3758/s13423-012-0345-4.
37. Loprinzi PD, Cardinal BJ, Loprinzi KL, Lee H. Benefits and environmental determinants of physical activity in children and adolescents. *Obes Facts*. 2012;5(4):597-610. doi: 10.1159/000342684.
38. Stevenson JD, Roach R. The benefits and barriers to physical activity and lifestyle interventions for osteoarthritis affecting the adult knee. *J Orthop Surg Res*. 2012;7:15. doi: 10.1186/1749-799X-7-15.
39. Mota J. Atividade física, sedentarismo e promoção da saúde. *Rev Bras Atividade Física Saúde*. 2012;17(3):163-4.
40. Mazo GZ, Sacomori C, Krug RR, Cardoso FL, Benedetti TRB. Aptidão física, exercícios físicos e doenças osteoarticulares em idosos. *Rev Bras Atividade Física Saúde*. 2012;17(4):300-6. DOI: <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.17n4p300-306>.
41. Van Nimwegen M, Speelman AD, Hofman-Van Rossum EJ, Overeem S, Deeg DJ, Borm GF, et al. Physical inactivity in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258(12):2214-21. doi: 10.1007/s00415-011-6097-7.
42. Lamotte G, Rafferty MR, Prodoehl J, Kohrt WM, Comella CL, Simuni T, et al. Effects of endurance exercise training on the motor and non-motor features of Parkinson's disease: a review. *J Parkinson's Dis*. 2015;5(1):21-41. doi: 10.3233/JPD-140425.

Débora da Luz Scheffer é educadora física, mestre e doutora em Educação Física pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) com período sanduíche na Universidad Nacional de Córdoba (Córdoba, Argentina) e Universidade de Harvard (Boston, Estados Unidos), pós-doutora em Bioquímica pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). E-mail: dschefferlabox@gmail.com

Aderbal Silva Aguiar Junior é fisioterapeuta, professor doutor do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), doutor em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) com período sanduíche no INSERM/UPMC (Paris), pós-doutor em Bioquímica pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e Neurociências pela Universidade de Coimbra (Coimbra, Portugal). E-mail: aderbalaguiar@gmail.com

Alexandra Latini é Farmacêutica e Bioquímica, doutora pela Universidad Nacional de Córdoba (Córdoba, Argentina) e revalidado no Brasil em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), pós-doutora em Neurobiologia pela Universidade de Harvard (Boston, Estados Unidos). Professor Associado I do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). E-mail: alatini@ccb.ufsc.br