

Universidade Evangélica De Goiás – UniEvangélica
Curso de Medicina

Laura Marques Santos
Ananda Camille Silva Oliveira
Henrique Costa Sardinha
Julie Paiva Souza
Lana Gabriely Jarina De Almeida

**Inter-relação entre o tratamento com levodopa e a reabilitação física em pacientes com
Doença de Parkinson que apresentam distúrbios motores: uma revisão sistemática**

Anápolis – Goiás
2025

Universidade Evangélica De Goiás – UniEvangélica
Curso De Medicina

**Inter-relação entre o tratamento com levodopa e a reabilitação física em pacientes com
Doença de Parkinson que apresentam distúrbios motores: uma revisão sistemática**

Trabalho de Curso apresentado à Iniciação Científica do curso de medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA, sob a orientação da Prof. Dra. Luciana Vieira Queiroz Labre.

Anápolis – Goiás
2025

**ENTREGA DA VERSÃO FINAL DO TRABALHO DE CURSO
PARECER FAVORÁVEL DO ORIENTADOR**

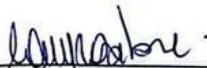
À
**Coordenação de Iniciação Científica
Faculdade de Medicina – UniEvangélica**

Eu, Professora Orientadora **Luciana Vieira Queiroz Labre**, venho respeitosamente, informar a essa Coordenação, que os acadêmicos Laura Marques Santos, Ananda Camille Silva Oliveira, Henrique Costa Sardinha, Julie Paiva Souza e Lana Gabriely Jarina de Almeida, estão com a versão final do trabalho intitulado Inter-relação entre o tratamento com levodopa e a reabilitação física em pacientes com doença de parkinson que apresentam distúrbios motores: uma revisão sistemática pronta para ser entregue a esta coordenação.

Declara-se ciência quanto a publicação do referido trabalho, no Repositório Institucional da UniEVANGÉLICA.

Observações:

Anápolis, 31 de março de 2025.



Professor(a) Orientador(a)

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a todos os pacientes com Doença de Parkinson, bem como a seus familiares e cuidadores, que, com resiliência e esperança, nos inspiram a buscar incessantemente por melhores abordagens terapêuticas baseadas em evidências científicas de alto nível, visando uma qualidade de vida mais plena a todos que lidam com essa doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, primeiramente, a Deus, pela força e inspiração em cada etapa deste trabalho. À Prof. Dra. Luciana Vieira Queiroz Labre, pela orientação, paciência e sabedoria, que foram essenciais para a concretização deste estudo. Expressamos nossa gratidão a nós, autores deste trabalho – Laura Marques Santos, Ananda Camille Silva Oliveira, Henrique Costa Sardinha, Julie Paiva Souza e Lana Gabriely Jarina De Almeida – cuja dedicação, expertise e sinergia foram fundamentais para a concretização desta revisão sistemática. Este trabalho é um testemunho de nossa capacidade de superar desafios e de crescer juntos.

EPÍGRAFE

“A pesquisa é ver o que todo mundo viu e pensar o que ninguém mais pensou.” -
Albert Szent-Györgyi

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais volta ao seu tamanho original." -
Albert Einstein

"Peçam, e lhes será dado; busquem, e encontrarão; batam, e a porta lhes será
aberta." - Mateus 7:7

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa que compromete a qualidade de vida dos pacientes devido aos sintomas motores e não motores. O tratamento com levodopa (L-DOPA) é amplamente utilizado para aliviar esses sintomas, mas a eficácia da administração isolada de L-DOPA em comparação com a combinação com reabilitação física ainda é incerta. Esta revisão sistemática objetiva caracterizar e comparar o tratamento farmacológico com L-DOPA isolado e associado à reabilitação física em pacientes com distúrbios motores provenientes da DP. A estratégia PICO foi utilizada para elaborar a pergunta norteadora: “É mais relevante para pacientes com DP que apresentam distúrbios motores serem tratados somente com L-DOPA ou com a associação de L-DOPA e reabilitação física?”. Os critérios de inclusão englobam ensaios clínicos randomizados, gratuitos, publicados nos últimos cinco anos, em português, inglês ou espanhol, acessíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS. Resultados de estudos recentes mostram que a reabilitação física desempenha papel fundamental no manejo da DP, contribuindo para a melhora de sintomas motores e cognitivos e proporcionando uma qualidade de vida superior. Intervenções como exercícios aeróbicos, realidade virtual e treinamento sensorio-motor, principalmente em programas contínuos e de alta intensidade, ajudam a estabilizar os sintomas e reduzem a necessidade de ajustes frequentes na medicação. Conclui-se que abordagens multidisciplinares e personalizadas são essenciais para atender às necessidades específicas dos pacientes, reforçando a importância da reabilitação física contínua como estratégia terapêutica sustentável e eficaz no manejo da DP a longo prazo.

Palavras-Chave: Distúrbios Motores. Doença de Parkinson. Levodopa. Reabilitação Física.

Abstract

Parkinson's Disease (PD) is a neurodegenerative condition that significantly impacts patients' quality of life due to its motor and non-motor symptoms. Treatment with levodopa (L-DOPA) is widely used to alleviate these symptoms; however, the efficacy of L-DOPA alone compared to its combination with physical rehabilitation remains uncertain. This systematic review aims to characterize and compare the pharmacological treatment with isolated L-DOPA and its association with physical rehabilitation in PD patients with motor disturbances. Using the PICO strategy, the guiding question was formulated: "Is it more beneficial for PD patients with motor disturbances to be treated solely with L-DOPA or with a combination of L-DOPA and physical rehabilitation?" Inclusion criteria encompass randomized clinical trials, freely accessible, published within the last five years in Portuguese, English, or Spanish, available in PubMed, SciELO, and the Virtual Health Library databases. Recent studies indicate that physical rehabilitation plays a fundamental role in managing PD, contributing to improvements in motor and cognitive symptoms and providing a higher quality of life. Interventions such as aerobic exercise, virtual reality, and sensorimotor training, especially within continuous and high-intensity programs, help stabilize symptoms and reduce the need for frequent medication adjustments. In conclusion, multidisciplinary and personalized approaches are essential for addressing patients' specific needs, underscoring the importance of continuous physical rehabilitation as a sustainable and effective therapeutic strategy for the long-term management of PD.

Keywords: Motor Disorders. Parkinson's Disease. Levodopa. Physical Rehabilitation. Systematic Review.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1. DOENÇA DE PARKINSON	13
2.1.1. <i>Fisiopatologia</i>	13
2.1.2. <i>Sintomas e diagnóstico</i>	14
2.1.3. <i>Epidemiologia</i>	16
2.2. TRATAMENTO	17
2.2.1. Tratamento Medicamentoso	17
2.2.1.1. <i>Levodopa</i>	17
2.2.1.1 <i>Farmacocinética e farmacodinâmica</i>	18
2.2.1.1.1 <i>Outros tratamentos medicamentosos</i>	19
2.2.2 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO	20
2.2.2.1 <i>Reabilitação física</i>	20
2.2.2.1.1 <i>Reabilitação física na Doença de Parkinson</i>	21
2.2.2.2 <i>Outras terapias não medicamentosas</i>	22
3. OBJETIVOS	23
3.1. Objetivo geral	23
3.2. Objetivos específicos	23
4. METODOLOGIA	24
4.1. Critérios de elegibilidade	24
4.2. Informações de busca	25
4.3. Algoritmos de busca	25
4.4. Seleção dos estudos	25
4.5. Extração dos dados	25
4.6. Risco de viés nos estudos individuais	26
5. RESULTADOS	27
5.1. Seleção dos estudos	27
5.2. Características dos estudos	28
5.3. Risco de Viés nos Estudos	36
5.4. Resultado Individual dos Estudos	37
6. DISCUSSÃO	40
6.1. LIMITAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FUTURAS	43
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

ANEXO 1 – Estratégias de busca	49
APÊNDICE 1 – Escala de Jadad	52
APÊNDICE 2 – Domínios avaliados no RoB2	53

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa conhecida principalmente pelos distúrbios de movimento, como: rigidez, tremor, bradicinesia e instabilidade postural; sintomas que impactam severamente na qualidade da saúde do indivíduo (CHENG; SU, 2020). A progressão da doença de Parkinson leva a uma diminuição significativa na qualidade de vida, afetando a autonomia e independência do paciente e do seu entorno socioeconômico. Os cuidadores, por exemplo, enfrentam uma sobrecarga emocional e física, enquanto o paciente muitas vezes se vê incapaz de trabalhar e se isola socialmente, afastando-se de seus círculos de convivência (CHOI; CHO, 2022).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência global da DP em 2019 foi cerca de 8,5 milhões de pessoas, com impacto de 329 mil mortes e 5,8 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (em inglês: *disability adjusted life years, DALYs*), um indicador que representa a perda de um ano de saúde plena, mostrando o impacto dessa doença e dos seus agravos. Essa doença tem distribuição universal, acomete indivíduos de todas as etnias, independentemente da classe econômica, e possui maior incidência e prevalência em pessoas mais idosas (ANVISA, 2017).

Sob essa perspectiva ressalta-se ainda que segundo a OMS, até 2050 a população mundial acima dos 60 anos totalizará 2 bilhões, assim, uma parte considerável da sociedade não conseguirá manter sua capacidade de trabalho devido a doença (CANCIO; SILVA, 2020; KOULI *et al.*, 2020; FERRAZ; SILVA, 2021; VERSCHUUR *et al.*, 2022).

Atualmente, existem variadas terapias medicamentosas para o alívio dos sintomas motores na DP, podendo ser usados associados ou isolados, a depender da fase da doença e da intensidade dos sintomas presentes. Dentre os fármacos mais utilizados, encontra-se a levodopa (L-DOPA). Em pacientes que desenvolveram prejuízo funcional, seja na fase inicial ou avançada, é indicado o uso da L-DOPA, fármaco mais eficiente e validado na experiência clínica, principalmente no controle da rigidez e bradicinesia. Entretanto, após alguns anos em tratamento com a L-DOPA, os pacientes começam a apresentar flutuações motoras e discinesia induzida pelo medicamento, ocasionando pioras funcionais (BRASIL, 2017; KWON *et al.*, 2022).

Nesse sentido, a reabilitação física de distúrbios motores tem sido utilizada na prática de saúde integrativa, visto que o objetivo do tratamento para DP é reduzir a progressão da doença e controlar os sintomas, maximizando a melhora funcional e reduzindo os efeitos secundários dos fármacos (BRASIL, 2017; CHENG; SU, 2020; CHOI; CHO, 2022). Além

disso, o exercício físico possui benefícios neurológicos importantes, incluindo a neuroplasticidade que promove fortalecimento, reparo e formação de circuitos neuronais, atuando, portanto, em circuitos cerebrais relacionados com a fisiopatologia da DP (CHENG; SU, 2020).

Além disso, ressalta-se que de acordo com Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), um remédio inclui todo e qualquer tipo de cuidado utilizado para aliviar sintomas, desconforto e mal-estar. Sob a perspectiva de que a L-DOPA possui limitações no seu uso, há tratamentos não farmacológicos disponíveis para coadjuvar na melhora da qualidade de vida desses indivíduos (ANVISA, 2009).

Sob esta perspectiva, justifica-se a produção deste trabalho que através de uma comparação irá solidificar a relação entre o principal tratamento farmacológico (L-DOPA) e o não farmacológico (Reabilitação Física), existentes para a DP. A investigação da relevância do tratamento combinado é crucial para orientar profissionais da saúde na escolha da melhor abordagem terapêutica, apontando seus principais benefícios de acordo com o estágio clínico da doença e das suas complicações.

Portanto, o objetivo desta revisão sistemática é comparar o tratamento farmacológico da L-DOPA de forma isolada e associada com a reabilitação física em pacientes com distúrbios motores provenientes da DP. A revisão busca avaliar a relevância do tratamento com L-DOPA, a importância da reabilitação física e a relação entre ambos no manejo dos distúrbios motores.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. DOENÇA DE PARKINSON

2.1.1. Fisiopatologia

A DP é uma condição neurodegenerativa complexa que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. A sua fisiopatologia subjacente envolve a morte progressiva de neurônios dopaminérgicos localizados principalmente na substância negra, uma região do cérebro crucial para a coordenação motora. Essa deterioração neuronal está associada à formação de inclusões intracitoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Lewy (BRASIL, 2017; ARMSTRONG; OKUN, 2020).

É importante destacar que as alterações patológicas não se restringem apenas à substância negra, mas podem ocorrer em outras partes do sistema nervoso central (SNC), incluindo núcleos do tronco cerebral e até mesmo no córtex cerebral. Além disso, neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico, também podem ser afetados. Essa disseminação do processo degenerativo explica a ampla variedade de sintomas não motores associados à DP, como problemas no olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, alterações emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos e até demência (BRASIL, 2017).

Um dos pilares principais para a compreensão da fisiopatologia da DP são as vias nigroestriatais, que são essenciais na regulação do movimento voluntário e desempenha um papel crucial na patologia da DP. Os núcleos da base, que compõem esse sistema, auxiliam na aprendizagem de padrões coordenados de movimento e na execução desses padrões, com a Dopamina (DA) desempenhando um papel central nesse processo. Anatomicamente, essas vias envolvem diversas estruturas, incluindo o núcleo estriado como entrada primária, o globo pálido interno, a parte reticulada da substância negra, o núcleo subtalâmico e a parte externa do globo pálido como componentes do circuito (GOLAN, 2014; YOUNG, 2018).

O equilíbrio entre as vias direta e indireta regula o movimento, com a deficiência de Dopamina (DA) na DP resultando em uma hiperatividade da via indireta e redução da via direta, levando a sintomas motores característicos. A causa exata da degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra ainda não está totalmente elucidada, mas fatores ambientais, como a exposição a neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP), e influências genéticas, incluindo mutações na proteína α -sinucleína, estão implicados. No tratamento, os medicamentos visam aliviar os sintomas, mas não impedem a

progressão da doença, com opções farmacológicas que restauram os níveis de DA no cérebro (GOLAN, 2014; YOUNG, 2018).

O cerne do problema reside na diminuição da modulação da DA estriatal devido à morte progressiva dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais (BRASIL, 2017). Isso leva a alterações motoras características, que são um dos principais sinais clínicos da doença. Uma parte fundamental da compreensão da DP é o Protocolo de Braak, um modelo que descreve a progressão neuropatológica da doença. Segundo esse modelo, a patologia começa nas fases iniciais nos estágios I e II, afetando a medula e o sistema olfatório. Nesse ponto, podem surgir sintomas não motores, como distúrbios do sono com movimento rápido dos olhos e perda do olfato. À medida que a doença progride para os estágios III e IV, ela atinge a substância negra pars compacta e outras estruturas do mesencéfalo e do prosencéfalo basal. Nesse ponto, os sintomas motores clássicos da DP, geralmente, se manifestam, permitindo o diagnóstico da doença. Nas fases mais avançadas da DP, a patologia se espalha para os córtices cerebrais, o que leva ao comprometimento cognitivo e ao surgimento de alucinações, entre outros sintomas. É nesse estágio que a doença se torna particularmente desafiadora de gerenciar, afetando não apenas a mobilidade, mas também a função cognitiva e a qualidade de vida dos pacientes (ARMSTRONG; OKUN, 2020).

Em resumo, a DP é uma condição complexa que envolve a degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos e pode afetar diversas áreas do cérebro, resultando em uma ampla variedade de sintomas motores e não motores ao longo do tempo. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos e exige uma avaliação abrangente dos sintomas do paciente. A compreensão desses aspectos é fundamental para o diagnóstico precoce e o manejo eficaz dessa condição neurodegenerativa. É uma condição neurológica com uma distribuição universal que afeta todas as faixas etárias e ambos os sexos. A prevalência e a incidência da doença aumentam com a idade, e embora haja variações relacionadas ao sexo, a doença não apresenta diferenças epidemiológicas significativas em diferentes partes do mundo (BLOEM *et al.*, 2021).

2.1.2. Sintomas e diagnóstico

Entre os sintomas motores mais característicos da DP, destacam-se quatro sinais cardinais: tremor de repouso, bradicinesia, anormalidades posturais e rigidez com sensação de roda denteada (POSTUMA *et al.*, 2015). Segundo, Souza *et al.* (2019) roda denteada é um sinal que se caracteriza por interrupções sucessivas do movimento, ou seja, o movimento é fragmentado. A bradicinesia é definida como a lentidão nos movimentos e uma diminuição na

amplitude ou velocidade, frequentemente progressiva à medida que os movimentos continuam. A rigidez refere-se à resistência ao movimento passivo, independentemente da velocidade, e é frequentemente descrita como uma sensação de tubo de chumbo. O tremor de repouso é um tremor que ocorre a uma frequência de 4 a 6 Hz quando o membro está completamente em repouso. Esses sintomas motores são frequentemente usados como base para o diagnóstico (ARMSTRONG; OKUN, 2020; POSTUMA *et al.*, 2015).

Um dos sintomas motores mais marcantes na DP é o tremor residual ou de repouso. Trata-se de um movimento oscilatório rítmico, cuja frequência varia de 4 a 6Hz, mais nítido durante a inércia motora, potencializado pelo estresse emocional e com melhora durante atividades motoras. A tendência é que ocorra, inicialmente, flexão-extensão dos dedos das mãos ou dos pés, bem como pronação-supinação rítmica do antebraço e, posteriormente, ocorrerá a generalização desse sintoma. Reforça-se que o tremor será acompanhado de outros sintomas motores como postura fletida, rigidez e hipocinesia (GREENBERG *et al.*, 2014).

Além das manifestações motoras, a DP também apresenta uma série de sintomas não motores que podem afetar diversos sistemas orgânicos. Esses sintomas incluem distúrbios do sono, distúrbio de comportamento do sono com movimento rápido dos olhos, perda de olfato, constipação, disfunção urinária, hipotensão ortostática, sonolência diurna excessiva e depressão. É importante observar que esses sintomas não são exclusivos dessa doença, mas sua ocorrência simultânea pode aumentar a suspeita de um diagnóstico da doença (ARMSTRONG; OKUN, 2020).

Muitas vezes, os pacientes com DP desenvolvem gradualmente sintomas não motores anos antes de apresentarem os sintomas motores característicos. Infelizmente, como foi apontado por Armstrong e Okun (2020), vários pacientes não mencionam os sintomas não motores durante consultas médicas, a menos que sejam especificamente questionados, o que pode atrasar o diagnóstico e o tratamento adequados.

No entanto, o diagnóstico da DP não é simples, uma vez que não existe um teste diagnóstico definitivo. A evolução, gravidade e progressão dos sintomas podem variar consideravelmente de um paciente para outro. Especialistas geralmente concordam que o diagnóstico da DP requer a identificação de alguma combinação dos sinais motores cardinais mencionados anteriormente. Além disso, existem critérios de diagnóstico, que incluem critérios necessários e critérios negativos, para ajudar a diferenciar a DP de outras formas de parkinsonismo. Além disso, critérios de suporte positivo podem fortalecer o diagnóstico quando

três ou mais deles estão presentes, como início unilateral, presença de tremor de repouso, doença progressiva e boa resposta à L-DOPA (POSTUMA *et al.*, 2015).

Em determinados contextos clínicos, a confirmação do diagnóstico da DP pode se revelar desafiadora. Um desses cenários envolve a presença do uso de medicamentos bloqueadores de DA, tais como a metoclopramida, proclorperazina e prometazina, ou ainda a administração de medicamentos antipsicóticos. Nestes casos, os sintomas apresentados podem ser atribuídos ao que é conhecido como Parkinsonismo induzido por drogas, uma condição que se assemelha à DP, mas que é causada pelo uso dessas substâncias. Outra situação complexa ocorre quando os sintomas estão restritos às extremidades inferiores por um período superior a três anos, sugerindo a possibilidade de Parkinsonismo Vascular. (ARMSTRONG; OKUN, 2020)

Além disso, a dificuldade em olhar para baixo durante o exame clínico pode indicar a presença de Paralisia Supranuclear Progressiva, uma doença neurológica progressiva que se manifesta de forma semelhante à DP. Por fim, a identificação de achados cerebelares pode levantar a suspeita de atrofia de múltiplos sistemas, uma condição neurodegenerativa que compartilha certos sintomas com a DP. Portanto, é essencial considerar esses diversos contextos e realizar uma avaliação clínica minuciosa para um diagnóstico preciso em casos complexos de distúrbios do movimento (ARMSTRONG; OKUN, 2020).

2.1.3. *Epidemiologia*

A DP foi descrita pela primeira vez por James Parkinson em 1817. Ela tem uma distribuição universal, afetando pessoas de todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas. Estudos epidemiológicos estimam uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes, tornando-a uma condição relativamente comum (BRASIL, 2017).

Um fator importante a ser observado é que a incidência e a prevalência da DP aumentam significativamente com a idade. Em análises epidemiológicas, observou-se um aumento constante na prevalência da doença em todas as regiões do mundo à medida que a população envelhece. Em particular, a prevalência da doença entre os idosos mais velhos é notavelmente alta, devido em parte à subdeterminação da DP em idades mais jovens, onde muitos casos podem passar despercebidos e não serem devidamente diagnosticados (PRINGSHEIM *et al.*, 2014).

A prevalência da DP também exhibe variações relacionadas ao sexo. Em geral, observou-se uma menor prevalência da doença em mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos.

Essa diferença pode ser parcialmente explicada por fatores neurobiológicos, como a atividade estrogênica, que pode influenciar os níveis de dopamina no corpo estriado e levar a um fenótipo mais benigno da doença em mulheres (PRINGSHEIM *et al.*, 2014; BLOEM *et al.*, 2021).

Além disso, o estudo de Pringsheim et al. (2014), revelou uma tendência de maior incidência de DP em homens do que em mulheres, com início da doença frequentemente ocorrendo um pouco mais cedo nos homens. No entanto, é importante destacar que tal patologia não é exclusiva de um sexo ou faixa etária específica, e sua ocorrência não apresenta diferenças epidemiológicas notáveis em termos de regiões geográficas (BLOEM *et al.*, 2021).

2.2. TRATAMENTO

2.2.1. Tratamento Medicamentoso

2.2.1.1. Levodopa

A L-DOPA é o isômero L natural do aminoácido L-dihidroxifenilalanina. Em 1938 foi descoberta a L-DOPA descarboxilase, uma enzima descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos (AADC) capaz de converter L-DOPA biologicamente inativa em dopamina ativa. Em 1960, o cientista Oleh Hornykiewicz publicou um marcante trabalho mostrando pela primeira vez a redução de DA nos núcleos da base putâmen e caudado, exclusivamente, em pacientes com DP. Seis anos depois, esse estudioso trouxe um artigo de revisão de seus próprios estudos sobre a bioquímica da DP e, presumiu que os sintomas motores também estavam relacionados a deficiência de DA no núcleo estriado. A partir disso, em 1967 a administração crônica de L-DOPA oral em altas doses foi introduzida no tratamento da DP, e, atualmente, ainda é o fármaco mais amplamente usado no tratamento dessa doença (HORNYKIEWICZ, 2010; STANDAERT; WALSH, 2021).

Porém, a fisiopatologia da DP não estava esclarecida, e, somente, após mais de 5 anos outros pesquisadores da área mapearam a via nigroestriatal e comprovaram sua importância patológica da DP, visto que os níveis de DA no estriado caíram após lesões nos corpos celulares da substância negra, a característica patológica determinada da DP. Nesse sentido, o desenvolvimento desse fármaco foi crucial, pelos benefícios dramáticos aos pacientes, bem como, pelo fortalecimento das pesquisas sobre os distúrbios do movimento e, conseqüentemente, sobre a neurofisiologia (FAHN, 2008; HORNYKIEWICZ, 2010).

2.2.1.1 Farmacocinética e farmacodinâmica

A principal via de administração da L-DOPA é a via oral, embora as vias parenterais estejam sendo estudadas com o intuito de transpor os desafios encontrados a respeito deste fármaco e sua farmacocinética. Quando é administrada por via oral, a L-DOPA é rapidamente absorvida no duodeno e jejuno proximal pelo sistema transportador de aminoácidos aromáticos. O fármaco atinge níveis máximos de concentrações plasmáticas em até 2 horas depois da administração de uma dose oral e sua meia-vida plasmática é de 1 até 3 horas. Embora sua absorção seja rápida, ela é facilmente retardada por refeições ricas em proteínas, as quais também diminuem sua concentração plasmática (TAMBASCO *et al.*, 2018; ROBERSON, 2019).

Após a absorção, ocorre intenso metabolismo de primeira passagem, rápida distribuição para o tecido muscular esquelético, degradação e excreção por enzimas periféricas, contribuindo para que a biodisponibilidade da L-DOPA e seu tempo de meia-vida, sejam, consideravelmente, reduzidos. Conseqüentemente, a L-DOPA administrada isoladamente alcançará o SNC em pequenas quantidades e efeitos adversos indesejáveis irão ocorrer (TAMBASCO *et al.*, 2018; RANG, *et al.*, 2021).

A L-DOPA, diferentemente da DA, é rapidamente transportada pela Barreira Hematoencefálica (BHE) por um transportador de aminoácidos neutros. Na periferia, fora do SNC, a L-DOPA é convertida em DA pela enzima AADC, MAO-B e pela COMT. Essas enzimas possuem importância significativa, visto que sua ação na L-DOPA resulta nos problemas farmacocinéticos da biodisponibilidade do fármaco e nos eventos adversos causados pelo seu metabolismo periférico (TAMBASCO *et al.*, 2018; ROBERSON, 2019).

Em relação à farmacodinâmica da L-DOPA, o principal desafio está relacionado com sua tolerância no tratamento de longo prazo, sendo que ocorrem variações nos níveis de DA, resultando nas flutuações motoras após cerca de 5 anos de uso. Inicialmente, a via nigroestriatal disponível armazena e libera progressivamente a DA convertida a partir da L-DOPA, garantindo níveis adequados nos terminais sinápticos dopaminérgicos. Essa fase inicial é denominada de “fase lua de mel”, devido a resposta positiva que o organismo do paciente demonstra ao tratamento. Nos estágios finais da DP ocorre perda acentuada da via nigroestriatal, favorecendo a deficiência do armazenamento e liberação da DA, que passa a ocorrer através das vias serotoninérgicas (NUTT, 2008; LEWITT, 2014; TAMBASCO *et al.*, 2018).

A resposta clínica ao tratamento com L-DOPA depende da dosagem e das concentrações plasmáticas que variam conforme o paciente e suas características físicas, como

o índice de massa corpórea e a idade. Na terapêutica, a resposta de curta duração é caracterizada pela melhora dos sintomas motores por cerca de 3 a 5 horas após a tomada da dose e está diretamente ligado ao nível plasmático do fármaco na circulação e na sua entrega ao corpo estriado. A resposta de longa duração não está ligada à concentração circulante da L-DOPA, pois persiste por horas após a interrupção do medicamento (LEWITT, 2014).

A L-DOPA demonstra melhorar, na fase inicial da DP, a rigidez e a bradicinesia em 80% dos pacientes. Entretanto, com o tempo sua efetividade declina, possivelmente, tanto pela progressão natural da doença, como também pela infrarregulação dos receptores e de outros mecanismos compensatórios. Além disso, o uso a longo prazo da L-DOPA gera movimentos involuntários (discinesia) e piora súbita na bradicinesia e na rigidez, pela flutuação de sua concentração plasmática. Usualmente, quando essas complicações motoras aparecem, os médicos acrescentam outra classe farmacológica ao regime de L-DOPA (STOWE *et al.*, 2010; RANG *et al.*, 2021).

2.2.1.1.1 *Outros tratamentos medicamentosos*

O uso da L-DOPA, muitas vezes, é associado com outros fármacos com o objetivo de melhorar o padrão farmacocinético e diminuir os efeitos adversos advindos do metabolismo periférico do fármaco. A coadministração com inibidores da AACD, como benzerazida e carbidopa, é capaz de reduzir a depuração renal da L-DOPA, prolongando o tempo de meia-vida em cerca de 90 minutos e diminuindo os efeitos gastrointestinais, melhorando a tolerância ao tratamento. Os AACD não passam através da BHE, permitindo que a L-DOPA seja convertida em DA no SNC, e atuam como inibidores do metabolismo periférico, fazendo com que maior concentração do fármaco (cerca de 5 a 10%) fique disponível para atuar no SNC (TAMBASCO *et al.*, 2018).

Além disso, o uso prolongado do L-DOPA ou em doses elevadas pode resultar em discinesias e oscilação do padrão de tempo e resposta adequada ao fármaco, conhecido como efeito de estado ligado/desligado. Nesse sentido, são adicionados ao tratamento os agonistas dos receptores de dopamina e os inibidores da recaptção de dopamina (DRIs), como os inibidores da COMT e inibidores da MAO (GRAY *et al.*, 2022).

Os agonistas dos receptores de dopamina, como ropinirol e pramipexol, são usados principalmente em tratamento inicial para pacientes jovens e para aqueles que desenvolvem o estado ligado/desligado, já que possuem tempo de ação maior que a L-DOPA (cerca de 8 a 24h) e reduzem as oscilações motoras. Já os DRIs são utilizados com outros fármacos adjuvantes,

como levodopa/carbidopa, tendo como principal funcionalidade evitar o metabolismo periférico da L-DOPA. Os representantes dos inibidores da COMT incluem o tolcapone e entacapone e os representantes utilizados dos inibidores da MAO são o selegilina e rasagilina (ROBERSON, 2019).

2.2.2 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

2.2.2.1 Reabilitação física

Medicina Física e Reabilitação é a especialidade que avalia, diagnostica e trata pacientes com distúrbios incapacitantes. Nessa área existe a demanda de uma equipe multi e interprofissional. Para aqueles que tiveram perdas funcionais, a reabilitação irá auxiliá-los a readquiri-las. Tem como objetivo reduzir o impacto de uma gama de condições de saúde, através de intervenções realizadas em um determinado período de tempo. As medidas adotadas podem ser simples ou múltiplas, realizadas por uma pessoa ou por uma equipe de profissionais de reabilitação, podendo ser aplicada na fase inicial do problema médico, logo após sua descoberta, e até nas fases pós-aguda e de manutenção. A reabilitação visa a melhoria da funcionalidade individual, por exemplo, melhorando a capacidade de uma pessoa comer e beber sem auxílio. Além disso, envolve a intervenção no ambiente do indivíduo, por exemplo, a instalação de uma barra de apoio no banheiro. Porém, iniciativas para remover barreiras no âmbito social, tais como a instalação de rampas nos edifícios públicos, nem sempre são consideradas reabilitação (HAN *et al.*, 2010; LLEWELLYN *et al.*, 2010; MOLA *et al.*, 2008).

A reabilitação envolve a identificação dos problemas e necessidades da pessoa, o relacionamento dos transtornos aos fatores relevantes do indivíduo e do ambiente, a definição de metas de reabilitação, planejamento e implantação de medidas, além da avaliação de seus efeitos. Educar as pessoas com limitações é fundamental para desenvolver os conhecimentos e habilidades para a autoajuda, a assistência, a gestão e a tomada de decisões (SEDPCD, 2012).

Para a elaboração da reabilitação, deve-se examinar e tratar o paciente definindo claramente a condição de saúde, deficiência, limitações às atividades e as restrições à participação, visando a elaboração de um plano de cuidados (PDC) para o paciente. O PDC deve esclarecer os fatores de risco e procurar envolver completamente o paciente na determinação de objetivos funcionais significativos (O'SULLIVAN, 2020).

A reabilitação no tratamento de doenças do SNC parte do princípio de que o exercício físico impulsiona a proliferação de células precursoras neurais capazes de produzir fatores que medeiam a neuroplasticidade. Os mecanismos envolvidos abrangem estimulação de

fatores neutotróficos e ativação da capacidade de reparo celular e do gerador de padrão central, os quais para gerarem recuperação neurológica precisam estar sincronizados (HAN *et al.*, 2010).

2.2.2.1.1 *Reabilitação física na Doença de Parkinson*

Na literatura, há evidências dos benefícios da reabilitação no tratamento dos sintomas motores da DP, possibilitando retardo da atividade degenerativa neuronal, melhora da qualidade de vida e dos sintomas motores e não motores, como cognição, qualidade do sono, depressão e ansiedade. Entretanto, mesmo com inúmeros estudos sobre a reabilitação física na DP, ainda não há consenso sobre qual o tipo ideal, duração do exercício e sua intensidade, sendo que os inúmeros protocolos, intervenções e desfechos limitam a comparação entre os diferentes tipos de exercício (PALASZ *et al.*, 2019). A farmacoterapia isolada é eficaz no alívio paliativo da doença, mas a reabilitação física contribui para redução da instabilidade postural e do congelamento da marcha em pacientes com DP nos estágios I ao IV, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (HUSSAIN *et al.*, 2023).

Treinos aeróbicos contribuem para capacidade cardiovascular e melhoram a oxigenação cerebral, sendo benéfico para retardar a perda cognitiva em pacientes com DP. Além disso, alongamento muscular pode proporcionar a melhora da dor devido às contrações musculares involuntárias e rigidez, características dessa doença neurodegenerativa. As caminhadas e treinos de equilíbrio contribuem para a estabilidade da postura e da marcha, prevenindo principalmente as quedas (PALASZ *et al.*, 2019).

Em estudos realizados com espécimes laboratoriais, pesquisadores observaram o fator protetor e regulador do exercício em camundongos com DP induzido por neurotoxinas degeneradoras de neurônios da substância negra. O exercício reduz a degeneração de células nervosas produtoras de DA, desacelerando a progressão da doença e auxiliando na recuperando de habilidades motoras nos animais com DP (PALASZ *et al.*, 2019). Em consonância com tais achados em animais, estudos com neuroimagem, como ressonância magnética funcional e eletroencefalografia identificaram que o exercício aeróbico modifica a resposta motora em regiões específicas no encéfalo e no cerebelo, melhorando a neuroplasticidade para o aprendizado motor grosso e fino (DUCHESNE *et al.*, 2016).

O exercício é a base da reabilitação física em pacientes com distúrbios motores e, especificamente na DP, atividades físicas de qualquer natureza e intensidade melhoram as atividades de vida diária. Provavelmente esse resultado está relacionado aos aumentos nos

níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que possuem efeito protetor nos neurônios do hipocampo, neutralizando as implicações prejudiciais da morte celular neuronal e contribuindo para a continuidade da neuroplasticidade. A redução do BDNF é uma alteração fisiológica comum nas doenças neurodegenerativas que pode ser consideravelmente amenizada com intervenções de exercícios físicos (GIARDINI *et al.*, 2021; RUIZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2021).

2.2.2.2 *Outras terapias não medicamentosas*

Além da reabilitação física, sabe-se que existem outros tipos de tratamentos não medicamentosos que podem ser aplicados a pacientes com DP. Dentre elas, a acupuntura, bem como a craniopuntura de Yamamoto, configura-se como uma terapia fisiológica usada no tratamento de tremores causados pela DP por meio da inserção de agulhas filiformes na região do escalpo, visando o tratamento de distúrbios do sistema musculoesquelético e diminuição de tremores (MANTOVANI *et al.*, 2020).

A cirurgia ablativa, é indicada para pacientes com a DP clássica, que não possuem distúrbios cognitivos e que responderam bem a terapêuticas prévias, mas que deixaram de se tornar responsivos ou desenvolveram reações adversas. Os principais tipos são por talamotomia, mais indicado em casos de tremores, ou palidotomia, melhor para casos de hipocinesia (GREENBERG *et al.*, 2014).

A estimulação cerebral profunda é outro método que pode ser utilizado. Usa-se uma estimulação com alta frequência no globo pálido ou no núcleo subtalâmico, que tem por objetivo reduzir o tempo gasto no estado off em pacientes com flutuações de resposta. Uma das vantagens dessa terapêutica é que ela pode ser reversível, apresentar menor morbidade e causar danos cerebrais mínimos (GREENBERG *et al.*, 2014).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Comparar o tratamento medicamentoso com levodopa (L-DOPA) e a reabilitação física em pacientes com Doença de Parkinson (DP) que apresentam distúrbios motores.

3.2. Objetivos específicos

Investigar a relevância do tratamento medicamentoso com levodopa (L-DOPA) em pacientes com Doença de Parkinson (DP) que apresentam distúrbios motores.

Analisar a importância da reabilitação física como tratamento em pacientes com Doença de Parkinson (DP) que possuem distúrbios motores.

Sintetizar a correlação entre o tratamento medicamentoso com levodopa (L-DOPA) e a reabilitação física em pacientes com Doença de Parkinson (DP) que apresentam distúrbios motores.

4. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática conduzida com o *Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) e registrado na *International Perspective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), em outubro de 2023 com o número de identificação CRD42023468338.

Esta revisão sistemática consistiu em dez etapas: 1ª) Identificação do tema; 2ª) Seleção da questão norteadora; 3ª) Protocolo; 4ª) Estabelecimento dos critérios de elegibilidade de estudos e busca na literatura; 5ª) Definição dos dados que serão extraídos dos estudos selecionados; 6ª) Categorização dos estudos; 7ª) Avaliação do risco de viés; 8ª) Avaliação e interpretação dos estudos incluídos; 9ª) Síntese dos resultados; 10ª) Apresentação da Revisão (PAGE, 2021).

Através da estratégia PICO, sendo P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/*outcome*, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora, "É mais relevante para pacientes com DP que apresentam distúrbios motores serem tratados somente com L-DOPA ou com uma associação entre L-DOPA e reabilitação física?". Foram utilizadas quatro diferentes combinações de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e termos MeSH, encontrados no estudo como: "*Parkinson Disease*", "*Exercise Therapy*", "*Motor Disorders*", "*Antiparkinson Agents*" e "*Levodopa*". Os termos foram combinados pelos operadores booleanos AND e OR e as combinações foram integradas através do algoritmo de busca explicitado no *Anexo I*.

4.1. Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão utilizados foram: ensaio clínico randomizado, disponíveis de forma gratuita, nas línguas inglês, português ou espanhol, publicado por uma revista científica e nos últimos 15 anos.

Já os critérios de exclusão foram: Estudos com baixo grau de evidência, estudos com alta taxa de perda de seguimento ou falta de dados; Estudos que não foram conduzidos em humanos; Estudos com amostras não representativas da população-alvo; Estudos que não foram revisados por pares; Estudos com questões éticas não resolvidas ou com falta de aprovação ética.

4.2. Informações de busca

O levantamento bibliográfico foi efetuado através de buscas nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine (Pubmed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)* em abril de 2024.

4.3. Algoritmos de busca

Foram encontrados os descritores em Ciências da Saúde (DeCS), encontrados no estudo como: “*Parkinson Disease*”, “*Exercise Therapy*”, “*Motor Disorders*”, “*Antiparkinson Agents*” e “*Levodopa*” juntamente com os seus respectivos termos encontrados no índice da *Medical Subject Headings (MESH)*. Os termos foram combinados pelos operadores booleanos AND e OR e as combinações foram integradas através do algoritmo de busca explicitado no *Anexo 1*.

4.4. Seleção dos estudos

Foi utilizado um processo de seleção em três etapas. Na primeira etapa, dois revisores (JPS e LGJA) fizeram a busca dos artigos e os inseriu na plataforma EndNote para a exclusão de duplicatas. Após isso, os artigos restantes foram inseridos na plataforma Rayyan para a leitura dos títulos e resumos, a fim de aplicar uma seleção inicial dos artigos buscados. Os estudos que não são ensaios clínicos randomizados, que foram realizados em animais ou fugiam do tema foram excluídos. Na fase dois, outros dois revisores (ACSO e HCS) realizaram a leitura na íntegras dos artigos selecionados. Por fim, na terceira etapa, qualquer desacordo entre os dois revisores foi resolvido perante uma discussão com um terceiro revisor (LMS) quando necessário.

4.5. Extração dos dados

O mesmo processo de dupla revisão foi realizada independentemente a fim de coletar todos os dados para a subseqüentes comparações. Desacordos nessa etapa foram resolvidos por meio de discussões e, quando necessários, utilizando a ajuda de um terceiro revisor para o consenso final. Após a aplicação no *Rayyan*, os artigos selecionados foram distribuídos de forma aleatória entre os revisores para a leitura na íntegra e posterior aplicação em duas escalas de viés (Escala de Jaddad e RoB2).

4.6. Risco de viés nos estudos individuais

Para verificar a validade dos Estudos Clínicos Randomizados (ECR) elegíveis, foram avaliados os riscos de viés relacionados à randomização, cegamento e descrição das perdas nos seguimentos de cada artigo. A escala de Jadad foi utilizada para avaliar a qualidade em cada um dos estudos, por meio de perguntas binárias de respostas “Sim” (1 ponto) ou “Não” (0 ponto) (Apêndice 1). No geral, os estudos foram categorizados como com baixa qualidade metodológica” (pontuação de 0 – 2 pontos) ou “alta qualidade metodológica” (pontuação de 3 – 5 pontos). A ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB2), sugerida pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, foi utilizada para averiguar o risco de viés de cada um dos estudos, os classificando como “alto risco”, “baixo risco” e “algumas preocupações” em cada sessão dos cinco domínios avaliados (Apêndice 2). Os estudos foram classificados como (i) baixo risco de viés, (ii) risco de viés moderado ou (iii) alto risco de viés, sendo excluídos apenas os estudos com alto risco de viés.

5. RESULTADOS

5.1. Seleção dos estudos

Com base nos termos utilizados do Medical Subject Headings (MeSH), a presente revisão sistemática encontrou um total de 247 artigos (Figura 1), sendo 243 retirados do PubMed, 4 da BVS e nenhum da SciELO. No estágio de identificação do PRISMA, 4 artigos foram excluídos por se tratar de duplicatas (n=3) ou devido ao idioma do artigo (n=1). Com isso, 243 artigos passaram para o estágio de triagem.

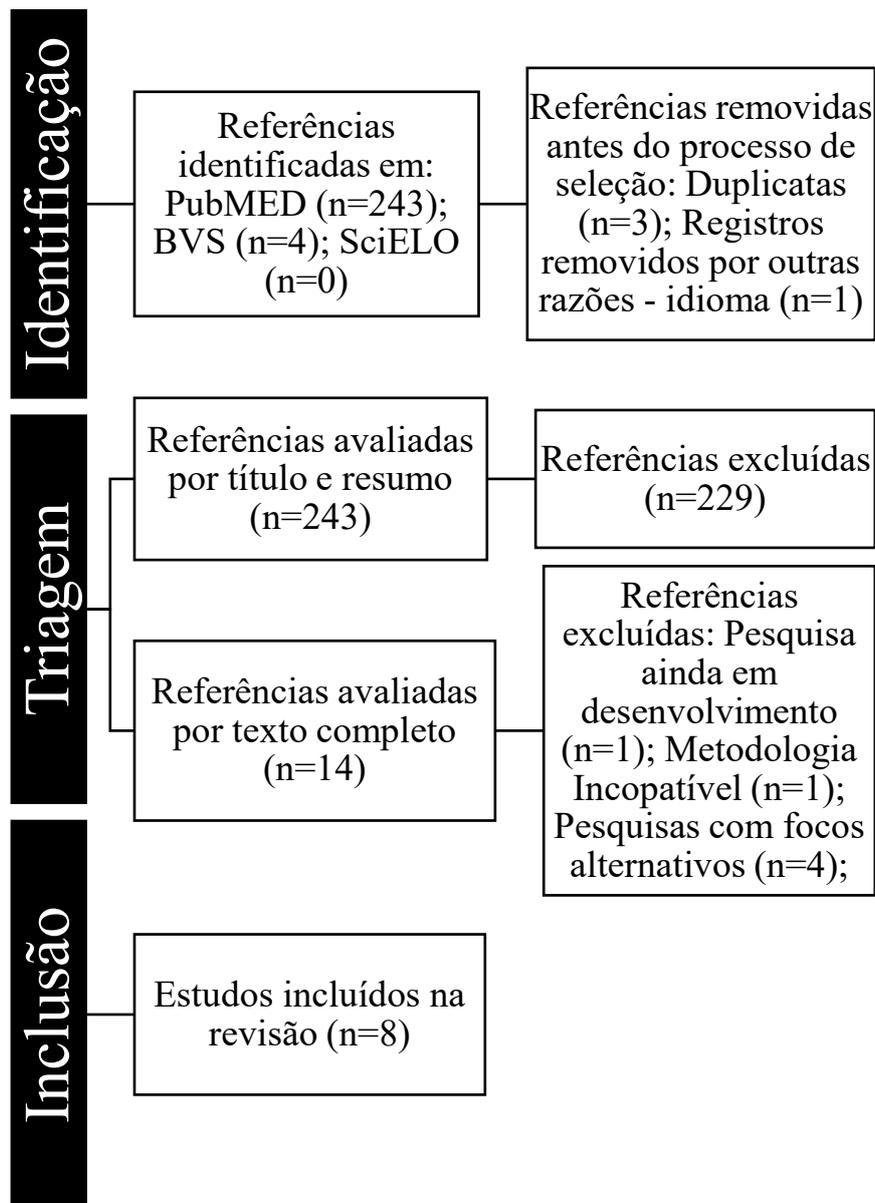


Figura 1. Seleção dos Artigos de acordo com o Fluxograma PRISMA. de busca realizada em abril de 2024

De acordo com o título e resumo dos 243 artigos restantes, 229 foram desconsiderados por não serem categorizados como ensaios clínicos randomizados, por terem sido realizados em animais ou por fugirem do tema. Com isso, 14 artigos remanesceram.

Foi-se obtido o trabalho completo desses artigos restantes (n=14). Desses artigos, aqueles que ainda se encontravam em desenvolvimento (n=1) foram excluídos. Ainda referente a essa parte da leitura na íntegra, pesquisas que possuíam metodologia incompatível com Ensaio Clínico Randomizado (n=1) também foram descartadas, visto que não se enquadravam dentro da modalidade desejada. Artigos no qual o foco divergia da reabilitação física e o uso da L-DOPA (n=4) foram desconsiderados por não estarem de acordo com os objetivos do trabalho.

5.2. Características dos estudos

Os estudos apresentam semelhanças entre si no que se refere a população incluída. A idade dos pacientes foi em média de 60 a 65 anos, sendo que a amostra variou entre 22 e 125 participantes com DP a depender do estudo. A variação dos estágios de Hoehn e Yahr foi dos estágios I ao III entre os estudos analisados nesta revisão, pois a incapacidade e imobilidade dos estágios seguintes seria incompatível com o objetivo dos estudos.

Além disso, os pacientes utilizaram doses diárias de levodopa, sendo que o uso foi considerado também para avaliação dos desfechos primários ou secundários dos estudos. O acréscimo ou decréscimo de dose ao longo do tempo foi um importante comparador para avaliar os benefícios da intervenção nos estudos de Frazzita G, *et al.* (2012), Frazzita G, *et al.* (2015), Feng H, *et al.* (2019) e Tollár J, *et al.* (2019).

Para avaliação das complicações motoras e experiência dos pacientes frente aos distúrbios de movimento, os estudos utilizaram a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) e suas demais versões, Timed Up and Go Test (TUG), Functional Gait Assessment (FGA), Berg Balance Scale (BBS) e o 6-Minute Walk Test (6MWT). Dessa forma, nota-se uma padronização da avaliação dos desfechos entre os artigos.

Os oito ensaios clínicos randomizados presentes nesta revisão sistemática estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos estudos.

Autor e Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Amostragem {N inicial / N final}	Intervenção	Desfecho
van der Kolk NM, et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado controlado e duplo-cego	- Avaliar a eficácia do exercício remoto, em casa, aeróbico de alta intensidade na DP. - Avaliar a eficácia a longo prazo e os efeitos modificadores da doença do exercício.	130 / 125 - Grupo Controle (n=64). - Grupo Intervenção (n=61).	Grupo Intervenção: realizou exercício aeróbico (bicicleta ergométrica) por 30–45 minutos, pelo menos três vezes por semana. Grupo Controle: realizou exercícios de alongamento, flexibilidade e relaxamento sem componentes aeróbicos.	O grupo de intervenção teve menor piora dos sintomas motores em comparação com o grupo de controle ativo.
Feng H, et al. (2019)	Ensaio clínico randomizado simples	- Investigar o efeito da tecnologia de realidade virtual (RV) no equilíbrio e na marcha em pacientes com doença de Parkinson (DP).	28/ 28 - Grupo Controle (n=14). - Grupo Intervenção (n=14).	Grupo Intervenção: recebeu treinamento de reabilitação com tecnologia de Realidade Virtual (RV), focado em equilíbrio e marcha. Grupo Controle: recebeu fisioterapia tradicional de acordo com o Guia Chinês de Tratamento de DP (edição de 2014), com foco em controle postural, fortalecimento muscular, e treinamento de marcha. Cada paciente participou das intervenções durante 45 minutos por dia, cinco vezes	O tratamento de reabilitação com treinamento em RV aplicado no grupo experimental apresentou maior melhora nas funções de equilíbrio e marcha em comparação com o tratamento de fisioterapia convencional aplicado no grupo controle.

				por semana, ao longo de 12 semanas.	
Tollár J, et al. (2019)	Ensaio Clínico Randomizado	<p>- Avaliar os efeitos de curto e longo prazo de um programa intensivo de agilidade sensório-motora de alta intensidade em pacientes com DP.</p> <p>- Verificar se um programa de manutenção de exercícios pode preservar ou ampliar as melhorias iniciais nos sintomas.</p> <p>- Investigar o impacto do exercício na redução da dosagem de L-dopa em pacientes com DP.</p>	<p>55/46</p> <p>- Grupo Controle (C) (n=20).</p> <p>- Grupo Intervenção de exercício com manutenção (E+M) (n=19).</p> <p>- Grupo Intervenção de exercício sem manutenção (E) (n=16).</p>	<p>Grupo Intervenção (E+M): realizou um programa intensivo de agilidade sensório-motora de alta intensidade por 3 semanas, seguido por uma manutenção de exercícios de alta intensidade três vezes por semana durante dois anos.</p> <p>Grupo Intervenção (E): completou apenas as 3 semanas iniciais do programa, sem manutenção.</p> <p>Grupo Controle (C): não recebeu nenhuma intervenção.</p>	<p>O grupo E+M e o grupo E mostraram melhoria significativa no MDS-UPDRS M-EDL. O grupo E manteve os benefícios por até 3 meses após o término da intervenção, enquanto o grupo E+M manteve as melhorias ao longo de todo o estudo. Em contraste, o grupo C apresentou piora gradual ao longo de 2 anos.</p>
Tollár J, et al. (2018)	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	<p>- Determinar os efeitos da terapia com exercícios de alta intensidade em pacientes com DP.</p> <p>- Avaliar os sintomas</p>	<p>64/ 55</p> <p>- Grupo Controle (n=20).</p> <p>- Grupo Intervenção (n=35).</p>	<p>Grupo Intervenção: participou de um programa de agilidade de alta intensidade e alta frequência, incluindo estímulos sensoriais e visuais com</p>	<p>O grupo experimental apresentou melhora significativa das experiências motoras da vida diária quando</p>

		clínicos, a mobilidade e as melhorias no equilíbrio em pé.		suporte de tecnologia de exergame. Esse programa focava em melhorar a estabilidade postural e a mobilidade dos pacientes com Parkinson em estágio 2-3, sem demência. Grupo Controle: não recebeu nenhuma intervenção física e continuou com suas atividades habituais.	comparados com o grupo controle.
Frazzita G, <i>et al.</i> (2015)	Ensaio Clínico Randomizado e Controlado	- Avaliar se um programa intensivo e periódico de reabilitação poderia retardar a progressão dos sintomas motores em pacientes com DP em estágio inicial. -Explorar o potencial efeito neuroprotetor do exercício em retardar a necessidade de ajustes na terapia medicamentosa.	40/31 - Grupo Controle (n=15). - Grupo Intervenção de tratamento intensivo multidisciplinar de reabilitação (MIRT) (n=16).	Grupo Intervenção (MIRT): Participou de dois períodos de tratamento intensivo de 4 semanas cada, realizados anualmente e compostos por sessões diárias de exercícios de reabilitação voltados à mobilidade, equilíbrio, alongamento muscular e atividades de vida diária. Grupo Controle: Recebeu apenas o tratamento medicamentoso com rasagilina.	O tratamento de reabilitação intensiva multidisciplinar apresentou melhora nos escores motores e de atividades diárias. O grupo com terapia medicamentosa exclusiva permaneceu estável ou piorou ao longo do tempo, além de apresentar aumento na necessidade de L-DOPA. O grupo de intervenção manteve dosagem da monoterapia por mais tempo.

Fietzek UM, <i>et al.</i> (2014)	Ensaio Clínico Randomizado Cross-over	<p>- Investigar a eficácia de um programa de fisioterapia de duas semanas com exercícios de <i>cueing</i> para reduzir a gravidade do congelamento da marcha em pacientes com DP.</p> <p>- Avaliar a aplicabilidade de estratégias de movimento para melhorar a mobilidade em situações desafiadoras.</p>	<p>23/21</p> <p>- Grupo Intervenção (Grupo 1) (n=14).</p> <p>- Grupo Intervenção (Grupo 2) (n=7).</p>	<p>Grupo Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Programa de fisioterapia com duração de duas semanas. - Treinamento de sinalização e estratégias de movimento para superar o congelamento da marcha, realizado três vezes por semana, com sessões de 30 minutos cada. - Exercícios repetitivos em situações que provocam congelamento, como giros de 180° e 360°, passagem por portas, início e paradas na marcha, com até 50 repetições por situação. - Treinamento de estratégias comportamentais para evitar episódios de congelamento, como ajustar a velocidade da marcha e realizar curvas mais amplas. <p>Grupo Controle:</p>	<p>Houve redução significativa da severidade do congelamento de marcha em pacientes com DP. Além de um impacto positivo na experiência subjetiva dos pacientes quanto ao congelamento, sem efeitos duradouros após o término do tratamento.</p>
-------------------------------------	---	---	---	---	---

				<p>- Ausência de tratamento fisioterápico durante o período de controle.</p> <p>Os participantes alternaram entre os períodos de tratamento e não tratamento ao longo do estudo, permitindo que cada paciente servisse como seu próprio controle.</p>	
Frazzita G, <i>et al.</i> (2012)	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	<p>- Testar se o IRT (tratamento intensivo de reabilitação) é eficaz em melhorar a performance motora e autonomia nas atividades básicas diárias comparada a um grupo controle em um seguimento de 12 meses;</p> <p>- Investigar se o segundo ciclo de reabilitação administrado após 1 ano possui a mesma eficácia que o primeiro tratamento;</p> <p>-Verificar se o tratamento reduz a</p>	<p>50/ 50</p> <p>- Grupo Controle (n=25).</p> <p>- Grupo Intervenção (n=25).</p>	<p>Grupo Intervenção (Grupo IRT):</p> <p>-Duração: 4 semanas, sendo repetida após 12 meses.</p> <p>-Protocolo: fisioterapia intensiva com 3 sessões diárias, 5 dias por semana. As sessões incluíam exercícios de aquecimento, alongamento, treino de equilíbrio (plataforma estabilométrica) e treino em esteira com estímulos visuais e auditivos.</p> <p>Grupo Controle:</p> <p>- Foi utilizado apenas o tratamento farmacológico e orientação para exercícios genéricos em casa.</p>	<p>Pacientes com DP submetidos ao IRT apresentou melhora significativa nas escalas de avaliação de atividades diárias e desempenho motor (MDS-UPDRS II e UPDRS III, respectivamente). A dose diária de levodopa foi reduzida em média 52 mg no grupo tratado com IRT, enquanto aumentou 30 mg no grupo controle.</p>

		necessidade de aumento na dosagem de levodopa.			
Müller T, Muhlack S (2010)	Ensaio Clínico Randomizado Controlado	- Avaliar o impacto do exercício de resistência sobre a reatividade e o desempenho motor em pacientes com DP após a administração de levodopa.	22/22 - Grupo Controle (n=11). - Grupo Intervenção (n=11).	Grupo Intervenção (Exercício de ciclo ergômetro) - Duração: 1 sessão de 60 minutos, em 2 dias consecutivos; -Protocolo: exercício de resistência adaptado a frequência cardíaca, utilizando ciclo ergômetro com controle automático de resistência. Inclui: 15 minutos de aquecimento até atingir a frequência cardíaca alvo (200 – idade); 45 minutos de exercício de resistência com adaptação automática da resistência do ciclo ergômetro. Grupo Controle (Repouso) - Duração: 1 sessão de 60 minutos, em 2 dias consecutivos; - Protocolo: pacientes permaneceram em posição deitada, sem atividade, física, durante o período	O exercício de resistência adaptado à frequência cardíaca, realizado após administração de levodopa, demonstrou melhora significativa na reatividade e execução de movimentos em pacientes com DP, quando comparado ao repouso.

				equivalente ao da sessão do exercício.	
--	--	--	--	--	--

Legenda: DP – Doença de Parkinson; L-DOPA – Levodopa; RV – Realidade Virtual; MDS-UPDRS M-EDL ou MDS-UPDRS II– Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale, Motor Experiences of Daily Living; MDS-UPDRS III - Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale, Motor Examination; MIRT – Tratamento Intensivo Multidisciplinar de Reabilitação; IRT – Tratamento Intensivo de Reabilitação;.

5.3.Risco de Viés nos Estudos

Os 8 artigos incluídos nessa revisão são estudos quantitativos e qualitativos, sendo todos categorizados como estudos clínicos randomizados. Todos os 8 artigos escolhidos foram submetidos a uma avaliação metodológica rigorosa por meio da Escala de Jadad e, posteriormente, os que permaneceram foram avaliados também por meio da ferramenta RoB2 na tentativa de se identificar possíveis vieses.

Foi utilizado a Escala de Jadad para avaliação primária da qualidade dos 8 estudos conforme representado no Quadro 1. O critério de eliminação pela Escala Jadad adotada neste artigo foi uma pontuação igual ou inferior a 3 por indicar alto risco de viés de publicação, na qual nenhum dos artigos selecionados obteve essa pontuação diminuta.

Quadro 1. Avaliação dos estudos selecionados conforme Escore Jadad.

Autor	Critério 1	Critério 2	Critério 3	Critério 4	Critério 5	Total
van der Kolk NM, <i>et al.</i> (2019)	1	1	1	0	1	4
Feng H, <i>et al.</i> (2019)	1	1	1	1	1	5
Tollár J, <i>et al.</i> (2019)	1	1	1	1	1	5
Tollár J, <i>et al.</i> (2018)	1	1	1	1	1	5
Frazzitta G, <i>et al.</i> (2015)	1	1	1	1	1	5
Fietzek UM, <i>et al.</i> (2014)	1	1	1	1	1	5
Frazzitta G, <i>et al.</i> (2012)	1	1	1	1	1	5
Müller T, Siegfried M (2010)	1	1	1	1	0	4

Legenda:

- Critério 1: O estudo foi descrito como randomizado?
- Critério 2: A randomização foi descrita e é adequada?
- Critério 3: Houve comparações e resultados?
- Critério 4: As comparações e resultados foram descritos e são adequados?
- Critério 5: Foram descritas as perdas e exclusões?

Os 8 artigos foram analisados quando ao risco de viés através da ferramenta RoB2, excluindo os artigos que apresentaram alto risco de viés. Foram incluídos os estudos que obtiveram pontuação de “baixo risco” e “risco moderado” (Figura 2).

<u>Study ID</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
van der Kolk, Nicolien (2019)	+	!	+	+	!	!
Feng (2019)	+	-	+	!	!	!
Tollár (2019)	+	+	+	-	!	!
Tollár (2018)	!	!	+	!	-	!
Frazzitta (2015)	+	+	+	+	+	+
Fietzek (2014)	+	+	+	+	+	+
Frazzitta et al. (2012)	!	+	+	+	!	!
Müller (2010)	+	!	+	+	!	+

Figura 2. Sumário do Risco de Viés.

Legenda:

-  Baixo risco
-  Algumas considerações
-  Alto risco

- D1 Processo de randomização ,
- D2 Desvios das intervenções pretendidas
- D3 Dados de resultados ausentes
- D4 Medição do resultado
- D5 Seleção do resultado esperado

5.4. Resultado Individual dos Estudos

De maneira geral, os estudos selecionados concordam que o exercício físico desempenha um papel importante na melhoria dos sintomas motores e na progressão da doença de Parkinson (DP), além de contribuir para o controle dos sintomas e possível redução de dosagem de medicamentos.

Entre os estudos que investigam a eficácia de exercícios aeróbicos intensivos, van der Kolk *et al.* (2019) mostraram que o exercício remoto em casa, realizado pelo grupo experimental em uma bicicleta ergométrica, resultou em menor piora dos sintomas motores em comparação com o grupo controle, com significância estatística de $p=0,0020$. Esse ensaio clínico também demonstrou nos desfechos secundários os potenciais riscos da intervenção estudada. Os principais efeitos adversos incluíram artralgias, dor nas costas e palpitações, embora tais efeitos também foram observados no grupo controle.

Um estudo produzido por Tóllar J, *et al.* (2018) avaliaram a instabilidade postural e os déficits de mobilidades nos pacientes com DP através de um programa de treinamento de

agilidade sensório e visuo-motora de alta intensidade durante 15 sessões distribuídas ao longo de 3 semanas. Os resultados indicaram melhora no Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale, Motor Experiences of Daily Living (MDS-UPDRS M-EDL) em 38% no grupo que recebeu a intervenção em comparação ao grupo controle, que melhorou apenas 2%, apresentando significância estatística de $p=0,001$. O estudo também evidenciou que o teste TUG reduziu em 39% (o equivalente a $-2,54$ segundos) no grupo que sofreu a intervenção ($p<0,001$). Além disso, a dosagem de L-DOPA não se alterou após a intervenção, sugerindo a estabilidade da dosagem durante a intervenção.

Em outra análise, Tollár J, *et al.* (2019) observaram que um programa intensivo de agilidade sensório-motora, com manutenção de alta intensidade, preservou as melhorias ao longo de dois anos, enquanto o grupo sem manutenção mostrou benefícios que duraram apenas até três meses após o término da intervenção. O grupo com intervenção (E+M) reduziu o tempo em 6,3s e o grupo sem manutenção (E) em 6,0s, e o controle (C) em 0,6s ($P<0,001$). Apesar das melhorias, a dose de L-DOPA aumentou em 11,4% em todos os grupos após dois anos ($p = 0,008$), o que sugere a necessidade de ajuste medicamentoso.

Na comparação entre modalidades de tratamento, Feng *et al.* (2019) demonstraram que a tecnologia de Realidade Virtual (RV) foi eficaz para melhorar o equilíbrio e a marcha em pacientes com DP, com $p<0,05$; superando os resultados da fisioterapia convencional. Após 12 semanas, o grupo de RV apresentou aumento de 6,07 pontos na BBS e redução de 3,29s no teste TUG, ambos superiores às melhorias do grupo controle ($p<0,05$).

O estudo de Frazzita G, *et al.* (2015) explorou o efeito neuroprotetor de programas de reabilitação intensiva, encontrando uma menor necessidade de aumento na dosagem de levodopa ao longo do tempo no grupo com intervenção. O estudo avaliou um tratamento intensivo de reabilitação (IRT) aplicado três vezes ao dia, durante quatro semanas, seguido por um segundo ciclo anual. O IRT resultou em melhorias motoras relacionadas a redução nos escores UPDRS II (atividades de vida diária), III (desempenho motor) e total, além de redução significativa na dosagem de levodopa no grupo de intervenção, com $p = 0,04$, sugerindo benefícios tanto na função motora quanto na gestão da dosagem de levodopa (FRAZZITA G, *et al.*, 2015).

Outro estudo desenvolvido por Frazzita G, *et al.* (2012), cujo objetivo era avaliar se um IRT é capaz de melhorar o desempenho motor ao longo de um ano e determinar se a intervenção reduz a necessidade de aumentar a dosagem de levodopa, resultou em persistência dos benefícios do IRT, bem como a eficácia dos dois ciclos da intervenção que foram realizados

com um intervalo de um ano. A dosagem da medicação aumentou significativamente no grupo controle (cerca de 30 mg, equivalendo a um $p = 0,015$) enquanto o grupo que sofreu a intervenção reduziu a dose em 52 mg ($p = 0,04$), porém não de forma clinicamente significativa. Os testes UPDRS II, III e total indicaram que o grupo experimental manteve os parâmetros semelhantes ao do início do tratamento, enquanto o grupo controle teve valores aumentados significativamente (todos com $p < 0,0001$), indicando pior prognóstico no grupo controle (FRAZZITA G, *et al.* 2012).

Müller e Muhlack (2010) investigaram o impacto de um protocolo de resistência utilizando ciclo ergômetro, adaptado à frequência cardíaca, em sessões de 60 minutos em dias consecutivos. Os resultados indicaram uma redução significativa no tempo de reação simples (SRT) após o exercício ($p < 0,05$) e uma melhoria no tempo de movimento (MT) ($F(4,84) = 3,17$; $p < 0,02$). No teste de inserção de pinos, a performance foi substancialmente melhor com a mão dominante ($F(8,84) = 16,04$; $p < 0,0001$), sugerindo que a combinação de exercício com levodopa potencializa melhorias na função motora, evidenciadas por um melhor controle motor e velocidade de resposta (MÜLLER; MUHLACK, 2010).

Fietzek UM, *et al.* (2014) trouxeram um programa de duas semanas, com 3 sessões de 30 minutos por semana, focadas em exercícios repetitivos de baixa intensidade (cueing) e estratégias de movimento específicas para reduzir a gravidade do congelamento da marcha em pacientes com DP. Esse trabalho constatou uma redução de 3,0 pontos na Escala de congelamento de marcha em pacientes com DP (freezing score), com uma significância estatística de $p < 0,01$. Os escores no questionário de freezing melhoraram 1,8 pontos no grupo controle e 3,1 pontos no grupo de intervenção, demonstrando um efeito de período importante ($p < 0,05$). Além disso, o item Freezing of Gait na MDS-UPDRS, parte III, mostrou melhora significativa ($p < 0,05$).

6. DISCUSSÃO

A conexão entre a DP e a reabilitação física é demonstrada pelos estudos analisados nesta revisão sistemática. Há evidências crescentes de que intervenções de exercício físico, incluindo atividades aeróbicas, treinamento de realidade virtual, e programas de agilidade sensorio-motora, desempenham uma função substancial na melhora dos sintomas motores e cognitivos dos pacientes com DP. Esses exercícios parecem impactar positivamente a qualidade de vida e a autonomia dos pacientes, possivelmente retardando a progressão dos sintomas motores e a necessidade de ajuste na medicação antiparkinsoniana. (FENG *et al.*, 2019; FIETZEK *et al.*, 2014; FRAZZITTA *et al.*, 2012; FRAZZITTA *et al.*, 2015; MÜLLER; SIEGFRIED, 2010; TOLLÁR *et al.*, 2018; TOLLÁR *et al.*, 2019; van der KOLK *et al.*, 2019)

Os estudos revisados corroboram a hipótese de que intervenções de reabilitação física, quando combinadas com o tratamento com L-DOPA, oferecem benefícios adicionais à melhora dos sintomas motores e cognitivos em pacientes com DP.

Os recentes avanços na compreensão e tratamento da Doença de Parkinson (DP) têm sido acompanhados por um aumento significativo no número de estudos clínicos focados em melhorar a qualidade de vida dos pacientes e retardar a progressão da doença. Apesar disso, muitos aspectos do manejo da DP permanecem desafiadores, especialmente no que se refere à resposta variada dos sintomas à terapia medicamentosa e ao impacto das intervenções motoras na vida diária dos pacientes. (LIMA *et al.*, 2023).

A originalidade desta revisão sistemática estudo reside na comparação crítica entre L-DOPA isolada e sua associação com programas de reabilitação, enfatizando não apenas a eficácia dos protocolos de exercício, mas também seu potencial em manter a estabilidade da dosagem medicamentosa.

Os recentes avanços na compreensão e tratamento da Doença de Parkinson (DP) têm sido acompanhados por um aumento significativo no número de estudos clínicos focados em melhorar a qualidade de vida dos pacientes e retardar a progressão da doença. Apesar disso, muitos aspectos do manejo da DP permanecem desafiadores, especialmente no que se refere à resposta variada dos sintomas à terapia medicamentosa e ao impacto das intervenções motoras na vida diária dos pacientes (LIMA *et al.*, 2023).

A reabilitação física tem se destacado como uma intervenção complementar crucial no tratamento da Doença de Parkinson (DP), com potencial para otimizar os efeitos da terapia medicamentosa, reduzir a progressão da doença e controlar os sintomas motores. Estratégias como exercícios aeróbicos, treinamento com realidade virtual e programas sensorio-motores

promovem o fortalecimento, reparo e formação de circuitos neuronais através da neuroplasticidade, contribuindo para o manejo da DP e, possivelmente, para a redução das discinesias induzidas por medicamentos. (LANGESKOV-CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

Um estudo recente avaliou o impacto de terapias combinadas, envolvendo levodopa e donepezil, no controle da marcha e na atividade do córtex pré-frontal (PFC) em pacientes com DP. Os resultados indicaram que a adição de donepezil reverteu a redução na atividade do PFC observada apenas com a levodopa, sugerindo um potencial melhora na atenção e precisão de tarefas duais durante a marcha (STUART *et al.*, 2020). A melhora na marcha e na interação com tarefas cognitivas é crucial para reduzir o risco de quedas e aumentar a independência desses pacientes (BATISTA *et al.*, 2023).

Importa ressaltar que, embora muitos ensaios apontem para um “retardamento” na progressão dos sintomas, essa afirmação deve ser interpretada com base nas evidências disponíveis, reconhecendo-se a necessidade de estudos de seguimento mais longos e metodologicamente robustos para validar definitivamente tal efeito.

Os estudos selecionados nesta revisão exploraram diversos aspectos das intervenções de reabilitação física na DP, indo além da terapia medicamentosa. Van der Kolk *et al.* (2019) observaram que o exercício aeróbico realizado três vezes por semana resultou em menor piora dos sintomas motores em comparação ao grupo de controle ativo, que realizava exercícios de alongamento e relaxamento ($p = 0,0020$). Feng *et al.* (2019) investigaram o efeito do treinamento com RV em equilíbrio e marcha, encontrando melhorias significativas no grupo experimental em comparação com a fisioterapia tradicional ($p < 0,05$).

A integração de tecnologias avançadas – como a realidade virtual – com exercícios tradicionais demonstra resultados promissores, sugerindo que a combinação pode gerar adaptações neuroplásticas e compensar possíveis limitações da terapia farmacológica isolada. Observou-se que programas de exercícios sensório-motores intensivos e manutenção de exercícios proporcionaram benefícios duradouros nas atividades diárias e reduziram a progressão dos sintomas motores em comparação com grupos controle que não participaram desses programas ($p = 0,001$) (TOLLÁR, *et al.*, 2019). Tem-se ainda que o treinamento de marcha com suporte parcial de peso em esteira (PWSTT) por quatro semanas gerou melhora importante na sensibilidade barorreflexa em pacientes com DP, fator importante para evitar quedas associadas a hipotensão ortostática. (GANESAN *et al.*, 2014). Esses achados reforçam a importância de abordagens multidisciplinares para promover a estabilidade funcional e

reduzir a carga da doença, como também indicam a importância da continuidade das intervenções para a preservação dos ganhos motores e funcionais.

Embora Tollár *et al.* (2019) tenham observado um aumento geral na dose de L-DOPA, apesar dos benefícios do exercício, esse achado pode estar relacionado à natureza progressiva da DP, superando os efeitos neuroprotetores do exercício. As diferenças individuais na regulação do fluxo sanguíneo cerebral e no metabolismo periférico da levodopa também podem contribuir para a variabilidade nos resultados. Além disso, esse mesmo estudo relatou melhorias sustentadas com acompanhamento de longo prazo, o que reflete o papel do exercício na promoção da neuroplasticidade.

Fisiologicamente, a atividade física exerce um impacto multifacetado nos circuitos dopaminérgicos cerebrais e na neuroplasticidade, otimizando a utilização da levodopa. Conforme destacado por Langeskov-Christensen *et al.*, o exercício pode atuar como uma ferramenta não farmacológica capaz de contrabalancear a progressão da doença, potencialmente oferecendo efeitos preventivos primários, secundários e terciários. Isso inclui estimular a liberação e captação de dopamina, promover a neuroplasticidade através da modulação de fatores neurotróficos como o BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) e o GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor), além de reduzir o estresse oxidativo e a neuroinflamação, protegendo os neurônios dopaminérgicos (LANGESKOV-CHRISTENSEN *et al.*, 2023).

Diversos estudos relataram que a reabilitação intensiva pode contribuir para a estabilização dos sintomas, o aumento da autonomia em atividades diárias, e até mesmo a redução na dosagem de levodopa (TOLLÁR *et al.*, 2018; FRAZZITTA *et al.*, 2012; FRAZZITTA *et al.*, 2015). Frazzitta *et al.* (2015), por exemplo, observaram que pacientes que realizaram programas intensivos de reabilitação mantiveram uma menor necessidade de ajuste da medicação antiparkinsoniana em comparação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Ensaio clínico recentes exploram terapias focadas na redução da inflamação e no controle de outros neurotransmissores como alternativas à abordagem dopaminérgica tradicional, ampliando as possibilidades terapêuticas além do tratamento sintomático farmacológico e potencialmente reduzindo o impacto dos processos neurodegenerativos na DP (MCFARTHING *et al.*, 2024). Nesse contexto, o exercício físico se destaca como a base da reabilitação em pacientes com distúrbios motores, sendo capaz de melhorar as atividades de vida diária em indivíduos com DP. Esse benefício está possivelmente relacionado ao aumento dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que exerce um efeito protetor

sobre os neurônios do hipocampo, neutralizando as consequências prejudiciais da morte celular neuronal e favorecendo a neuroplasticidade. Como a redução do BDNF é uma característica fisiológica comum nas doenças neurodegenerativas, intervenções baseadas em exercícios físicos podem representar uma estratégia relevante para minimizar essa alteração e contribuir para a neuroproteção em pacientes com DP (GIARDINI *et al.*, 2021; RUIZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2021).

Os achados desses estudos reforçam o papel terapêutico do exercício físico na DP, especialmente quando combinado com tecnologias avançadas e abordagens de alta intensidade. A continuidade dos programas de reabilitação física e a personalização das intervenções de acordo com as necessidades dos pacientes emergem como estratégias promissoras para a melhora da qualidade de vida e a redução da progressão dos sintomas na DP.

6.1.LIMITAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FUTURAS

Algumas lacunas identificadas nesta revisão incluem a heterogeneidade dos protocolos de exercício, a falta de informação com relação à dosagem de levodopa usado pelos participantes das amostras e a variabilidade nos critérios de seleção dos pacientes. Recomenda-se que futuras investigações padronizem os critérios de inclusão dos participantes e utilizem delineamentos experimentais que explorem, de forma mais aprofundada, os mecanismos subjacentes à interação entre L-DOPA e reabilitação física.

Pesquisas futuras devem também incorporar medidas de liberação de dopamina, sensibilidade do receptor e níveis de fatores neurotróficos para avaliar diretamente os mecanismos fisiológicos subjacentes aos benefícios da terapia combinada. Além disso, avaliar o trânsito gastrointestinal e o fluxo sanguíneo cerebral pode fornecer insights sobre os efeitos farmacológicos do exercício na biodisponibilidade da levodopa.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos oito ensaios clínicos randomizados evidencia que a associação de L-DOPA com reabilitação física possui um papel importante na melhora dos sintomas motores e cognitivos - aumentando a autonomia e qualidade de vida - e, possivelmente, na estabilização da dosagem medicamentosa em pacientes com DP.

As intervenções multidisciplinares - que englobam desde exercícios aeróbicos e sensório-motores até a utilização de tecnologia de realidade virtual - demonstram ser estratégias eficazes e sustentáveis para o manejo a longo prazo da DP, proporcionando maior autonomia e qualidade de vida aos paciente. Entretanto, é fundamental que todas as afirmações sejam interpretadas à luz das limitações metodológicas apontadas e que novas pesquisas sejam conduzidas para confirmar os efeitos observados e esclarecer os mecanismos que regem essa terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **O que devemos saber sobre medicamentos**. Anvisa, 2010. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/o-que-devemos-saber-sobre-medicamentos.pdf/view>. Acesso em: 01 out. 2023.
- ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. **JAMA**, v. 323, n. 6, p. 548, 2020. DOI: [10.1001/jama.2019.22360](https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360)
- BATISTA, E.S., *et al.* A Eficácia do Treino de marcha em portadores da Doença de Parkinson. **Ciências da Saúde**, v. 27, n.122, 2023.
- BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Parkinson's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10291, p. 2284-2303, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, tecnologia e Insumos Estratégicos. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- CANCIO, K. T. M.; SILVA, D. G. Introdução à Geriatria: Conceitos Principais e as Grandes Síndromes Geriátricas. In: Diniz, Lucas R. **Geriatria**. 1. ed. Medbook, Rio de Janeiro, p. 1-3, 2020.
- CHENG, Y. C.; SU, C. H. Evidence Supports PA Prescription for Parkinson's Disease: Motor Symptoms and Non-Motor Features: A Scoping Review. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 17, p. 2894, 2020. DOI: [10.3390/ijerph17082894](https://doi.org/10.3390/ijerph17082894)
- CHOI, H. S.; CHO, S. H. Effects of Multimodal Rehabilitation on the Activities of Daily Living, Quality of Life, and Burden of Care for Patients with Parkinson's Disease: A Randomized Control Study. **Healthcare**, v. 10, p. 1888, 2022. DOI: [10.3390/healthcare10101888](https://doi.org/10.3390/healthcare10101888)
- DUCHESNE, C., *et al.* Influence of aerobic exercise training on the neural correlates of motor learning in Parkinson's disease individuals. **NeuroImage: Clinical**, v. 12, p. 559-569, 2016. DOI: [10.1016/j.nicl.2016.09.011](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.011)
- FAHN, S. The History of Dopamine and Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease. **Movement Disorders**, v.23 n. 3, p. S497-S508, 2008. DOI: [10.1002/mds.22028](https://doi.org/10.1002/mds.22028)
- FENG, H., *et al.* Virtual Reality Rehabilitation Versus Conventional Physical Therapy for Improving Balance and Gait in Parkinson's Disease Patients: A Randomized Controlled Trial. **Medical Science Monitor**, v. 25, p. 4186–4192, 2019.
- FERRAZ, H. B.; SILVA, C. C. Doença de Parkinson. In: Bertolucci, Paulo H.F. **Neurologia: diagnóstico e tratamento**. 3. ed. Manoele, Barueri. p. 381-400, 2021.
- FIETZEK, U. M., *et al.* Randomized cross-over trial to investigate the efficacy of a two-week physiotherapy programme with repetitive exercises of cueing to reduce the severity of freezing of gait in patients with Parkinson's disease. **Clinical Rehabilitation**, v. 28, n. 9, p. 902–911, 2014.
- FRAZZITTA, G., *et al.* Effectiveness of Intensive Inpatient Rehabilitation Treatment on Disease Progression in Parkinsonian Patients. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 26, n. 2, p. 144–150, 2012.
- FRAZZITTA, G., *et al.* Intensive Rehabilitation Treatment in Early Parkinson's Disease. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, v. 29, n. 2, p. 123–131, 2015.
- GANESAN, M., *et al.* Treadmill gait training improves baroreflex sensitivity in Parkinson's disease. **Clinical Autonomic Research**, v. 24, n. 3, p. 111–118, 2014.
- GIARDINI, M. *et al.* Instrumental or physical-exercise rehabilitation of balance improves both balance and gait in Parkinson's disease. **Neural Plasticity**, v. 2018, p. 1-17, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/5614242>.

- GIARDINI, M., *et al.* Instrumental or Physical-Exercise Rehabilitation of Balance Improves Both Balance and Gait in Parkinson's Disease. **Neural Plasticity**, v. 2018, p. 1-17, 2018. DOI: [10.1155/2018/5614242](https://doi.org/10.1155/2018/5614242)
- GRAY, R., *et al.* Long-term Effectiveness of Adjuvant Treatment With Catechol-O-Methyltransferase or Monoamine Oxidase B Inhibitors Compared With Dopamine Agonist Among Patients With Parkinson Disease Uncontrolled by Levodopa Therapy: The PD MED Randomized Clinical Trial. **JAMA Neurol.**, v. 79, n. 2, p. 131-140, 2021. DOI: [10.1001/jamaneurol.2021.4736](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4736)
- GREENBERG, D. A., *et al.* **Neurologia clínica**. 8. ed. Grupo A, Porto Alegre. p. 362-363, 2014.
- HAN, W. S., *et al.* A ciência básica na reabilitação. In: Chamliam, Therezinha R. **Medicina Física e reabilitação**. Grupo GEN, Rio de Janeiro, p. 56-58, 2010.
- HORNYKIEWICZ, O. A brief history of levodopa. **Journal of Neurology**, v. 257, n. 2, p. S249-252, 2010. DOI: [10.1007/s00415-010-5741-y](https://doi.org/10.1007/s00415-010-5741-y)
- HUSSAIN, F., *et al.* Effects of Exercise-based Management on Motor Symptoms in Parkinson's Disease - A Meta-analysis. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 33, n. 08, p. 919-926, 2023. DOI: [10.29271/jcpsp.2023.08.919](https://doi.org/10.29271/jcpsp.2023.08.919)
- KOULI, A., *et al.* Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker, Thomas B.; Greenland, Julia C. **Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects**. Codon Publications, Brisbane, p. 3-5, 2018.
- KWON, D. K., *et al.* Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Emerging Treatment Strategies. **Cells**, v. 11, p. 3736, 2022. DOI: [10.3390/cells11233736](https://doi.org/10.3390/cells11233736)
- LANGESKOV-CHRISTENSEN, M.; FRANZÉN, E.; HVID, L. G.; DALGAS, U. Exercise as medicine in Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 95, n. 11, p. 1077-1088, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-332974>.
- LEWITT, P. A. Levodopa Therapy for Parkinson's Disease: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. **Movement Disorders**, v. 00, n. 00, 2014. DOI: [10.1002/mds.26082](https://doi.org/10.1002/mds.26082)
- LIMA, V.M.B.S., *et al.* Tratamentos para Doença de Parkinson, Desafios, Avanços Tecnológicos e Perspectivas. **Ciências da Saúde**, v. 27, n.122, 2023.
- LLEWELLYN, G., *et al.* Development and psychometric properties of the Family Life Interview. **Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities**, v. 23, p. 52-56, 2010. DOI: [10.1111/j.1468-3148.2009.00545.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3148.2009.00545.x)
- MANTOVANI, D. C. L., *et al.* Uso de craniopuntura de yamamoto para a diminuição dos tremores de repouso em idosos com doença de parkinson. In: XVIII Encontro Científico Cultural Interinstitucional. **Anais Eletrônicos**. 2020. Disponível em: <https://www4.fag.edu.br/anais-2020/Anais-2020-138.pdf>. Acesso em: 26 set. 2023.
- MCFARTHING, K., *et al.* Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2024 Update. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 14, n. 5, p. 899-912, 2024.
- MELO-SOUZA, S. E. de., *et al.* Doenças do Sistema Nervoso. In: Porto, Celmo Celeno. **Semiologia Médica**. 8. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 1177-1178, 2019.
- MOLA, E.; DE-BONIS, J. A.; GIANCANE, R. Integrating patient empowerment as an essential characteristic of the discipline of general practice / family medicine. **The European Journal of General Practice**, v. 14, p. 89-94, 2008. DOI: [10.1080/13814780802423463](https://doi.org/10.1080/13814780802423463)
- MÜLLER, T.; SIEGFRIED M. Effect of exercise on reactivity and motor behaviour in patients with Parkinson's disease. v. 81, n. 7, p. 747-753, 2010.
- NUTT, J. G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levodopa. **Movement Disorders**, v. 23, n. 3, p. 580-584, 2008. DOI: [10.1002/mds.22037](https://doi.org/10.1002/mds.22037)

- O'SULLIVAN, S. B. Estrutura para a tomada de decisão clínica e manejo do paciente. In: O'sullivan, Susan. B; Schmitz, Thomas. J. **Reabilitação na prática**. 2. ed. Editora Manole, p. 2-13, 2020.
- Os núcleos da base: discinesia. In: Young, Paul A.; Young, Paul H.; Tolbert, Daniel L. **Neurociência clínica básica**. 3. ed. Editora Manole, São Paulo, 2018.
- PAGE, M.J., MCKENZIE J.E., BOSSUYT P.M., BOUTRON I., HOFFMANN T.C., MULROW C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- PALASZ, E., et al. Exercise-Induced Neuroprotection and Recovery of Motor Function in Animal Models of Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, v. 10, 2019. DOI: [10.3389/fneur.2019.01143](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01143)
- POSTUMA, R. B., et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 12, p. 1591-1601, 2015. DOI: [10.1002/mds.26424](https://doi.org/10.1002/mds.26424)
- PRINGSHEIM, T., et al. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Movement Disorders**, v. 29, n. 13, p. 1583-1590, 2014. DOI: [10.1002/mds.25945](https://doi.org/10.1002/mds.25945)
- RELATÓRIO MUNDIAL SOBRE A DEFICIÊNCIA. ISBN 978-85-64047-02-0. Trad. Do Lexicus Serviços Linguísticos – São Paulo. SEDPCD, 2012. Disponível em: <<https://www.fonoaudiologia.org.br/publicacoes/RelatorioMundial.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2024.
- RITTER, J. M. **Rang & Dale Farmacologia**. 9. ed. Grupo GEN, Rio de Janeiro. p. 513-530, 2021.
- ROBERSON, E. D. Tratamento dos distúrbios degenerativos do sistema nervoso central. In: Brunton, Laurence L. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. AMGH Editora Ltda., Porto Alegre. p. 401-406, 2018.
- RUIZ-GONZÁLEZ, D. et al. Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 128, p. 394-405, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.025>
- RUIZ-GONZÁLEZ, D., et al. Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 128, s.n., p. 394-405, 2021. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2021.05.025](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.025)
- STANDAERT, D. G.; WALSH, R.R. Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica. In: Golan, David. E. **Princípios de Farmacologia – A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3. ed. Grupo GEN, Rio de Janeiro, p. 188-207, 2014.
- STOWE, R., et al. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications (Review). **The Cochrane Library**, n. 7, 2010. DOI: [10.1002/14651858.CD007166.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007166.pub2)
- STUART, S., et al. Prefrontal Cortex Activity and Gait in Parkinson's Disease With Cholinergic and Dopaminergic Therapy. **Movement Disorders**, v. 35, n. 11, p. 2019–2027, 2020.
- TAMBASCO, N., et al. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. **Current Neuropharmacology**, v. 16, n. 8, 2018. DOI: [10.2174/1570159X15666170510143821](https://doi.org/10.2174/1570159X15666170510143821)
- TOLLÁR, J., et al. A High-Intensity Multicomponent Agility Intervention Improves Parkinson Patients' Clinical and Motor Symptoms. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 99, n. 12, p. 2478-2484.e1, 2018.

TOLLÁR, J., *et al.* Two-Year Agility Maintenance Training Slows the Progression of Parkinsonian Symptoms. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 51, n. 2, p. 237–245, 2019.

VAN DER KOLK, N. M., *et al.* Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 11, p. 998–1008, 2019.

VERSCHUUR, C. V. M., *et al.* Cost-Effectiveness and Cost-Utility of Early Levodopa in Parkinson's Disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 12, n. 7, p. 2171-2178, 2022. DOI: [10.3233/JPD-223247](https://doi.org/10.3233/JPD-223247)

WESTFALL, T. C.; MACARTHUR, H.; WESTFALL, D. P. Neurotransmissão: os sistemas nervosos autônomo e somático motor. In: Brunton, Laurence L. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. AMGH Editora Ltda., Porto Alegre. p. 174-177, 2018.

ANEXO 1 – Estratégias de busca

Quadro 2 - Estratégia de busca no MEDLINE/Pubmed

MEDLINE via PubMed
Utilização do descritor de assunto (termo Mesh) mais a sensibilização do termo com a utilização de filtro validade para ECR
<p>População: Parkinson Disease "Parkinson Disease"[Mesh] OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Lewy Body Parkinson's Disease" OR "Parkinson's Disease, Idiopathic" OR "Parkinson's Disease, Lewy Body" OR "Paralysis Agitans" OR "Parkinson's Disease" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Lewy Body Parkinson Disease" OR "Primary Parkinsonism" OR "Parkinsonism, Primary" OR "Parkinson Disease, Idiopathic"</p> <p>OR</p> <p>População: Motor Disorders "Motor Disorders"[Mesh]</p> <p>AND</p> <p>Intervenção: Levodopa "Levodopa"[Mesh] OR "L-3,4-Dihydroxyphenylalanine" OR "L 3,4 Dihydroxyphenylalanine" OR "3-Hydroxy-L-tyrosine" OR "3 Hydroxy L tyrosine" OR "L-Dopa" OR "L Dopa" OR "Larodopa" OR "Levopa" OR "Dopaflex" OR "Dopar"</p> <p>OR</p> <p>Intervenção: Antiparkinson Agents "Antiparkinson Agents"[Mesh] OR "Agents, Antiparkinson" OR "Antiparkinson Drugs" OR "Drugs, Antiparkinson" OR "Antiparkinsonian Agents" OR "Agents, Antiparkinsonian" OR "Antiparkinsonians"</p> <p>AND</p> <p>Controle: Exercise Therapy "Exercise Therapy"[Mesh] OR "Rehabilitation Exercise" OR "Exercise, Rehabilitation" OR "Exercises, Rehabilitation" OR "Rehabilitation Exercises" OR "Therapy, Exercise" OR "Exercise Therapies" OR "Therapies, Exercise" OR "Remedial Exercise" OR "Exercise, Remedial" OR "Exercises, Remedial" OR "Remedial Exercises"</p>
Delineamento de estudo: Ensaio Clínico Randomizado, últimos 15 anos.

Quadro 3 - Estratégia de busca na BVS

BVS
Utilização do descritor de assunto (termo Mesh) mais a sensibilização do termo com a utilização de filtro validade para ECR
<p>População: Parkinson Disease (Parkinson Disease OR Enfermedad de Parkinson OR Doença de Parkinson OR Idiopathic Parkinson's Disease OR Lewy Body Parkinson Disease OR Lewy Body Parkinson's Disease OR Primary Parkinsonism OR Parkinsonism, Primary OR Parkinson Disease, Idiopathic OR Parkinson's Disease OR Parkinson's Disease, Idiopathic OR Parkinson's Disease, Lewy Body OR Idiopathic Parkinson Disease OR Paralysis Agitans)</p> <p>OR</p> <p>População: Motor Disorders (Motor Disorders OR Trastornos Motores OR Transtornos Motores)</p> <p>AND</p> <p>Intervenção: Levodopa (Levodopa OR Levodopa OR Levodopa OR L-Dopa OR L Dopa OR 3-Hydroxy-L-tyrosine OR 3 Hydroxy L tyrosine OR L-3,4-Dihydroxyphenylalanine OR L 3,4 Dihydroxyphenylalanine OR Levopa OR Larodopa OR Dopaflex OR Dopar)</p> <p>OR</p> <p>Intervenção: Antiparkinson Agents (Antiparkinson Agents OR Antiparkinsonianos OR Antiparkinsonianos OR Agents, Antiparkinson OR Antiparkinsonian Agents OR Agents, Antiparkinsonian OR Antiparkinsonians OR Antiparkinson Drugs OR Drugs, Antiparkinson)</p> <p>AND</p> <p>Controle: Exercise Therapy (Exercise Therapy OR Terapia por Ejercicio OR Terapia por Exercício OR Remedial Exercise OR Exercise, Remedial OR Exercises, Remedial OR Remedial Exercises OR Therapy, Exercise OR Exercise Therapies OR Therapies, Exercise OR Rehabilitation Exercise OR Exercise, Rehabilitation OR Exercises, Rehabilitation OR Rehabilitation Exercises)</p>
Delineamento de estudo: Ensaio Clínico Randomizado, últimos 15 anos.

Quadro 4 - Estratégia de busca na SciELO

SciELO
Utilização do descritor de assunto (termo Mesh) mais a sensibilização do termo com a utilização de filtro validade para ECR
<p>População: Parkinson Disease (Parkinson Disease OR Enfermedad de Parkinson OR Doença de Parkinson OR Idiopathic Parkinson's Disease OR Lewy Body Parkinson Disease OR Lewy Body Parkinson's Disease OR Primary Parkinsonism OR Parkinsonism, Primary OR Parkinson Disease, Idiopathic OR Parkinson's Disease OR Parkinson's Disease, Idiopathic OR Parkinson's Disease, Lewy Body OR Idiopathic Parkinson Disease OR Paralysis Agitans)</p> <p>OR</p> <p>População: Motor Disorders (Motor Disorders OR Trastornos Motores OR Transtornos Motores)</p> <p>AND</p> <p>Intervenção: Levodopa (Levodopa OR Levodopa OR Levodopa OR L-Dopa OR L Dopa OR 3-Hydroxy-L-tyrosine OR 3 Hydroxy L tyrosine OR L-3,4-Dihydroxyphenylalanine OR L 3,4 Dihydroxyphenylalanine OR Levopa OR Larodopa OR Dopaflex OR Dopar)</p> <p>OR</p> <p>Intervenção: Antiparkinson Agents (Antiparkinson Agents OR Antiparkinsonianos OR Antiparkinsonianos OR Agents, Antiparkinson OR Antiparkinsonian Agents OR Agents, Antiparkinsonian OR Antiparkinsonians OR Antiparkinson Drugs OR Drugs, Antiparkinson)</p> <p>AND</p> <p>Controle: Exercise Therapy (Exercise Therapy OR Terapia por Ejercicio OR Terapia por Exercício OR Remedial Exercise OR Exercise, Remedial OR Exercises, Remedial OR Remedial Exercises OR Therapy, Exercise OR Exercise Therapies OR Therapies, Exercise OR Rehabilitation Exercise OR Exercise, Rehabilitation OR Exercises, Rehabilitation OR Rehabilitation Exercises)</p>
Delineamento de estudo: Ensaio Clínico Randomizado, últimos 15 anos.

APÊNDICE 1 – Escala de Jadad

Perguntas	Pontuação Artigo
1. O estudo foi descrito como randomizado?	
2. A randomização foi descrita e é adequada?	
3. Houve comparações e resultados?	
4. As comparações e resultados foram descritos e são adequados?	
5. Foram descritas as perdas e exclusões?	
Total	

APÊNDICE 2 – Domínios avaliados no RoB2

Domínio 1: Risco de viés relacionado ao processo de randomização	
Perguntas	Respostas
1.1 Was the allocation sequence random?	Y = Yes
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	PY = Probably Yes PN = Probably Not
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N = Not NI = Not Informed
Domínio 2: Risco de viés devido à desvios das intervenções pretendidas (efeito da atribuição à intervenção)	
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	
Domínio 3: Risco de viés devido à falta de dados resultantes	
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	
Domínio 4: Risco de viés na medição dos resultados	
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	
Domínio 5: Risco de viés na seleção dos resultados relatados	
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	
5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	
5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible analyses of the data?	