

Abordagem geral da doença de Parkinson

General approach to Parkinson's disease

Enfoque general de la enfermedad de Parkinson

Isabela Godinho Gonçalves¹, Maria Cristina Almeida de Souza¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Doença de Parkinson (DP). **Revisão bibliográfica:** A DP é um distúrbio progressivo em que as células produtoras de dopamina localizadas na substância negra do cérebro degeneram. Esta afeta mais de 10 milhões de pessoas em todo o mundo, e espera-se que esse número dobre até 2030, dado o envelhecimento da população mundial. A doença é caracterizada por um conjunto central de anormalidades de movimento (motoras) como lentidão de movimentos, rigidez muscular e tremores, bem como uma série de características não motoras, como constipação, ansiedade e demência. **Considerações finais:** A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum com sintomas motores e não motores que causa comprometimento na qualidade de vida do paciente. Seu diagnóstico é clínico com base na tríade bradicinesia ou lentidão de movimento associada a tremor de repouso e/ou rigidez. O tratamento farmacológico é feito através da reposição de dopamina, mas não fornece cura e nem retarda a progressão da doença, agindo apenas nos seus sintomas, sendo feito a base dos medicamentos Carbidopa/Levodopa. Além disso, estratégias como medicina complementar e estímulo a atividade física são amplamente utilizados em associação a terapêutica farmacológica.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, Envelhecimento, Neurologia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Parkinson's Disease (PD). **Bibliographic review:** PD is a progressive disorder in which dopamine-producing cells located in the substantia nigra of the brain degenerate. It affects more than 10 million people worldwide, and this number is expected to double by 2030, given the aging of the world's population. The disease is characterized by a core set of movement (motor) abnormalities such as slowness of movement, muscle stiffness, and tremors, as well as a range of non-motor features such as constipation, anxiety, and dementia. **Final considerations:** PD is the second most common neurodegenerative disease with motor and non-motor symptoms that compromise the patient's quality of life. Its diagnosis is clinical based on the bradykinesia triad or slowness of movement associated with resting tremor and/or rigidity. Pharmacological treatment is done through dopamine replacement, but it does not provide a cure or delay the progression of the disease, acting only on its symptoms, being based on Carbidopa/Levodopa drugs. In addition, strategies such as complementary medicine and stimulation of physical activity are widely used in association with pharmacological therapy.

Keywords: Parkinson's disease, Aging, Neurology.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Enfermedad de Parkinson (EP). **Revisión bibliográfica:** La EP es un trastorno progresivo en el que las células productoras de dopamina ubicadas en la sustancia negra del cerebro degeneran. Afecta a más de 10 millones de personas en todo el mundo, y se espera que este

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

número se duplique para 2030, dado el envejecimiento de la población mundial. La enfermedad se caracteriza por un conjunto básico de anomalías del movimiento (motoras), como lentitud del movimiento, rigidez muscular y temblores, así como una variedad de características no motoras, como estreñimiento, ansiedad y demencia. **Consideraciones finales:** La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común con síntomas motores y no motores que comprometen la calidad de vida del paciente. Su diagnóstico es clínico basado en la tríada de bradicinesia o lentitud de movimientos asociada a temblor de reposo y/o rigidez. El tratamiento farmacológico se realiza a través de la reposición de dopamina, pero no cura ni retrasa la progresión de la enfermedad, actuando únicamente sobre sus síntomas, estando basado en fármacos Carbidopa/Levodopa. Además, estrategias como la medicina complementaria y la estimulación de la actividad física son ampliamente utilizadas en asociación con la terapia farmacológica.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Envejecimiento, Neurología.

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa que afeta mais de 10 milhões de pessoas em todo o mundo, e espera-se que esse número dobre até 2030. A DP é duas vezes mais comum em homens do que em mulheres na maioria das populações, sendo observado um efeito protetor dos hormônios sexuais femininos. A doença é caracterizada por um conjunto central de anormalidades de movimento (motoras) como lentidão de movimentos, rigidez muscular e tremores, bem como uma série de características não motoras, como constipação, ansiedade e demência. Muitas vezes há uma fase prodromática de sintomas não motores que precedem os sintomas motores por muitos anos (DAY JO e MULLIN S, 2021; RADHAKRISHNAN DM e GOYAL V, 2018; BANG Y, et al., 2021; AQUINO YC, et al., 2022).

A marca patológica da DP são os corpos de Lewy, que são agregados de proteína α -sinucleína mal dobrada (codificada pelo gene *SNCA*) que levam à perda de neurônios produtores de dopamina no mesencéfalo. As características motoras clássicas (os sintomas parkinsonianos) da DP incluem bradicinesia, rigidez, tremor em repouso e instabilidade postural. Os pacientes com DP também sofriam de múltiplas características não motoras, incluindo disfunção olfativa, comprometimento cognitivo, sintomas psiquiátricos, distúrbios do sono, disfunção autonômica, dor e fadiga. A dor foi considerada uma das queixas não motoras mais frequentes, afetando 68 a 95% dos pacientes com DP em todos os estágios clínicos (NG JSC, 2018; DAY JO e MULLIN S, 2021; BUHMANN C, et al., 2020).

À medida que a doença progride, os sintomas motores e não motores tornam-se proeminentes e resistentes ao tratamento. A DP avançada é identificada por incapacidade que requer ajuda para as atividades da vida diária, presença de flutuações motoras com limitações para realizar atividades básicas da vida diária sem ajuda, disfagia grave, quedas recorrentes e demência. Até o momento, não existem tratamentos modificadores da doença que possam interromper ou retardar o processo da doença ou a mortalidade (NG JSC, 2018).

Nesse sentido, dada a prevalência da DP e sua repercussão na qualidade de vida dos portadores, é essencial um diagnóstico eficaz e um tratamento adequado dos sintomas motores e não motores. O objetivo do estudo foi analisar as características da Doença de Parkinson.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e fisiopatologia

A DP é um distúrbio progressivo do cérebro em que as células produtoras de dopamina localizadas na substância negra (SN) degeneram. A dopamina (DA) sintetizada no SN é um importante neurotransmissor esgotado tanto na DP quanto em outros distúrbios do movimento. O precursor de DA conhecido como L-dopa origina-se do aminoácido L-tirosina pela ação da enzima tirosina hidroxilase que utiliza oxigênio e ferro (Fe) como cofatores. A dopamina é transportada extracelularmente pelo transportador ativo de DA para receptores sinápticos em neurônios localizados no corpo estriado, núcleo accumbens, hipocampo,

neocórtex e medula espinhal. A deficiência de dopamina na via nigroestriatal é a causa final da síndrome parkinsoniana, ou seja, presença de bradicinesia e pelo menos uma de rigidez ou tremor de repouso (AASETH J, et al., 2018; AQUINO YC, et al., 2022).

Alterações neurodegenerativas na DP estão associadas à agregação progressiva de alfa-sinucleína e sintomas clínicos que se desenvolvem lentamente ao longo do tempo. Foi demonstrado que a patologia da alfa-sinucleína com corpos de Lewy está presente no plexo mioentérico intestinal e no nervo olfatório décadas antes do desenvolvimento dos sintomas motores. De acordo com a teoria predominante, a patologia progressiva da alfa-sinucleína ocorre de maneira semelhante ao príon e, em última análise, afeta todo o sistema nervoso. Algumas populações neuronais parecem ser mais vulneráveis à patologia da alfa-sinucleína do que outras. Este é o caso dos neurônios dopaminérgicos SN, que são proeminentemente afetados pela neurodegeneração na DP. Nem a etiologia da neurodegeneração relacionada à alfa-sinucleína nem a causa da vulnerabilidade das células dopaminérgicas são atualmente conhecidas. No entanto, é claro que o envelhecimento, bem como fatores genéticos e ambientais estão envolvidos (AASETH J, et al., 2018). Além disso, mecanismos moleculares relacionados à função mitocondrial, acúmulo de proteínas ou neuroinflamação mostram numerosas vias críticas que contribuem para a patologia relacionada à DP, como a disfunção lisossômica (MIRANDA BR, et al., 2022).

Epidemiologia e fatores de risco

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, com uma prevalência global de mais de 10 milhões de indivíduos. Esse número corresponde a um aumento de 2,5 vezes na prevalência em relação à geração passada, tornando a doença de Parkinson uma das principais causas de incapacidade neurológica (TOLOSA E, et al., 2021; ALBERTS JL e ROSENFELD AB, 2020; AQUINO YC, et al., 2022).

Em estimativas baseadas na utilização de serviços de saúde, a incidência de DP varia de 5/100.000 a mais de 35/100.000 novos casos anualmente. A incidência aumenta 5 a 10 vezes da sexta à nona década de vida. A prevalência da DP também aumenta com a idade. Atualmente afeta 0,2% da população global média, 1% da população com mais de 60 anos e até 4% das pessoas com mais de 80 anos, indicando um crescimento exponencial da prevalência com a idade (TOLOSA E, et al., 2021; SIMON DK, et al., 2020).

Dados recentes sugerem que a DP é a doença neurológica que mais cresce, superando até mesmo a doença de Alzheimer. Na sociedade ocidental envelhecida, espera-se que a prevalência da DP continue crescendo, o que aumentará o fardo financeiro da sociedade devido aos altos requisitos de cuidados de saúde para pacientes com DP (ALBERTS JL e ROSENFELD AB, 2020; BIDESI NSR, et al., 2021).

A maioria dos casos de DP provavelmente tem uma etiologia multifatorial, resultante dos efeitos combinados de fatores ambientais e genéticos. A idade é o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento da doença de Parkinson, e os homens são mais suscetíveis do que as mulheres com uma razão de prevalência de aproximadamente 3:2. Existe um forte componente genético no risco de doenças, com mais de 90 loci de risco genético atualmente identificados. Os principais genes identificados e provados como causadores da DP incluem Parkin (PARK2), quinase de repetição rica em leucina2 (LRRK2/PARK8), alfa-sinucleína (SNCA-PARK1/PARK4), quinase 1 putativa induzida por PTEN (PINK1/PARK6), DJ1 (PARK 7), ubiquitina C-terminal hidrolase como 1 (UCH-L1) e ATPase tipo 13A2 (ATP13A2) (SIMON DK, et al., 2020; TOLOSA E, et al., 2021; RADHAKRISHNAN DM e GOYAL V, 2018).

Além disso, vários fatores ambientais possivelmente modificáveis (por exemplo, pesticidas, poluentes da água) e comportamentais (por exemplo, uso de tabaco, café, exercícios ou traumatismo craniano) demonstraram ter um papel na patogênese da doença de Parkinson em diferentes populações (SIMON DK, et al., 2020; TOLOSA E, et al., 2021).

Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico da DP é clínico e exige a presença das manifestações cardinais da doença que são bradicinesia, ou lentidão de movimento, combinada com tremor de repouso e/ou rigidez. A bradicinesia dos

membros é necessária para o diagnóstico, mas particularmente o movimento que diminui em amplitude com a repetição, denominado decremento motor. À medida que o paciente entra no consultório, você pode perceber que ele está se arrastando ou não balançando um braço. Durante o exame, é importante procurar amplitude de movimento reduzida ou parada momentânea do movimento com batidas repetitivas dos dedos das mãos e dos pés. Outras manifestações de bradicinesia que podem ser evidentes a partir do exame incluem uma face semelhante a uma máscara devido à redução do movimento facial espontâneo, taxa de piscar reduzida, voz hipofônica (suave) e micrografia (WALLER S, et al., 2021; LI T e LE W, 2020).

O sintoma de apresentação mais comum na doença de Parkinson é um tremor de repouso unilateral, muitas vezes localizado nos músculos distais da mão, causando um movimento de rolar comprimidos. Alguns pacientes notam uma sensação de tremor interno antes da manifestação do tremor de rolar comprimidos. O tremor é um dos principais sintomas motores da DP, que ocorre em cerca de 75% dos pacientes e está frequentemente presente no início da doença. O tremor na DP é classicamente observado em repouso em uma frequência de 4 a 6 Hz e geralmente afeta o membro superior, mas também pode ocorrer em outras áreas do corpo, incluindo membros inferiores, queixo, mandíbula ou língua. O tremor é um sintoma altamente heterogêneo: pode variar de manifestações leves a graves, é altamente sensível ao estresse e embora classicamente em repouso, tremores posturais e cinéticos também são frequentemente observados (HALLI-TIERNEY AD, et al., 2020; DIRKX MF e BOLOGNA M, 2022).

A rigidez geralmente começa no lado do corpo afetado pelo tremor e pode afetar a marcha, contribuir para dores musculares e prejudicar a postura. A rigidez em roda dentada, na qual os músculos afetados se contraem ou alternam rapidamente entre rigidez e relaxamento quando movidos passivamente, é o tipo mais comum na doença de Parkinson. Um pequeno número de pacientes com doença de Parkinson apresenta rigidez do tubo de chumbo, na qual os músculos afetados permanecem rígidos durante todo o movimento passivo (HALLI-TIERNEY AD, et al., 2020; ISAACSON SH, 2019).

Os principais sinais diagnósticos da doença de Parkinson são sintomas motores; no entanto, os sintomas não motores também são comuns e debilitantes. Sintomas não motores são vistos em uma grande proporção de pacientes. Alguns desses sintomas não motores podem anteceder em anos o início dos sintomas motores cardinais. Esses sintomas não motores incluem distúrbios do sono [por exemplo, vigília frequente, distúrbio comportamental do sono de movimento rápido dos olhos (RBD) e sonolência diurna], hiposmia, distúrbio na função autonômica [hipotensão ortostática, disfunção urogenital e constipação], comprometimento cognitivo, distúrbios do humor e dor. Sintomas sensoriais dolorosos são observados em dois terços dos pacientes com DP e acredita-se que sejam devidos ao processamento nociceptivo anormal. Os locais mais comuns de dor na DP são o ombro e a região lombar, embora o pescoço, o joelho e o quadril não devam ser esquecidos (HALLI-TIERNEY AD, et al., 2020; RADHAKRISHNAN DM e GOYAL V, 2018; TUETH LE e DUNCAN RP, 2021).

O déficit olfatório apresenta alta prevalência em pacientes com DP, diagnóstico precoce e fácil e persistência ao longo do curso da doença. A disfunção olfatória tem uma prevalência > 90% em pacientes com DP e é um potencial biomarcador pré-clínico e um sintoma prodromático cardinal que pode preceder a neuropatologia. A hiposmia é um dos sinais não motores característicos da DP precoce, que pode ocorrer precocemente, antes do início dos distúrbios motores (BANG Y, et al., 2021; ISAACSON SH, 2019).

Uma grande pesquisa de pacientes com doença de Parkinson descobriu que quase todos os pacientes relataram sintomas não motores, com sintomas psiquiátricos ocorrendo com mais frequência. Os sinais e sintomas psiquiátricos se enquadram em amplas categorias de afeto (isto é, depressão e ansiedade), percepção e pensamento (isto é, psicose) e motivação (isto é, distúrbios do controle dos impulsos e apatia). A depressão é um sintoma inespecífico, mas o sintoma psiquiátrico mais comum na DP, ocorrendo em mais de um terço dos casos. A depressão pode estar presente em todos os estágios da DP. Por exemplo, no início da doença, até 40% dos pacientes com DP sofrem de depressão, enquanto no estágio avançado, até 70% dos pacientes apresentam sintomas depressivos. A ocorrência de depressão na DP está associada ao aumento do risco de complicações tardias, como demência, quedas e angústia do cuidador (WEINTRAUB D, et al., 2022; BANG Y, et al., 2021; ASSOGNA F, et al., 2020).

Sintomas não motores associados que podem ocorrer mais tarde na doença podem incluir disfunção autonômica, como hipotensão ortostática e disfunção urinária, que podem afetar a qualidade de vida e os problemas de nível de atendimento dos pacientes. Alguns sintomas não motores, como demência e psicose, ocorrem na doença de Parkinson avançada, mas são notavelmente debilitantes. Mais recentemente, sintomas gastrointestinais, como constipação, xerostomia (boca seca), disfagia e azia, ganharam reconhecimento como características adicionais da DP (HALLI-TIERNEY AD, et al., 2020; CHESLOW L, et al., 2021).

Tratamento

Agentes anticolinérgicos (ou seja, benzotropina e triexifenidil) e amantadina podem ser a terapia inicial para pacientes com menos de 65 anos apenas com tremores. Devido aos efeitos adversos significativos e eficácia limitada, esses medicamentos são reservados para certos pacientes com doença de Parkinson inicial (HALLI-TIERNEY AD, et al., 2020; MAROGIANNI C, et al., 2020).

Os tratamentos farmacêuticos existentes oferecem alívio dos sintomas, mas não podem retardar a progressão da doença e estão frequentemente associados a efeitos colaterais significativos. A abordagem tradicional para o tratamento da DP geralmente começa com uma estratégia farmacológica de reposição de dopamina. A primeira linha para tal terapia é a carbidopa/levodopa oral diária ou um agonista da dopamina. Algumas drogas prolongam o tempo de vida da dopamina endógena. Os principais efeitos colaterais da carbidopa/levodopa são o desenvolvimento ao longo do tempo de discinesia e períodos flutuantes de eficácia. Apesar de uma resposta inicial robusta à levodopa, os pacientes tendem a experimentar efeitos medicamentosos menos consistentes ao longo do tempo devido à progressão contínua da doença e ao aumento das necessidades de medicamentos, que podem se manifestar como flutuações motoras (discinesia, desgaste e períodos súbitos de interrupção) ou efeitos colaterais da medicação (alucinações, ortostase e fadiga). Além disso, as características não motoras relacionadas à DP (incluindo disfunções cognitivas, comportamentais, do sono e autonômicas) são frequentemente progressivas e podem não responder à terapia dopaminérgica, impactando profundamente a qualidade de vida (DEUEL LM e SEEBERGER LC, 2020; SCHOOTEMEIJER S, et al., 2020; CHURCH FC, 2021; ZHAO Y, et al., 2021).

Juntamente com ou como alternativa à reposição de dopamina, medicina complementar e alternativa e abordagens de medicina integrativa são usadas por muitos para melhorar o cérebro e a saúde geral em portadores de DP. O exercício físico está sendo cada vez mais reconhecido como uma intervenção não farmacológica eficaz e altamente promissora para melhorar a função física e a qualidade de vida dos pacientes. Em estudos o exercício foi capaz de preservar os neurônios dopaminérgicos remanescentes além de estar associado a um aumento nos fatores neurotróficos derivados do cérebro e a uma redução de marcadores pró-inflamatórios. A medicina complementar abrange uma ampla gama de intervenções, incluindo suplementos, terapias manipulativas, como massagem e quiropraxia, exercícios físicos e práticas mente-corpo. Os pacientes relatam o uso dessas terapias para sintomas motores e não motores da DP, bem como para a saúde geral (CHURCH FC, 2021; SCHOOTEMEIJER S, et al., 2020).

Para o manejo dos sintomas neuropsiquiátricos, além da psicoterapia, as opções de medicação incluem Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e a Buspirona que parecem lidar com a ansiedade generalizada e com a depressão e apatia de forma eficaz. Os compostos benzodiazepínicos também são eficazes na redução dos sintomas de pânico e preocupação. A sialorréia, ou salivação excessiva, ocorre não por produzir muita saliva, mas pela lentidão da deglutição, refletindo a ação que ocorre rotineiramente. Várias formas de tratamento variam de gotas de atropina, toxina botulínica e glicopirrolato (um anticolinérgico oral). A constipação é um problema gastrointestinal comum na DP. O paciente com DP deve seguir uma boa dieta e manutenção preventiva (por exemplo, beber muitos líquidos, usar produtos com fibras alimentares) (CHURCH FC, 2021; NUNES SFL, et al., 2022). O manejo da dor na DP inclui o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), os quais são os medicamentos mais usados para o tratamento deste sintoma na DP. Outras drogas amplamente utilizadas por pacientes com DP são o derivado da pirazolona metamizol, com aplicação relatada em 16% dos pacientes com DP e os inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2). Ademais, outros analgésicos, como paracetamol, derivados de opioides e drogas

para dor neuropática, como pregabalina e amitriptilina, são frequentemente usados. Os opioides parecem ser aplicados com mais frequência em homens do que em mulheres e a pregabalina é dada preferencialmente em pacientes com DP com dor neuropática. Além disso, antidepressivos e canabinóides demonstraram efeitos analgésicos em pacientes com DP (BUHMANN C, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DP é a segunda doença neurodegenerativa mais comum com sintomas motores e não motores que causam significativo comprometimento nas atividades diárias do paciente e na sua qualidade de vida. Seu diagnóstico é clínico com base na tríade bradicinesia ou lentidão de movimento associada a tremor de repouso e/ou rigidez. O tratamento farmacológico é baseado na reposição de dopamina, mas não fornece cura e nem retarda a progressão da doença, agindo apenas nos seus sintomas, sendo feito a base dos medicamentos Carbidopa/Levodopa. Além disso, estratégias como medicina complementar e estímulo a atividade física são amplamente utilizados em associação a terapêutica farmacológica.

REFERÊNCIAS

1. ALBERTS JL e ROSENFELD AB. The Universal Prescription for Parkinson's Disease: Exercise. *J Parkinsons Dis*, 2020; 10(1): 21-27.
2. AASETH J, et al. Prevention of progression in Parkinson's disease. *Biometals*, 2018; 31(5): 737-747.
3. ASSOGNA F, et al. Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol*, 2020; 18(4): 277-287.
4. AQUINO YC, et al. Respiratory disorders of Parkinson's disease. *J Neurophysiol*, 2022; 127(1): 1-15.
5. BANG Y, et al. Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson's disease: clues to early diagnosis and effective treatment. *Arch Pharm Res*, 2021; 44(6): 588-604.
6. BIDESI NSR, et al. The role of neuroimaging in Parkinson's disease. *J Neurochem*, 2021; 159(4): 660-689.
7. BUHMANN C, et al. Management of Pain in Parkinson's Disease. *J Parkins Dis*, 2020; 10(1): 37-48.
8. CHESLOW L, et al. Emerging targets for the diagnosis of Parkinson's disease: examination of systemic biomarkers. *Biomark Med*, 2021; 15(8): 597-608.
9. CHURCH FC. Treatment Options for Motor and Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Biomolecules*, 2021; 11(4): 612.
10. DAY JO e MULLIN S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice. *Genes (Basel)*, 2021; 12(7): 1006.
11. DEUEL LM e SEEBERGER LC. Complementary Therapies in Parkinson Disease: a Review of Acupuncture, Tai Chi, Qi Gong, Yoga, and Cannabis. *Neurotherapeutics*, 2020; 17(4): 1434-1455.
12. DIRKX MF e BOLOGNA M. The pathophysiology of Parkinson's disease tremor. *J Neurol Sci*, 2022; 435: 120196.
13. HALLI-TIERNEY AD, et al. Parkinson Disease. *Am Fam Physician*, 2020; 102(11): 679-691.
14. ISAACSON SH. Early Recognition and Diagnosis of Parkinson Disease and Ongoing Assessments. *J Clin Psychiatry*, 2019; 81(1): MS18003BR1C.
15. LI T e LE W. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? *Neurosci Bull*, 2020; 36(2): 183-194.
16. MAROGIANNI C, et al. Neurodegeneration and Inflammation-An Interesting Interplay in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*, 2020; 21(22): 8421.
17. MIRANDA BR, et al. Preventing Parkinson's Disease: An Environmental Agenda. *J Parkinsons Dis*, 2022; 12(1): 45-68.
18. NG JSC. Palliative care for Parkinson's disease. *Ann Palliat Med*, 2018; 7(3): 296-303.

19. NUNES SFL, et al. Parkinson's disease in primary health care and nursing care: a scoping review. *Rev Esc Enferm USP*, 2022; 56: e20210367.
20. RADHAKRISHNAN DM e GOYAL V. Parkinson's disease: A review. *Neurol India*, 2018; 66(Supplement): 26-35.
21. SCHOOTEMEIJER S, et al. Current Perspectives on Aerobic Exercise in People with Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*, 2020; 17(4): 1418-1433.
22. SIMON DK, et al. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*, 2020; 36(1): 1-12.
23. TOLOSA E, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2021; 20(5): 385-397.
24. TUETH LE e DUNCAN RP. Musculoskeletal pain in Parkinson's disease: a narrative review. *Neurodegener Dis Manag*, 2021; 11(5): 373-385.
25. WALLER S, et al. The initial diagnosis and management of Parkinson's disease. *Aust J Gen Pract*, 2021; 50(11): 793-800.
26. WEINTRAUB D, et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: advances and challenges. *Lancet Neurol*, 2022; 21(1): 89-102.
27. ZHAO Y, et al. Acupuncture for Parkinson's Disease: Efficacy Evaluation and Mechanisms in the Dopaminergic Neural Circuit. *Neural Plast*, 2021; 2021: 9926445.