

Constipação como sintoma pré-motor na doença de Parkinson

Constipation as a premotor symptom in Parkinson's disease

Claudina Macedo Leonel de Paiva¹, Francisco Gomes Moreno², Adrielle Feitosa Ribeiro³, Daniela de Carvalho Mendonça de Souza⁴, Randerson José de Araujo Sousa⁵, Leoneide Érica Maduro Bouillet⁶, Marcos Manoel Honorato⁷

RESUMO

Introdução: A Doença de Parkinson é uma afecção neurodegenerativa progressiva que atinge o Sistema Nervoso Central sendo a segunda patologia neurodegenerativa mais comum entre os idosos. Apresenta sintomas motores e não motores, sendo a constipação intestinal frequente. **Objetivo:** Determinar a ocorrência de constipação em uma amostra de pacientes com Doença de Parkinson atendidos em uma clínica especializada no interior do Pará, com caracterização de perfis sociodemográfico e clínico e correlacionar os possíveis fatores associados a constipação bem como estimar o tempo de seu aparecimento. **Métodos:** Estudo transversal, descritivo, retrospectivo, baseado em pesquisa de revisão de prontuário de pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson atendidos em uma clínica especializada no interior do Pará, no período de 2014 a 2019. **Resultados:** A média de idade dos pacientes com Doença de Parkinson analisados foi de 70.83 anos, 60% eram do sexo masculino e a profissão mais relatada foi agricultor. A Constipação Intestinal foi a manifestação disautônoma mais frequente (36%) e houve correlação com sintomas motores (instabilidade postural e queda), não-motores (depressão/ansiedade) e terapias medicamentosas (Amantadina e agonistas dopaminérgicos). **Conclusão:** A Constipação intestinal foi frequente entre os pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson, correspondendo a disautonomia predominante e com ocorrência prévia ao início dos sintomas motores em grande parte deles.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Constipação Intestinal. Disautonomia.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's Disease is a progressive neurodegenerative condition affecting the Central Nervous System and stands as the second most common neurodegenerative pathology among the elderly. It manifests with both motor and non-motor symptoms, with frequent occurrence of intestinal constipation. **Objective:** To determine the occurrence of constipation in a sample of Parkinson's Disease patients attending a specialized clinic in the interior of Pará, characterizing sociodemographic and clinical profiles, and correlating potential factors associated with constipation, as well as estimating the time of its onset. **Methodology:** A cross-sectional, descriptive, retrospective study based on a medical chart's review of patients diagnosed with Parkinson's Disease and treated at a specialized clinic in the interior of Pará from 2014 to 2019. **Results:** The mean age of the Parkinson's Disease patients was 70.83 years, with 60% being male, and the most reported occupation was farmer. Intestinal constipation was the most frequent dysautonomic manifestation (36%), correlating with both motor symptoms (postural instability and falls) and non-motor symptoms (depression/ anxiety) and specific medication therapies (Amantadine and dopaminergic agonists). **Conclusion:** Intestinal constipation was common among patients diagnosed with Parkinson's Disease, representing the predominant dysautonomia and often occurring prior to the onset of motor symptoms in many cases.

Keywords: Parkinson's Disease. Intestinal Constipation. Dysautonomia.

¹ Physician. University of the State of Pará, Santarém, Brazil. ORCID: 0000-0002-6039-4297

E-mail:

claudinamacedo94@gmail.com

² Physician. University of the State of Pará, Santarém, Brazil. ORCID: 0000-0002-0204-8409

³ Physician. University of the State of Pará, Santarém, Brazil. ORCID: 0000-0002-2129-9385

⁴ Physician. Pontifical Catholic University of Campinas, São Paulo, Brazil. ORCID: 0000-0002-0915-7878

⁵ Physician. Postgraduate Program in Clinical Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Brazil. ORCID: 0000-0003-3723-8955.

⁶ Doctor in Microbiology. University of the State of Pará, Santarém, Brazil. ORCID: 0000-0003-3880-0604.

⁷ Doctor in Neurology. University of the State of Pará, Santarém, Brazil. ORCID: 0000-0002-9700-9938.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é uma afecção neurodegenerativa progressiva que atinge o sistema nervoso central (SNC), acometendo de 2% a 3% da população com mais de 65 anos. A maioria tem início ao redor dos 60 anos e com discreto predomínio no sexo masculino.¹ Sua etiologia é desconhecida, porém acredita-se que seja multifatorial, consistindo numa combinação de fatores genéticos e ambientais.² Os casos de início precoce têm origem genética já bem estabelecida.³

Esta moléstia tem como principal manifestação sintomas motores, que incluem tremor, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural.⁴ Existem também os sintomas não motores, os quais estão relacionados à disfunção autonômica (gastrointestinal, cardiovascular, termorregulatória sexual, e urinária), distúrbios do sono, comportamentais e neuropsiquiátricos de grande importância na evolução clínica.⁵⁻⁶ Dentre os sintomas não motores, destaca-se a constipação como principal manifestação gastrointestinal.⁷

A constipação é definida como menos de três evacuações por semana associada à dificuldade na passagem das fezes.⁸ Este é um sintoma comum entre os pacientes com Doença de Parkinson, podendo acometer mais de 60% dos pacientes, trazendo repercussões negativas para a qualidade de vida. Além disto, a constipação é considerada como um sintoma prodromico da Doença de Parkinson por estar presente alguns anos antes das manifestações motoras. Porém, na maioria dos casos, a constipação é pouco relatada para os profissionais de saúde, mesmo estando associada a uma exacerbação com o avançar da idade e da doença.⁹⁻¹⁰

Acredita-se que o mecanismo desta alteração intestinal esteja relacionado ao depósito da alfa-sinucleína (proteína insolúvel e não degradável pelos sistemas proteasoma-ubiquitina) compondo os corpos de Lewy. Os depósitos de alfa-sinucleína são encontrados em neurônios de pacientes com Doença de Parkinson, comprometendo a função neuronal.¹¹ Recentemente, observou-se a sua presença nos plexos mioentérico, submucoso, nas fibras da mucosa do trato intestinal em regiões coincidentes com a inervação do nervo vago e em seu núcleo dorsal.¹²

Devido à presença destes depósitos anormais associados ao fato de que a constipação é um pródromo da Doença de Parkinson, especula-se que o trato intestinal seja o primeiro acometido e que daí se estenda para o SNC por meio de transporte axonal

retrógrado e transneuronal.¹² Assim, estudos sobre a manifestação da constipação em pacientes com Doença de Parkinson são necessários para melhor elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da doença.

Determinar a ocorrência de constipação em uma amostra de pacientes com Doença de Parkinson atendidos em uma clínica especializada no interior do Pará, com caracterização de perfis sociodemográfico e clínico e correlacionar os possíveis fatores associados a constipação, bem como estabelecer o tempo de seu aparecimento em relação ao diagnóstico.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal, descritivo, retrospectivo. Foi baseado em pesquisa de revisão de prontuário de pacientes atendidos entre os períodos de 2014 a 2019. Utilizou-se amostra de conveniência, composta por pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson na Clínica Unineuro Tapajós, uma clínica especializada que atende pacientes neurológicos de Santarém-PA e cidades circunvizinhas, localizadas na região norte do Brasil, e que desempenha um papel fundamental para a população já que essa região é carente de neurologistas. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Estado do Pará- CAMPUS XII, sob o parecer nº 5.816.685 e CAAE: 35614720.4.0000.5168 junto a Plataforma Brasil.

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos e de todas as idades, que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos pacientes que abandonaram o tratamento.

Os dados foram tabulados por meio do software estatístico STATA versão 14 (*College Station, Texas 77845 USA*) e analisados mediante estatística descritiva e inferencial. A correlação entre as variáveis categóricas foi analisada através do teste de qui-quadrado de Pearson (χ^2) e o nível de significância considerado foi $p < 0,05$.

3. RESULTADOS

Dos seis anos do período do estudo, foram avaliados 100 pacientes manifestando Doença de Parkinson. O perfil sociodemográfico dos pacientes caracteriza-se como a maioria sendo do sexo masculino, com idade variando de 32 a 91 anos (Tabela 1).

A ocupação profissional foi diversificada, com 56% incluindo várias profissões (professor, pescador, motorista, entre outros) que por apresentarem menor frequência foram categorizadas no estudo como “outros”. A ocupação mais prevalente entre os pacientes foi a de agricultor (Tabela 1).

Tabela 1: Perfil sociodemográfico de pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson atendidos na clínica Unineuro Tapajós, Santarém, Pará, Brasil, 2014 a 2019.

2019:				
Variável	Doença de Parkinson (n=100)			
Gênero, n(%)				
Feminino	40 (40,0)			
Masculino	60 (60,0)			
Ocupação, n(%)				
Agricultor	22 (22,0)			
Do lar	12 (12,0)			
Comerciante	10 (10,0)			
Outros	56 (56,0)			
Idade	Média	DP	Mín	Máx
Em anos	70.83	10.99	32	91

DP= desvio padrão.

A caracterização do perfil clínico dos pacientes foi com base nas manifestações motoras características da doença, que ocorrem de forma progressiva e pelos sintomas não motores que ocorrem em graus variados, com destaque para anosmia, distúrbios do sono e disautonomia.

Evidencia-se que nos pacientes em estudo os sintomas motores mais prevalentes incluem os critérios essenciais no diagnóstico da Doença de Parkinson, manifestando bradicinesia associada a rigidez ou tremor de repouso (Tabela 2). A frequência de queda e instabilidade postural apresentaram menor ocorrência (Tabela 2).

Tabela 2: Frequência das manifestações motoras e não-motoras e complicações tardias presentes em pacientes com Doença de Parkinson atendidos na clínica Unineuro Tapajós, Santarém, Pará, Brasil, 2014 a 2019.

Características clínicas	Frequência relativa (%)	(n=100)
Manifestações motoras		
Tremor	96,0	
Bradicinesia	92,0	
Rigidez	92,0	
Quedas	31,0	
Instabilidade Postural	29,0	
Manifestações não-motoras		

Depressão/ansiedade	37,0
Constipação	36,0
Disfunção Vesical	28,0
Impotência	16,7
Complicações tardias	
Flutuação Motora	40,0
Disfagia	30,0
Discinesia	22,0

Dos sintomas não motores, destaca-se a constipação intestinal como a manifestação mais frequente das disautonomias (Tabela 2). A depressão/ansiedade considerada a alteração neuropsiquiátrica mais comum nessa patologia teve frequência de 37%.

As complicações tardias referem-se aos sintomas relacionados tanto a progressão da doença como também podem ser efeitos colaterais do Levodopa, que é principal droga utilizada no tratamento da Doença de Parkinson. A principal complicação tardia observada foi a flutuação motora (Tabela 2).

A terapia medicamentosa mais utilizada pelos pacientes analisados no estudo foi Levodopa, com a dosagem diária $\geq 750\text{mg}$ mais frequente (Tabela 3).

Tabela 3: Terapia medicamentosa utilizada por pacientes com Doença de Parkinson atendidos na clínica Unineuro Tapajós, Santarém, Pará, Brasil, 2014 a 2019.

Medicação	Frequência relativa (%) (n=100)
Levodopa	91,00
- Dose de Levodopa Diária $\geq 750\text{mg}$	70,18
- Dose de Levodopa Diária $\leq 750\text{mg}$	29,82
Agonistas dopaminérgicos	47,00
IMAO	23,00
Amantadina	20,00
Anticolinérgicos	14,00

IMAO = inibidores da monoaminaoxidase.

Evidencia-se que além da terapia medicamentosa de escolha Levopa, foram utilizados também agonistas dopaminérgicos e com menor frequência IMAO, amantadina e anticolinérgicos (Tabela 3).

A partir da estatística inferencial das variáveis analisadas correlacionadas com a presença de constipação, observou-se na tabela 4, um valor de p com significância nas

variáveis depressão/ansiedade, instabilidade postural, quedas, impotência, agonistas dopaminérgicos e Amantadina.

Tabela 4: Correlação entre Sintomas motores e não motores, medicação e a presença de constipação em pacientes com Doença de Parkinson atendidos na clínica Unineuro Tapajós, Santarém, Pará, Brasil, 2014 a 2019

Variável	p-valor
Sintomas motores e não-motores	
Depressão/Ansiedade	0.043
Instabilidade Postural	0.003
Quedas	0.013
Impotência	0.025
Flutuação Motora	0.285
Medicação	
Levodopa	0.381
Amitriptilina	0.804
Agonistas dopaminérgicos	0.039
IMAO	0.461
Anticolinérgico	0.765
Amantadina	0.019

IMAO = inibidores da monoaminoxidase; valores de p com significância estatística $<0,05$

4. DISCUSSÃO

Na caracterização dos perfis sociodemográficos e clínico de pacientes com Doença de Parkinson atendidos na clínica Unineuro Tapajós de 2014 a 2019, observou-se predomínio de pacientes do sexo masculino, com média de idade de 70,83 e com ocupação profissional diversificada, sendo mais prevalente agricultor. Outros estudos também descreveram uma frequência da doença maior em homens a partir da sexta década de vida.¹³⁻¹⁴

Dentre os sintomas motores, o tremor foi a manifestação mais frequente, seguido de bradicinesia e rigidez. Dados que corroboram com os achados SPITZ et al, no qual o tremor se apresentou como principal manifestação clínica, seguida de um quadro misto com presença de tremor, bradicinesia e rigidez.¹⁵ É importante destacar que a principal manifestação motora da Doença de Parkinson é a síndrome parkinsoniana e decorre do comprometimento da via dopaminérgica nigroestriatal, sendo um dos mais frequentes tipos de distúrbios do movimento.¹

Os sintomas motores instabilidade postural e quedas estão relacionados a progressão da doença e tempo de diagnóstico.¹⁴ No estudo, evidenciamos que a frequência desses sintomas foi relativamente baixa, sugerindo que os pacientes se encontram em estágios iniciais da doença ou controle da progressão da doença.

Associando a análise de correlação, tanto a instabilidade postural quanto quedas apresentaram correlação com constipação. Esses resultados sugerem um acometimento neuronal tanto das vias motoras, quanto do sistema autonômico ocorrendo de forma simultânea e gerando manifestações motoras e não motoras.

Os sintomas não motores são responsáveis por uma diminuição significativa da qualidade de vida dos pacientes com diagnóstico da Doença de Parkinson.¹⁶ Dentre os sintomas não motores avaliados, evidencia-se a depressão, a constipação intestinal como alteração autonômica mais prevalente, seguida de disfunção vesical e impotência sexual. Verificou-se correlação entre impotência sexual e constipação ($p=0.025$), sugerindo a influência de disautonomias na fisiopatologia da Doença de Parkinson.

A presença de constipação na população geral tem uma prevalência de aproximadamente 8,5% a 15,3% a depender dos grupos analisados e dos critérios diagnósticos estabelecidos.¹⁷⁻¹⁸ Em nosso estudo encontramos uma frequência de 36% de constipação, que é maior do que a frequência observada na população geral. Estudo realizado na China também descreve a presença de constipação como a manifestação gastrointestinal mais frequente no grupo analisado, acometendo 42,9% dos pacientes.¹⁸

Na maioria dos pacientes com constipação, esse sintoma antecedeu as manifestações motoras e o diagnóstico de Doença de Parkinson (25 de 36 pacientes; 69%) ocorrendo, em média, 3,5 anos antes.

Esses resultados corroboram com o estudo de SCHRAG et al, no qual a constipação intestinal foi o a queixa autonômica mais prevalente nos dois anos anteriores ao diagnóstico da Doença de Parkinson e que esteve presente em até 10 anos antes do aparecimento dos sintomas motores, podendo ser considerado um pródromo da patologia.¹⁹ Já foi descrito que a presença de constipação aumenta em até 2,36 vezes as chances de desenvolver Doença de Parkinson.²⁰

Dentro do grupo das complicações tardias foi encontrada a presença de flutuação motora, discinesia e disfagia. A flutuação motora e a discinesia são alterações esperadas após o uso prolongado de Levodopa, mas que podem ser controlados ou minimizados com ajuste posológico e associação de outras drogas.²¹

A disfagia pode acometer até 90% dos indivíduos com Doença de Parkinson, a depender do estágio clínico da doença, como resultado de alterações dos músculos responsáveis pela mastigação e deglutição e diminuição da motilidade esofagiana.²² A frequência menor de disfagia observada no nosso estudo pode ter sido influenciada pelo perfil da população analisada que apresenta pacientes em todos os estágios de diagnóstico, incluindo jovens e idosos.

O tratamento da Doença de Parkinson deve ser individualizado a depender da idade do paciente no momento do diagnóstico, dos sintomas apresentados e das comorbidades. Entretanto, a Levodopa se mantém como a droga de escolha na maioria dos casos, sendo considerada a medicação mais efetiva no controle dos sintomas.²¹

Neste estudo 91% dos pacientes faziam uso de Levodopa como estratégia terapêutica, sendo que entre os 100 pacientes avaliados 5% apresentaram intolerância à Levodopa e 4% utilizavam outra classe terapêutica por estarem no início do diagnóstico. Em estudo realizado em um Hospital Terciário do Rio de Janeiro/Brasil, também se verificou o uso de Levodopa, de forma isolada ou em associação como a droga utilizada pela maior parte dos sujeitos analisados.¹⁵

Durante análise estatística não se verificou correlação entre o uso de Levodopa e a presença de constipação, independente da dose utilizada.

Os agonistas dopaminérgicos foram a segunda classe de droga mais frequente, sendo utilizado por 47% dos pacientes. Esses medicamentos podem ser usados como alternativa para início do tratamento, principalmente em pacientes jovens e com maior probabilidade de desenvolver discinesias, comum no uso prolongado da Levodopa.²¹

Percebeu-se durante análise estatística que há correlação entre o uso de agonistas e a presença de constipação ($p=0.039$), sendo que esta manifestação é descrita como um efeito adverso comum decorrente do uso dessa classe terapêutica.

O uso de IMAO e Amantadina foi documentado no estudo com uma frequência menor. As drogas antiparkinsonianas são utilizadas na maior parte das vezes em associação com drogas dopaminérgicas, com o intuito de controlar as flutuações motoras e discinesias.²¹ Feita a análise inferencial dos dados, observou-se que o uso de IMAO não apresenta correlação com a presença de constipação ($p=0,461$),

O uso de Amantadina apresentou correlação com a presença de constipação ($p=0.019$). A Amantadina também apresenta como efeito adverso a presença de constipação.²¹ Devido a utilização de Amantadina ser mais comum em estágio avançado

da Doença de Parkinson, pode colaborar para a correlação com a presença de constipação, já que as manifestações autonômicas tendem a piorar com a progressão da doença.

Entretanto, como a sua utilização é mais comum em um estágio mais avançado da Doença de Parkinson, pode colaborar para esses resultados, já que as manifestações autonômicas tendem a piorar com a progressão da doença.

A presença de depressão e/ou ansiedade é comum nos pacientes com diagnóstico de Doença de Parkinson, podendo ser causada tanto por um aumento do nível de incapacidade dos pacientes quanto por uma desregulação ao nível de neurotransmissores.⁸ No presente estudo, mais de um terço dos indivíduos analisados (n=37;37%) apresentam essa condição, corroborando com estudo que observou a presença de depressão em 38% dos pacientes, sendo a desordem neuropsiquiátrica mais comum na Doença de Parkinson.⁷

Ao realizar estatística inferencial entre a depressão e a presença de constipação, verificou-se correlação com nível de significância $p=0.043$. A presença de depressão pode aumentar em até 3,16 vezes a chances de ter constipação¹⁸. Além disso, assim como a constipação, a prevalência de depressão antes do diagnóstico da Doença de Parkinson é maior nesses pacientes do que na população sem a patologia,¹⁹ fatos que contribuem para justificar o resultado encontrado de correlação entre depressão e constipação.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes em estudo apresentam perfil sociodemográfico e clínico semelhante a outras publicações. A constipação intestinal apresentou-se como a alteração disautônômica mais frequente, afetando mais de um terço do grupo analisado. Além disso, na maior parte dos pacientes com constipação intestinal, esse sintoma antecedeu em média 3,5 anos os sintomas pré-motores que norteiam o diagnóstico de DP.

Evidencia-se correlação da constipação com sintomas motores (instabilidade postural, quedas), sintomas não motores (depressão/ansiedade, impotência) e terapia medicamentosa (Amantadina e agonistas dopaminérgicos). Isso sugere que a escolha das drogas precisa levar em consideração a possibilidade de piorar esse sintoma.

São necessárias novas produções nessa área, com o intuito de confirmar nossos achados e elucidar a correlação entre a presença de Constipação e sua influência na fisiopatologia na Doença de Parkinson.

REFERÊNCIAS

1. Gagliard RJ, Takayanagui OM. Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019. 1184 p.
2. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics and pathophysiology. Clin Geriatr Med. 2019;36(1):1-12. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
3. Panicker N, Ge P, Dawson VL, Dawson TM. The cell biology of Parkinson's disease. J Cell Biol. 2021;220(4): e202012095. Disponível em: <https://doi.org/10.1083/jcb.202012095>
4. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. JAMA Netw. 2020;323(6):548-560. Disponível em: DOI: [10.1001/jama.2019.22360](https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360)
5. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. Neurobiol Dis. 2019;134:1-18. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104700>
6. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. Arq Neuropsiquiatr. 2015;73(5):454-462. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150029>
7. Diener C, Hart M, Kehl T, Becker-Dorison A, Tänzer T, Schub D, et al. Time-resolved RNA signatures of CD4+ T cells in Parkinson's disease. Cell Death Discov. 2023;9(1):18. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01333-0>
8. Postuma R, Rios-Romenets S, Rakheja R. Physician guide non-motor symptoms of Parkinson's disease. McGill University Health Centre. 2012. 42 p. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/299504223_Physician_Guide_Non-motor_symptoms_of_Parkinson's_Disease
9. Yu QJ, Yu SY, Zuo LJ, Lian TH, Hu Y, Wang RD, et al. Parkinson disease with constipation: clinical features and relevant factors. Sci Rep. 2018;8(1):1-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16790-8>
10. Lubomski M, Davis RL, Sue CM. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. J Neurol. 2020;267:1377-88. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09723-5>
11. Cai Q, Xu N, He Y, Zhu J, Ye F, Luo Z, et al. α -Synuclein aggregates in the nigro-striatal dopaminergic pathway impair fine movement: partial reversal by the adenosine A2A receptor antagonist. Int J Mol Sci. 2023; 24(2):1365. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24021365>
12. Barbosa ER, Limongi JCP. Condutas em neurologia/Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 12ª ed. Barueri: Manole; 2017. 384 p.

13. Couto AM, Soares SM. Fatores associados a síndrome de fragilidade em idosos com doença de Parkinson. Rev Bras Enferm [Internet]. 2022;75(4):e20220096. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0096pt>
14. Silva F, Alvarez AM, Nunes SFL, Silva MEM, Santos SMA. Avaliação do risco de quedas entre pessoas com doença de Parkinson. Esc Anna Nery. 2022;26:e20210131. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2021-0131>
15. Spitz M, Tinoco V, Menezes F, Pereira JS. Análise dos sintomas motores na doença de Parkinson em pacientes de hospital terciário do Rio de Janeiro. Rev Bras Neurol. 2017;53(3):14-18. Disponível em: <https://doi.org/10.46979/rbn.v53i3.14486>
16. Wamelen DJV, Sauerbier A, Leta V, Rodriguez-Blazquez C, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Violante M, et al. Cross-sectional analysis of the Parkinson's disease non-motor international longitudinal study baseline non-motor characteristics, geographical distribution and impact on quality of life. Sci Rep. 2021;11:9611. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88651-4>
17. Barberio B, Judge C, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of functional constipation according to the Rome criteria: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(8):638-648. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00111-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00111-4)
18. Chen Z, Peng Y, Shi Q, Chen Y, Cao L, Jia J. Prevalence and risk factors of functional constipation according to the Rome Criteria in China: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2022;9:815156. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.815156>
19. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. Lancet Neurol. 2015;14(1):57-64. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70287-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70287-X)
20. YAO L, Liang W, Chen J, Wang Q, Huang X. Constipation in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Neurol 2023;86(1):34-44. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000527513>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson. Brasília, 2017.
22. Nicaretta DH, Rosso AL, Mattos JP. Disautonomia na doença de Parkinson. revisão da literatura. Rev Bras Neurol. 2011;47(4):25-29. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-641407>