



Data de Submissão: 11/12/2017
Data de Aprovação: 07/08/2018

ARTIGO DE REVISÃO

Pseudo-obstrução intestinal crônica pediátrica - Uma revisão de literatura

Pseudo-pediatric chronic intestinal obstruction - A literature review

Phabyana Pereira de Araújo¹, Virgínia Resende Silva Wefford¹, Denise Maria Santos Fernandes Simão¹

Palavras-chave:

dor abdominal,
parede abdominal,
radiografia abdominal,
pseudo-obstrução
intestinal,
pediatria.

Resumo

O presente artigo tem como objetivo descrever a doença pseudo-obstrução intestinal crônica (POIC) pediátrica por meio de uma revisão bibliográfica abordando suas características clínicas, o diagnóstico e as opções terapêuticas. A pseudo-obstrução intestinal crônica (POIC) representa a forma mais grave de dismotilidade gastrointestinal, com consequências debilitantes e potencialmente letais. Os sintomas podem não ser específicos e resultar em diagnósticos incorretos ou tardios, tendo como consequência a morbidade e até a mortalidade. Embora a POIC pediátrica apresente recorrentes aspectos clínicos, algumas características específicas podem ser identificadas - o que dificulta às vezes a identificação e, conseqüentemente, o tratamento da doença. Não há um único teste de diagnóstico ou descoberta patognomônica da POIC, portanto, uma abordagem gradual, incluindo radiologia, endoscopia, laboratório, manometria e histopatologia, deve ser considerada na etapa do diagnóstico. O tratamento dos pacientes com a POIC é desafiador e requer um esforço multidisciplinar com a participação de gastroenterologistas, patologistas, dietistas, cirurgiões, psicólogos e outros subespecialistas devidamente experientes com base na presença de comorbidades. As opções de tratamento atuais envolvem invariavelmente cirurgia e suporte nutricional especializado, especialmente em crianças. Os tratamentos médicos visam principalmente evitar complicações, como sepses ou sobrecrecimento bacteriano intestinal e, sempre que possível, restaurar a propulsão intestinal. Opções terapêuticas mais eficazes são ansiosamente aguardadas para pacientes com complicações.

Keywords:

abdominal pain,
abdominal wall,
radiography, abdominal,
intestinal pseudo-
obstruction,
pediatrics.

Abstract

This article aims to describe pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction (POIC) disease by means of a bibliographic review addressing its clinical characteristics, diagnosis and therapeutic options. Chronic intestinal pseudo-obstruction (POIC) represents the most severe form of gastrointestinal dysmotility with debilitating and potentially lethal consequences. The symptoms may not be specific and result in incorrect or late diagnoses resulting in morbidity and even mortality. Although pediatric POIC has recurring clinical features, some specific features can be identified - which sometimes makes it difficult to identify and, consequently, treat the disease. There is no single diagnostic test or pathognomonic finding of POIC, so a phased approach, including radiology, endoscopy, laboratory, manometry and histopathology, should be considered at the diagnostic stage. The treatment of patients with POIC is challenging and requires a multidisciplinary effort with the participation of gastroenterologists, pathologists, dieticians, surgeons, psychologists and other suitably experienced subspecialists based on the presence of comorbidities. Current treatment options invariably involve surgery and specialized nutritional support, especially in children. Medical treatments are mainly aimed at avoiding complications such as sepsis or intestinal bacterial overgrowth and, whenever possible, restoring intestinal propulsion. More effective therapeutic options are eagerly awaited for patients with complications.

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) | UFTM. Departamento Materno Infantil.

Endereço para correspondência:

Phabyana Pereira de Araújo.
Hospital Escola da UFTM, Secretaria de Pediatria. Rua Getúlio Guaritá, nº 130, Bairro Abadia.
Uberaba - MG. Brasil. CEP: 38025-180. E-mail: phisiobr@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A pseudo-obstrução intestinal crônica (POIC) é uma condição rara, caracterizada por um comprometimento severo da propulsão gastrointestinal (GI), que resulta em sintomas sugestivos de obstrução intestinal parcial ou completa na ausência de qualquer lesão que restrinja ou oculte o lúmen intestinal¹. O prognóstico é bastante incerto, portanto, variável, mas está, em parte, relacionado à doença subjacente², e depende da localização do processo, manifestando-se com alterações extradigestivas concomitantes.

É caracterizada por episódios contínuos de disfunção intestinal, na ausência de uma lesão anatômica causadora de obstrução mecânica, considerados os principais sintomas e sinais dessa doença^{3,4}. Provém da alteração neuromuscular do tubo digestivo, reversível ou irreversível.

A fisiopatologia da POI pode ser classificada como secundária ou primária. Em adultos é quase sempre secundária a doenças sistêmicas como esclerose sistêmica progressiva, amiloidose e doença de Chagas⁵.

Já na infância, as lesões são, frequentemente, primárias, e as anomalias podem ter caráter individual ou familiar, geralmente congênita, ou presente no nascimento. Mas também pode ser adquirida depois com uma doença. Ocorrem na musculatura lisa entérica (miopatia visceral) e no sistema nervoso intrínseco entérico (neuropatia visceral)⁶.

Essa classificação baseia-se nas técnicas desenvolvidas por Bárbara Smith com base em observação das alterações histopatológicas que consistem, dentre outras, da coloração pela prata^{7,8}. Quando os testes mostram que a disfunção é causada por contrações não sincronizadas, a doença é classificada como neurogênica (resultante dos nervos). Se a disfunção é causada por contrações fracas ou ausentes, o transtorno é classificado como miogênica (resultante dos músculos).

É clinicamente apresentada em dois tipos: aguda e crônica. Pode ocorrer em indivíduos de todas as idades, mesmo sendo mais frequente em adultos.

A pseudo-obstrução intestinal crônica pode envolver qualquer segmento do trato GI (embora o intestino delgado e o cólon sejam principalmente afetados) e representa a forma mais grave de dismotilidade GI, com consequências potencialmente letais⁹. Os sintomas podem não corresponder especificamente à POIC, confundidos com outras doenças e, conseqüentemente, não obtendo seu diagnóstico por longos períodos de tempo¹⁰.

A cronicidade dos sintomas digestivos severos, a incapacidade de manter um estado nutricional adequado sem suporte especializado, a eficácia subótima dos tratamentos médicos, e o conhecimento limitado da síndrome pelos médicos constituem alguns dos principais fatores que contribuem para a má qualidade de vida e a alta taxa de morbidade e de mortalidade dos pacientes com o POIC¹¹.

Tal como outras doenças raras com critérios diagnósticos mal definidos, o POIC tem prevalência e incidência

amplamente desconhecidas¹². Uma pesquisa nacional nos EUA informou que cerca de 100 crianças nascem com o POIC anualmente¹³. Pesquisa mais recente encontrou uma prevalência de 3,7 em um milhão de crianças (1 em 270.000 crianças menores de 15 anos) com igual incidência de sexo no Japão¹⁴. Esses estudos provavelmente subestimam o número real de novos casos por ano, pois não incluem pacientes que desenvolvem sintomas de POIC mais tarde na vida.

A fisiopatologia na infância permanece pouco conhecida e, devido a isso, é também conhecida como pseudo-obstrução intestinal idiopática. Na maioria das vezes, o diagnóstico é difícil e o tratamento é paliativo¹⁵. Entretanto, sabe-se que determinados fatores podem ser considerados de risco, a saber: alguns tipos de neoplasias, uso de determinadas drogas, afecções que acometem a musculatura do intestino, pacientes acamados e paralisia cerebral ou outro distúrbio do sistema nervoso.

O objetivo deste artigo é fornecer uma revisão da POIC na idade pediátrica, destacando especificamente os principais aspectos clínicos, os sintomas, diagnóstico e opções de tratamentos na infância.

ESPECTRO DA DOENÇA

A pseudo-obstrução intestinal (POI) é uma enfermidade clínica grave rara², debilitante¹⁶ e heterogênea. Em 1958, essa doença foi descrita pela primeira vez por Dudley¹⁷. O termo “pseudo-obstrução” refere-se a um grupo de doenças gastrointestinais com características semelhantes, que pode ter uma variedade de causas.

A pseudo-obstrução intestinal crônica (POIC) não é um instituto clínico único, trata-se de um termo abrangente para uma série de diferentes doenças, que leva a uma insuficiência motora severa do intestino final. Os casos mais severos do espectro da POIC são aqueles que envolvem pacientes pediátricos com evidência pré-natal (*in utero*) de dilatação multi-visceral das vísceras ocas (por exemplo, sistemas digestivos e urinários), muitas vezes caracterizados pela incapacidade de tolerar a alimentação enteral e mau prognóstico¹⁸. Este subconjunto clínico representa o grupo mais comum de pacientes pediátricos com envolvimento difuso do trato GI.

Nestes casos, as anormalidades neuromusculares (genéticas ou adquiridas) do trato GI não impedem o nascimento, mas podem ser suficientemente graves para gerar o aparecimento de sintomas no período inicial do recém-nascido, com taxas de mortalidade relatadas variando de 10% a 32%²⁰.

Mais raramente, alguns casos parecem ser adquiridos após o nascimento, sendo caracterizados por um período variável de normalidade, seguido de progressão para insuficiência intestinal com dilatação intestinal, e muitas vezes urinária. Em algumas das formas mais agressivas da POIC adquirida, a análise histopatológica pode detectar um infiltrado neuromuscular inflamatório maciço (principalmente linfocítico), que lembra a “insulite” pancreática autoimune e a “diabetes mellitus de-

pendente de insulina” subjacente à infância²⁰. Estes casos de POIC podem responder a um tratamento imunossupressor se o insulto mediado por imunidade não tiver danificado completamente as células reguladoras, isto é, nervos entéricos, células intersticiais de Cajal (CIC) e músculo liso²¹.

Outros casos de POIC pediátrico podem ocorrer em pacientes que apresentam sintomas insidiosos mais leves e não específicos (ou “síndrome do intestino irritável” - como a “dispepsia”), que podem não ter o risco de evoluir para a dismotilidade severa. No entanto, alguns desses pacientes progridem para um fenótipo clássico da POIC ao longo do tempo. Este é considerado o “lado escuro” do espectro da POIC adulta, ou seja, casos em que uma série de fatores, incluindo uma microbiota intestinal alterada, disfunção da barreira epitelial intestinal, desregulação imune e outros mecanismos mal definidos podem operar, individualmente ou em conjunto, para prejudicar a homeostases neuromuscular²².

Os pacientes com início agudo da POIC após a cirurgia abdominal, ou seja, imitando um íleo pós-operatório prolongado, continuam sendo um subconjunto amplamente inexplicável. Outros exemplos impressionantes são os casos que ocorrem após a derivação ileal realizada para tratar a obesidade mórbida, sugerindo que a manipulação cirúrgica pode, por si só, evocar anormalidades neuromioplásmicas em caminhos alimentares predispostos²³.

A Tabela 1 resume a classificação da POIC em relação aos fatores etiopatogênicos.

RESULTADOS CLÍNICOS

A pseudo-obstrução intestinal crônica pode envolver qualquer segmento do trato GI e, portanto, os sintomas podem variar de paciente para paciente com base na localização e na extensão do segmento intestinal envolvido. Além disso, manifestações extraintestinais e desnutrição contribuem para as características clínicas²⁴.

Os sinais pré-natais só são detectados em cerca de 20% dos casos, enquanto 50-70% dos pacientes apresentam sinais clínicos perinatais (ou seja, no primeiro mês de idade).

A maioria dos pacientes (80%) apresenta manifestações clínicas no primeiro ano de idade, enquanto os restantes 20% apresentam início esporádico durante as duas primeiras décadas de vida^{26,27}. Um estudo indicou que a idade mediana de início de sintomas em adultos é de 17 anos²⁸.

Tanto a POIC pediátrica como a adulta compartilham muitos aspectos clínicos, embora características distintas possam ser identificadas. Em qualquer faixa etária, o quadro clínico tende a ser dominado por dor abdominal e distensão (80%), que são particularmente graves durante episódios agudos de pseudo-obstrução²⁹.

Os sintomas associados incluem náuseas e vômitos (75%), constipação (40%) e diarreia (20%)^{30,31}. Entre os episódios agudos, os pacientes podem ser minimamente sintomáticos ou continuar a apresentar proximal grave (anorexia, saciedade precoce, náuseas e vômitos) e sintomas digestivos distal (constipação, dor abdominal difusa e/ou distensão)²⁷.

A prevalência e gravidade dos episódios agudos que ocorrem em intervalos irregulares variam de paciente para paciente. A desnutrição é outro aspecto clínico significativo em qualquer paciente com o POIC. Isto se deve à ingestão oral limitada, porque a ingestão de alimentos geralmente agrava os sintomas e a má absorção intestinal relacionada ao trânsito intestinal alterado, muitas vezes associado a lagartas intestinais dilatadas. Em cerca de 30% dos pacientes com CPI, o supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SBID) ocorre como resultado da estase intestinal e pode causar diarreia e esteatorreia²⁷.

A disfunção da gastroparesia e da bexiga urinária (com ou sem *megacystis* e *megaureter*) são comorbidades que compartilham mecanismos fisiopatológicos similares com os que estão subjacentes ao POIC³⁴.

Tabela 1. Etiologia e classificação da pseudo-obstrução intestinal crônica (POIC).

| Primário | Secundário | Formas Familiares |
|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| • Nenhuma causa etiopatogênica demonstrável | • Problemas neurológicos | · Autossomal dominante |
| | • Doenças metabólicas | · SOX 10 * |
| | • Síndromes paraneoplásicas | · Autosômica recessiva |
| | • Vírus neurotrópicos | · RAD21 * |
| | • Doenças autoimunes | · SGOL1 * |
| | • Doença celíaca | · TYMP * |
| | • Distúrbios neuromusculares | · POLVO * |
| | • Enterite de radiação | · X-Linked |
| | • Distúrbios endocrinológicos | · FLNA * |
| | • Drogas | · L1CAM * ^{ww} |

1. * Mutação (s) para os genes indicados.

2. FLNA, filamina; L1CAM, molécula de adesão celular L1; POLVO, DNA gama de polimerase; RAD21, componente complexo de cooldina; SGOL1, parecido com shugoshin 1; SOX10, SRY-BOX 10; TYMP, timidina fosforilase; POIC, pseudo-obstrução intestinal crônica.

Fonte: Nardo et al., 2017²². Adaptado pela a autora, com livre tradução.

Além disso, devido à ineficácia frustrante da maioria das intervenções terapêuticas, os pacientes com POIC podem desenvolver depressão ou outros distúrbios psicológicos³⁵.

A POIC pediátrica apresenta um risco maior de *volvulus* de intestino grosso e colônico secundário a dismotilidade severa e dilatação intestinal, adesões congênitas ou malrotação simultânea³⁶

O envolvimento urológico é comumente identificado em pacientes com formas familiares e congênitas de POIC, particularmente no subgrupo miopático, variando de 36% a 100%³⁰. Os achados incluem retenção urinária secundária a atonia da bexiga, hidronefrose, refluxo vesicoureteral e infecções recorrentes do trato urinário. A *megacystis* em ultrassom pré-natal foi relatada em até 59% da POIC e esse achado pode exigir parto por cesariana³¹.

A *megacystis* pode ser associada a um microcólon, um fenótipo referido como síndrome de megacystis-microcolón-intestinal-hipoperistalsis⁹.

Outra forma sindrômica da POIC está representada pelos distúrbios mitocondriais que, em uma grande série de adultos, representam 19% de todos os pacientes de POI. Eles são caracterizados por dismotilidade intestinal grave, mau estado nutricional e manifestações neurológicas, e neuropatia periférica (com hipoestesia leve a moderada), ataxia proprioceptiva, oftalmoplegia externa progressiva com ptose e perda auditiva¹².

As manifestações gastrointestinais são comuns na apresentação e a história familiar positiva, juntamente com a deterioração neurológica e nutricional progressiva, deve alertar os clínicos para a procura de distúrbios mitocondriais³².

As formas sistêmicas secundárias (ou seja, relacionadas às condições subjacentes) da POIC são mais comuns em pacientes adultos, em que ocorrem em idade muito mais avançada¹².

A fraqueza muscular proximal pode indicar a presença de polimiosite e dermatomiosite. A esclerodermia geralmente está associada a anormalidades cutâneas, enquanto a suspeita de uma síndrome paraneoplásica deve induzir pesquisas destinadas a descobrir uma malignidade oculta do pulmão, ovário e mama.

Finalmente, as formas de POIC associadas à doença de Chagas são comuns na América Latina, sendo caracterizadas por combinação de disfagia e cardiomiopatia³³.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da POIC é principalmente clínico. O diagnóstico de crianças com suspeita de POIC tem os seguintes objetivos: (a) descartar causas mecânicas de obstrução intestinal. Isso pode ser alcançado por tomografia computadorizada abdominal (TC) ou raio X simples; (b) identificar quaisquer doenças subjacentes por um perfil de teste laboratorial preciso; (c) avaliar a possibilidade de uma apresentação de tipo POIC induzida por fármaco (por exemplo, opioides, antidepressivos tricíclicos, agentes anticolinérgicos, agentes antiparkinson-

nianos, fenotiazinas); e (d) compreender as características fisiopatológicas que podem direcionar o gerenciamento ou suportar informações prognósticas em casos selecionados (particularmente realizando manometria GI em casos sem dilatação intestinal).

Portanto, é comumente recomendada no POIC uma abordagem passo a passo (conforme descrito acima) e inclui radiologia, endoscopia, laboratório, manometria e histopatologia.

Radiologia

Uma radiografia simples do abdome geralmente identifica os sinais típicos de obstrução intestinal, isto é, níveis de fluido de ar e laços intestinais dilatados¹².

Os níveis de fluido de ar são melhor visualizados na posição vertical, mas as vistas laterais podem ser úteis. Em pacientes sintomáticos sem esses achados radiográficos, outras condições (por exemplo, constipação crônica, síndrome do intestino irritável e dispepsia funcional) devem ser consideradas.

Estudos fluoroscópicos devem ser realizados utilizando soluções de contraste solúveis em água para evitar complicações relacionadas às concreções de bário e, ao mesmo tempo, melhorar a hidratação e o trânsito dos conteúdos intestinais.

A série GI superior com seguimento intestinal pequeno pode revelar laços intestinais dilatados (muitas vezes envolvendo estômago e duodeno) com trânsito muito lento, embora o último achado possa não ser detectável em alguns casos pediátricos. A malrotação intestinal pode ser identificada em até um terço das crianças com o POIC²⁵.

Achados menos comuns incluem diverticulose do intestino delgado (em 53% dos pacientes com encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE) e 42% da esclerodermia) e pneumatose intestinal¹².

Os testes radiológicos médios de contraste foram recentemente substituídos por enterografia dedicada com TC de alta resolução³⁴ ou RM, que detecta com mais precisão a obstrução mecânica e as adesões intestinais.

A cineMRI está emergindo como um método não invasivo e sem radiação para avaliar e monitorar a mobilidade GI particularmente na população pediátrica⁴⁸.

Os urogramas excretores devem ser realizados em pacientes com sintomas urinários, uma vez que neuromiopatias podem afetar tanto o trato GI quanto o sistema urinário.

Uma TC de tórax pode ser necessária para excluir o câncer de pulmão de células pequenas em pacientes adultos com suspeita de POIC paraneoplásico. Finalmente, a imagem do cérebro pode identificar a leucoencefalopatia no PIPO relacionado ao MNGIE⁴⁹.

Endoscopia

A endoscopia GI superior pode ser útil para excluir uma oclusão mecânica do intestino delgado proximal e para coletar biópsias duodenais nos casos em que a doença celíaca ou a gastroenteropatia eosinofílica são suspeitas⁵⁰.

A colonoscopia pode ser usada para descartar a obstrução mecânica e descomprimir o intestino grosso, embora esta manobra raramente ofereça resultados satisfatórios a longo prazo³⁷. A cápsula de motilidade sem fio mede o pH intraluminal, a temperatura e a pressão; no entanto, o papel desta técnica no diagnóstico da POIC ainda não foi estabelecido e seu uso é possivelmente perigoso quando uma obstrução mecânica não foi definitivamente descartada.

Testes laboratoriais

Os exames de laboratório visam descobrir causas secundárias da POIC. Devem ser realizados: análises de sangue para diabetes mellitus (isto é, hemoglobina A1C e/ou concentração de glicose no sangue pós-prandial), doença celíaca (antígeno transglutaminase IgA e peptídeos de gliadina antideamidados IgG), distúrbios do tecido conjuntivo e do tecido esquelético (anticorpo antinuclear, DNA anticadeia dupla e SCL-70, creatina fosfoquinase, aldolase) e hipotireoidismo²².

Outros testes incluem sorologia para doença de Chagas, catecolaminas urinárias para feocromocitoma e autoanticorpos neuronais entéricos (anticorpos antineurônio anti-u ou tipo 1) em pacientes com suspeita de síndrome paraneoplásica.

As porfirinas urinárias devem ser testadas em pacientes com dor abdominal grave, de outra forma inexplicável. Uma contagem completa de células sanguíneas, eletrólitos, albumina, enzimas hepáticas, vitamina B12, cortisol em jejum e índices inflamatórios (proteína C reativa e taxa de sedimentação de eritrócitos) é útil em todos os casos³⁸.

Os pacientes que recebem nutrição parenteral (NP) devem ser cuidadosamente monitorados, com atenção especial aos fluidos, eletrólitos e níveis circulantes de oligoelementos. Em pacientes com sintomas e sinais sugestivos de transtorno mitocondrial subjacente, devem ser realizadas determinação de lactato no soro e timidina fosforilase. Se a atividade de timidina fosforilase for marcadamente reduzida ou ausente e os nucleósidos forem aumentados, então as mutações genéticas de timidina fosforilase (MGTF) e polimerase de DNA-gama (PDG) (na síndrome de neuropatias sensoriais atóxicas e disfarças e oftalmoparesis) devem ser testadas³².

Manometria

A manometria intestinal pode ser útil para definir os mecanismos fisiopatológicos (neuromusculares) envolvidos no POIC (por exemplo, neuropatia ou miopatia), embora tenha uma baixa especificidade diagnóstica e influencia o tratamento na maioria dos pacientes pediátricos. No entanto, a manometria intestinal pode diferenciar as formas mecânicas das formas funcionais de suboclusão, desde que a causa orgânica esteja em estágio inicial. A presença de pressão pós-prandial, prolongada e alta, as contrações não propagadas são um padrão sugestivo de uma obstrução mecânica ocorrida recentemente.

Uma neuropatia é caracterizada por contrações que apresentam amplitude normal, embora com padrão não coordenado¹⁰ (Figura 1), enquanto as contrações coordenadas

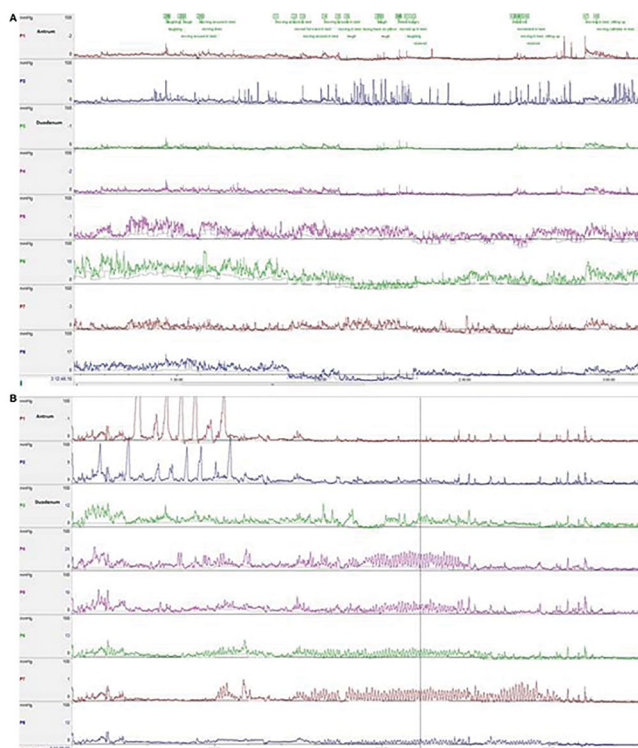


Figura 1. Achados manométricos no POIC. (A) Ilustra um padrão monótono de contrações fásicas e tônicas no intestino delgado de um menino de 3 anos com um POIC congênito. Nenhum complexo motor de migração (MMC) foi detectado durante um estudo de jejum de 4 horas. (B) Mostra uma migração anormal da fase 3 da MMC com um componente simultâneo no duodeno em uma menina de 7 anos afetada por uma forma não congênita da POIC.

com uma amplitude reduzida são indicativas de uma miopatia entérica.

No entanto, uma interpretação cuidadosa é obrigatória, pois as contrações de baixa amplitude podem ser secundárias à incapacidade do cateter manométrico para registrar contrações não oclusivas quando os laços intestinais estão dilatados¹².

A manometria antroduodenal foi aplicada extensivamente em crianças para avaliar prognóstico, resposta ao tratamento e tolerância à alimentação oral. Em crianças com sintomas crônicos sugestivos de POIC, uma manometria normal exclui essencialmente o POIC e deve levar à consideração de distúrbios emocionais ou fâcciosos (por exemplo, síndrome de Munchausen por procuração)³⁹.

Estudos identificaram manometria esofágica anormal em casos de CPP na POIC pediátrica¹⁹. Notavelmente, apenas os distúrbios motores esofágicos apresentaram um valor preditivo significativamente negativo em termos de sobrevivência, requerimento de PN natal e incapacidade de manter uma alimentação oral suficiente, sugerindo a presença de uma doença mais generalizada⁴⁰.

Além disso, a manometria esofágica pode ter valor diagnóstico no POIC associado à esclerodermia. A manometria

anorretal é indicada quando o quadro clínico é caracterizado por constipação intratável e dilatação colônica marcada, sugerindo a doença de Hirschsprung¹².

Uma avaliação manométrica cuidadosa de todo o trato GI, incluindo o cólon, foi considerada útil para ajudar a planejar um transplante isolado ou multivisceral nas formas mais graves de PIPO pediátrico¹³.

Histopatologia

A coleta de biópsias de espessura total de intestino é destinada a fornecer aos clínicos uma correlação histopatológica que pode desvendar anormalidades relacionadas a: (a) neurônios extrínsecos e/ou intrínsecos que controlam as funções intestinais; (b) as redes ICC; e (c) células entéricas do músculo liso.

As mudanças que afetam esses sistemas celulares estão estreitamente ligadas à fisiopatologia da POIC e podem ter implicações prognósticas e às vezes terapêuticas⁴¹.

Procedimentos minimamente invasivos, por exemplo, cirurgia laparoscópica ou - muito recentemente - abordagens endoscópicas (por exemplo, cirurgia endoscópica transluminal de orifício natural), mostraram alto rendimento diagnóstico e segurança⁴².

Além disso, as diretrizes propostas pelo Grupo de Trabalho Internacional Gastro 2009 ajudaram a encontrar consenso sobre aspectos técnicos (incluindo coleta e processamento de tecidos) e relatórios histopatológicos de resultados em uma variedade de distúrbios neuromusculares intestinais, incluindo o POIC⁴³.

Na ausência de diretrizes clínicas, sugere-se que os pacientes ideais da POIC que devem ser encaminhados para a cirurgia laparoscópica para biópsias de espessura total se enquadrem nessas duas categorias principais: (a) casos idiopáticos caracterizados por um início agudo provável de origem pós-infecciosa; (b) pacientes com formas progressivas e em rápida evolução da POIC que não estão sob tratamento com opioides e não respondem a nenhuma opção terapêutica²².

Em contraste, os pacientes com dor intensa, não tratados de forma incomum com opioides, não devem ser submetidos a biópsia intestinal. Nesses casos, é aconselhável diminuir os opioides e mudar com outros compostos analgésicos não opioidérgicos. Esta medida destina-se a evitar análises histopatológicas inúteis e muitas vezes enganosas²².

Nos casos da POIC com uma origem clara (ou seja, formas secundárias de POIC), a amostragem de tecido pode ser menos significativa clinicamente, já que muitas doenças sistêmicas afetam a camada neuromuscular do intestino²².

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com POIC é desafiador e requer um esforço multidisciplinar. O gerenciamento de crianças com o POIC deve ser direcionado para evitar cirurgias desnecessárias, restaurar o equilíbrio de líquidos e eletrólitos,

manter uma ingestão calórica adequada, promover a mobilidade intestinal coordenada e tratar complicações, por exemplo sepse, supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SBID) e sintomas associados. Em geral, as abordagens terapêuticas atuais não são muito efetivas; no entanto, o recente avanço no tratamento nutricional, farmacológico e cirúrgico ajudou a melhorar o manejo dos pacientes com o POIC¹².

Suporte nutricional

Pacientes com POIC são muitas vezes desnutridos, devido à má absorção e à ingestão insuficiente de alimentos. Os pacientes com capacidade de absorção intestinal suficiente devem ser encorajados a tomar refeições pequenas e frequentes (5-6 por dia), com ênfase em calorias líquidas e ingestão de proteínas, evitando alimentos com alto teor de gordura e alto teor de resíduo (contendo fibras).

Alimentos contendo carboidrato, ricos em lactose e frutose, podem piorar o inchaço abdominal e o desconforto³⁶. Os níveis de vitamina, isto é, A, D, E e K e B12 e ácido fólico, devem ser complementados quando necessário. Em casos de ingestão oral inadequada, a nutrição enteral com fórmula padrão não elementar pode ser considerada. Nas crianças, as fórmulas elementares hidrolisadas e elementais são muitas vezes empiricamente utilizadas para facilitar o trânsito e a absorção intestinal^{36,38}.

Antes de colocar um tubo de alimentação permanente, um ensaio com tubo de alimentação nasogástrica ou nasojejunal deve ser tentado usando uma fórmula enteral a uma taxa suficiente para fornecer um suporte calórico adequado⁴⁴.

Quando o esvaziamento gástrico atrasado está presente, ignorar o estômago e direcionar a alimentação para o intestino delgado é geralmente preferido. Os tubos de alimentação Jejunal foram tolerados em todos os pacientes com MMC manometricamente detectável *versus* 33% daqueles sem.

A nutrição enteral deve ser iniciada com uma infusão lenta dada de forma contínua ou, de preferência, de forma cíclica (durante a noite)³⁶.

Nos casos mais graves, a NP é necessária para manter o suporte nutricional e um nível adequado de hidratação. Se os pacientes dependerem exclusivamente da PN, eles devem receber aproximadamente 25 kcal/kg/dia e os lipídios devem fornecer aproximadamente 30% de calorias parentéricas totais, com 1,0-1,5 g/kg/dia de proteínas e dextrose cobrindo a quantidade calórica restante⁴⁵.

As complicações da NP, incluindo insuficiência hepática, pancreatite, glomerulonefrite, trombose e sepse, são causas frequentes de morbidade e mortalidade em qualquer forma de POIC pediátrica⁴⁵. As formulações de NP individualizadas com quantidade mínima de lipídios intravenosos podem ajudar a reduzir complicações metabólicas.

Uma NP de longo prazo não parece estar associada a um aumento significativo da morbidade e mortalidade no POIC⁴⁵. Uma análise retrospectiva de 51 pacientes adultos que receberam PN durante uma média de 8,3 anos apresentou 180

episódios de sepse relacionada ao cateterismo, 9 de pancreatite aguda, 5 encefalopatias e 4 pacientes que progrediram para a cirrose²⁴.

A ingestão oral foi um importante fator independente associado a uma melhor sobrevivência; assim, os pacientes que recebem NP devem ser permitidos e incentivados a maximizar a ingestão oral conforme tolerado⁴⁵.

Terapia farmacológica

O objetivo principal do tratamento farmacológico em pacientes com POIC é promover a atividade propulsora GI, melhorando assim a alimentação oral, diminuindo a gravidade dos sintomas e minimizando o supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SBID)¹².

A eficácia e as principais características relacionadas com vários fármacos, tais como eritromicina, metoclopramida, domperidona, análogos da somatostatina (octreotida e lanreótida), inibidores de colinesterases (neostigmina e piridostigmina), agentes serotoninérgicos (como agonistas do receptor 5-hidroxitriptamina 4-5-HT₄), por exemplo, prucaloprida), prostaglandinas e análogos da hormona de liberação de gonadotrofina (leuprolide), foram relatadas em vários estudos de POIC pediátrico.

A eritromicina é um antibiótico macrólido imitando a motilina do hormônio procinético que induz a fase III da MMC. Verificou-se eficaz (numa dose de 1,5-2 g/dia em adultos ou 3-5 mg/kg/dose em crianças) na aceleração do esvaziamento gástrico e na melhoria dos sintomas da POIC nos relatos de casos⁴⁶.

A metoclopramida e a domperidona são duas ortopramidas que exercem os seus efeitos procinéticos através do antagonismo dos receptores de dopamina tipo 2 e aumentam a libertação de acetilcolina dos neurónios mientéricos. Embora amplamente utilizado em pacientes com distúrbios intestinais funcionais¹⁰, não há dados clínicos sobre o uso deles no POIC.

Além disso, a metoclopramida tem um aviso em caixa pela *Food and Drug Administration* devido ao risco de discinesia tardia⁴⁷.

O octreotido, um análogo de longa duração da somatostatina, é conhecido por evocar a fase III da MMC no intestino delgado de pacientes com POIC relacionado à esclerodermia. O octreotido subcutâneo a uma dose de 50 µg/dia resultou em um efeito benéfico significativo, aliviando o crescimento excessivo bacteriano nesses pacientes⁴⁸.

Outros estudos confirmaram sua eficácia, mostrando redução de náuseas, vômitos, distúrbios e dor abdominal, em um subconjunto da POIC idiopático. O inibidor da acetilcolinesterase, a neostigmina, demonstrou eficácia na descompressão colônica na pseudo-obstrução colônica aguda adulta e pediátrica⁴⁹.

O uso repetido foi bem sucedido em um paciente adulto com pseudo-obstrução colônica, embora o uso crônico em crianças com POIC não tenha sido relatado⁵⁰. A piridostigmina de ação prolongada também foi usada com sucesso em pacien-

tes adultos com POIC⁵¹. Entre os agonistas de receptores 5-HT₄ recentemente selecionados e descobertos, o prucaloprida mostrou alta biodisponibilidade e falta de interações importantes com outras drogas, uma vez que não é metabolizada pelo citocromo P3A4⁵².

A prucaloprida exerce efeitos significativos de enterocinética⁵³ e em estudo randomizado e controlado recente em pacientes com POIC (três pacientes apresentavam miopatia visceral, uma com neuropatia visceral, todos tratados com 2-4 mg uma vez por dia e seguidos durante 48 semanas) houve efeitos sintomáticos benéficos e menor uso de drogas analgésicas⁵⁴. Embora o tamanho da amostra tenha sido muito pequeno, os resultados deste estudo ajudam os futuros ensaios multicêntricos controlados.

O crescimento excessivo de bactérias do intestino delgado é conhecido por causar inflamação mucosa, o que prejudica ainda mais a mobilidade GI, contribuindo assim para a náusea, distensão abdominal e distensão abdominal¹².

Vários regimes de antibióticos foram recomendados. O tratamento de escolha geralmente envolve o uso de antibióticos não absorvíveis, como a rifaximina⁵⁵.

No entanto, a maioria dos clínicos usa rotação de 1 a 2 semanas de antibióticos de amplo espectro, como amoxicilina e ácido clavulânico, gentamicina e metronidazol, muitas vezes combinados com um composto antifúngico (por exemplo, nistatina ou fluconazol), seguido de períodos sem antibióticos¹².

Notavelmente, a amoxicilina-clavulanato demonstrou combinar propriedades antibióticas e enterocinéticas em crianças. Os moduladores da dor não narcóticos, como os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina, devem ser utilizados com precaução em pacientes com POIC devido aos seus efeitos colaterais significativos (por exemplo, constipação e/ou sonolência). Começar com baixas doses seguidas de um aumento gradual é aconselhável otimizar a relação benefício/efeitos colaterais. Os gabapentinoides (gabapentina e pregabalina) e os antagonistas dos receptores opioides μ de ação periférica podem representar alternativas promissoras aos antidepressivos, no entanto, faltam estudos em pacientes com POIC.

Se a dor visceral não for tratada, pode-se tentar um uso extremamente cuidadoso e cauteloso de opiáceos. Em crianças com POIC e dor abdominal significativa, a buprenorfina transdérmica (5 µg/h), um agonista parcial de μ e antagonista do receptor opioide κ e δ mostrou alívio da dor adequado em 3 dos 4 pacientes⁵⁶.

Na POIC caracterizada por sinais histopatológicos de inflamação marcada/resposta imune nos gânglios mientéricos ou ao longo do trato neuromuscular, drogas imunossupressoras (por exemplo, esteroides e azatioprina) podem ser uma opção terapêutica efetiva⁵⁷.

O tratamento de formas secundárias de POIC é dirigido principalmente para as doenças subjacentes (por exemplo, esclerodermia, síndrome paraneoplásica, distúrbios relacionados com endócrino e muitos outros), além da terapia dirigida para o intestino, como antibióticos, procinéticos e laxantes.

Terapia endoscópica e cirurgia

A decomposição de segmentos de GI distendidos através de sucção nasogástrica intermitente, tubos retais ou endoscopia em adultos e crianças é um alvo terapêutico importante³². Em alguns casos, pode ser necessária uma enterotomia de “ventilação”, normalmente colocada endoscopicamente no intestino.

Recentemente, a descompressão colonoscópica repetitiva foi usada com sucesso como terapia de ponte antes da cirurgia em uma mulher grávida com o POIC⁵⁸.

Em pacientes adultos que necessitam de descompressão endoscópica múltipla, a colostomia endoscópica percutânea foi recentemente proposta como uma opção terapêutica viável, pois conduz ao alívio durável dos sintomas sem risco de intervenção cirúrgica⁵⁹.

O papel da cirurgia no POIC vem sendo debatido ao longo dos anos. Embora seu uso possa ser indicado como uma ferramenta para coletar amostras de biópsia intestinal para histopatologia, a terapia cirúrgica às vezes é necessária em situações de emergência (distensão intestinal maciça e perfuração/isquemia).

Estudos em crianças com POIC apresentam procedimentos paliativos, como alimentação/ventilação, gastrostomias e jejunostomia, usados principalmente para aliviar os sintomas na metade dos pacientes⁶⁰. É importante ter em mente que, quando um procedimento cirúrgico é realizado em um paciente com POIC, as biópsias de espessura total devem ser obtidas e processadas em centros dedicados.

Transplante

O transplante intestinal (isolado ou multivisceral) é considerado uma alternativa terapêutica razoável para pacientes com POIC que apresentam complicações graves de NP (por exemplo, insuficiência hepática ou recorrentes sepses decorrentes de um cateter venoso central). Outras indicações para o transplante são a incapacidade de obter acesso venoso para PN e uma má qualidade de vida durante a PN⁶¹.

O transplante de intestino é a única possibilidade de cura para pacientes com falência intestinal que desenvolvem complicações graves relacionadas ao uso prolongado de NP. A sobrevivência precoce global do paciente melhorou significativamente nos últimos anos⁶². “Os resultados mais recentes mostram mais de 2000 destes transplantes realizados em mais de 60 centros mundiais, sendo que 50% dos receptores estão vivos e a maior parte independente da NPT”⁶². Pacientes com POIC representam aproximadamente 9% dos transplantes intestinais totais em adultos e crianças⁶³.

Pacientes com POIC devem ser avaliados quanto a anormalidades urológicas e a profilaxia antibiótica para infecções do trato urinário é frequentemente necessária após o transplante nesses pacientes. O desenvolvimento de novos agentes imunossupressores, como tacrolimo e novos agentes de indução (basiliximab, alemtuzumab, daclizumab e globulinas de antilinfócitos) tem sido associado a uma taxa

de sobrevivência global aumentada e a uma redução da taxa de rejeição do enxerto⁶⁴.

As complicações incluem rejeição aguda, infecções oportunistas, e citomegalovírus e vírus de Epstein-Barr e morbidade cirúrgica incluindo infecções de feridas, complicações relacionadas ao estoma, isquemia de enxerto, perfurações intestinais, esvaziamento gástrico tardio, obstrução intestinal e dilatação do trato biliar.

Na presença de envolvimento gástrico, o transplante multivisceral modificado (estômago-duodeno-pâncreas mais intestino delgado) deve ser realizado, embora alguns relatos descrevam a possibilidade de superar esse problema ao transplantar o intestino e modificar cirurgicamente o estômago para facilitar o esvaziamento gástrico.

Em crianças, a insuficiência hepática relacionada com a NP representa uma indicação para o transplante combinado (fígado e intestino), mas é raramente necessário um transplante multivisceral completo (enxertia multivisceral modificada mais fígado). Embora o transplante isolado do intestino delgado e hepático-intestinal tenha resultados razoáveis a longo prazo, o transplante multivisceral deve ser realizado apenas em casos muito selecionados e em centros experientes.

Quando uma doença tratável subjacente não é identificada, pode ser esperado um rumo clínico severo para pacientes pediátricos com POIC²⁷. Um estudo de centro único de 59 pacientes adultos com POIC idiopático seguido por muito tempo (13 anos) demonstrou que o tempo médio entre o primeiro episódio suboclusivo e o diagnóstico de POIC foi de 8 anos, com 88% dos pacientes submetidos a uma média de 3 procedimentos cirúrgicos desnecessários²⁷.

Estudos de POIC pediátrico idiopático demonstram que o tempo médio entre o primeiro episódio suboclusivo e o diagnóstico de POIC por 8 anos, com 88% dos pacientes submetidos a uma média de 3 procedimentos cirúrgicos desnecessários¹⁹.

Taxas semelhantes de cirurgia questionável são observadas na configuração pediátrica¹⁹. Os sintomas digestivos pioraram ao longo do tempo, com dor abdominal tornando-se intratável ou responsiva apenas a analgésicos maiores (por exemplo, opioides - sempre utilizados de forma parcimoniosa e com extrema cautela em nossa própria experiência) em aproximadamente 25% dos casos. A maioria dos pacientes apresentava restrições de alimentação oral, enquanto 30-50% dos pacientes precisavam NP de longo prazo^{24,27,65}.

Estudo realizado por Amiot et al.²⁴, que examinou todos os pacientes em casa com POIC em nutrição parenteral (NP), revelou que a menor mortalidade foi associada à capacidade de restaurar a alimentação oral e com a presença de sintomas antes dos 20 anos de idade, enquanto um aumento da mortalidade foi associado à presença de esclerodermia.

Os parâmetros manométricos, como a resposta motora inadequada ou ausente às refeições, a ausência de complexo motor migratório (CMM) durante o jejum e a hipomotilidade generalizada, demonstraram ser preditores de desfecho precário em pacientes com POIC⁶⁶.

Finalmente, a detecção da dismotilidade esofágica na POIC parece ter implicações prognósticas negativas em termos de mortalidade e necessidade de NP domiciliar⁴⁰. Em crianças com POIC, uma etiologia miopática, envolvimento urinário convivente e malrotação intestinal simultânea são fracos fatores prognósticos²⁵.

O risco de morte é aumentado pela ausência de uma equipe especializada e nas fases iniciais após o diagnóstico de insuficiência intestinal ter sido estabelecido⁴⁴.

CONCLUSÃO

A pseudo-obstrução intestinal crônica é uma condição rara e grave que resulta em um comprometimento marcado da motilidade GI com a aparência de uma obstrução mecânica, sem qualquer causa mecânica detectável.

Apesar de ainda ser um desafio para a maioria dos clínicos e cirurgiões, o futuro da POIC pode ser mais promissor do que seria de esperar graças a uma série de conquistas importantes.

Primeiramente, testes diagnósticos menos invasivos, como o cineMRI e até abordagens endoscópicas para amostragem de biópsia de espessura total, são ferramentas inovadoras que deverão facilitar a identificação e a investigação de pacientes com POIC.

A classificação das miopatias e diretrizes neuro-ICC entéricas para o processamento e análise de tecidos representa uma marca registrada para análise de tecidos visando identificar novas opções terapêuticas específicas.

Muitos agentes procinéticos estão na tubulação farmacêutica pronta para ser testada em ensaios clínicos. Conclui-se também que o transplante intestinal está melhorando conforme confirmado por estudos recentemente publicados.

Finalmente, os avanços até agora obtidos e os esperados nos próximos anos são susceptíveis de esclarecer os pacientes da POIC, seu gerenciamento e opções terapêuticas relacionadas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela sabedoria proporcionada na lida dessa longa jornada.

À família, em especial, ao meu esposo, que me apoiou na realização deste sonho.

Aos que estiveram comigo em todos os momentos e aos meus mestres que me instruíram para exercer a arte de cuidar do próximo.

Aos professores, orientador e co-orientador, por sua dedicação em me orientar para que este trabalho pudesse ser concluído.

Muito obrigada a todos!

REFERÊNCIAS

1. Connor FL, Di Lorenzo C. Chronic intestinal pseudo-obstruction: assessment and management. *Gastroenterology*. 2006;130(2 Suppl 1):S29-36.

- Teixeira C, Lima R, Ferreira H, Recamen M, Martins E, Ramos A, et al. Pseudo-obstrução Intestinal - Caso Clínico. *Nascer Crescer*. 2006;15(2):91-6.
- Wyllie R. Chronic intestinal pseudoobstruction. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 1138-9.
- Almeida PS, Penna FJ. Chronic Intestinal Pseudo-obstruction in Childhood. *Int Pediatrics*. 2000;15(2):83-90.
- Krishnamurthy S, Schuffler MD. Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon. *Gastroenterology*. 1987;93(3):610-39.
- Mann SD, Debinski HS, Kamm MA. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut*. 1997;41(5):675-81.
- Smith B. Disorders of the myenteric plexus. *Gut*. 1970;11(3):271-4.
- Smith B. The neuropathology of pseudo-obstruction of intestine. *J Physiol (London)*. 1978;284:103-9.
- Yeung AK, Di Lorenzo C. Primary gastrointestinal motility disorders in childhood. *Minerva Pediatr*. 2012;64(6):567-84.
- Stanghellini V, Cogliandro RF, de Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(6):440-52.
- Stanghellini V, Camilleri M, Malagelada JR. Chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction: clinical and intestinal manometric findings. *Gut*. 1987;28(1):5-12.
- De Giorgio R, Cogliandro RF, Barbara G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Chronic intestinal pseudo-obstruction: clinical features, diagnosis, and therapy. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40(4):787-807.
- Di Lorenzo C. Pseudo-obstruction: current approaches. *Gastroenterology*. 1999;116(4):980-7.
- Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T, Nakajima A, Kawahara H, Ida S, et al. Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: a report of a nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg*. 2014;49(12):1799-803.
- Almeida OS, Penna FJ. Pseudo-obstrução intestinal crônica na infância - relato de sete casos. *J Pediatr*. 2000;76(6):453-7.
- Colin DR, Hyman PE, Altschuler SM, Christensen J, Colletti RB, Cucchiara S, et al. Diagnosis and treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction in children: report of consensus workshop. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(1):102-12.
- Dudley HA, Sinclair IS, McLaren IF, McNair TJ, Newsam JE. Intestinal pseudo-obstruction. *J R Coll Surg Edinb*. 1958;3(3):206-17.
- Mousa H, Hyman PE, Cocjin J, Flores AF, Di Lorenzo C. Long-term outcome of congenital intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci*. 2002;47(10):2298-305.
- Faure C, Goulet O, Ategbo S, Breton A, Tounian P, Ginies JL, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome: clinical analysis, outcome, and prognosis in 105 children. French-Speaking Group of Pediatric Gastroenterology. *Dig Dis Sci*. 1999;44(5):953-9.
- De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, Stanghellini V, De Ponti F, Corinaldesi R, et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1872-83.
- Schäppi MG, Smith VV, Milla PJ, Lindley KJ. Eosinophilic myenteric ganglionitis is associated with functional intestinal obstruction. *Gut*. 2003;52(5):752-5.
- Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, Stanghellini V, Thapar N, Karunaratne TB, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(1):e12945.
- Weiner P, Shlum H, Ganam R, Plavnick L. Colonic pseudo-obstruction: a late complication of jejunioileal bypass. *Isr J Med Sci*. 1984;20(5):405-6.
- Amiot A, Joly F, Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Messing B. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1262-70.
- Heneyke S, Smith VV, Spitz L, Milla PJ. Chronic intestinal pseudo-obstruction: treatment and long term follow-up of 44 patients. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):21-7.

26. Sodhi N, Camilleri M, Camoriano JK, Low PA, Fealey RD, Perry MC. Auto-nomic function and motility in intestinal pseudo-obstruction caused by paraneoplastic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1989;34(12):1937-42.
27. Stanghellini V, Cogliandro R, De Giorgio R, Barbara G, Morselli-Labate AM, Cogliandro L, et al. Natural history of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults: a single center study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(5):449-58.
28. Cogliandro RF, Antonucci A, De Giorgio R, Barbara G, Cremon C, Cogliandro L, et al. Patient-reported outcomes and gut dysmotility in functional gastro-intestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(12):1084-91.
29. Pini Prato A, Rossi V, Fiore M, Avanzini S, Mattioli G, Sanfilippo F, et al. Megacystis, megacolon, and malrotation: a new syndromic association? *Am J Med Genet A.* 2011;155A(8):1798-802.
30. Lapointe SP, Rivet C, Goulet O, Fekete CN, Lortat-Jacob S. Urological manifestation associated with chronic intestinal pseudo-obstruction in children. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1768-70.
32. Amiot A, Tchikviladzé M, Joly F, Slama A, Hatem DC, Jardel C, et al. Frequency of mitochondrial defects in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology.* 2009;137(1):101-9.
33. Taverna JA, Babiker HM, Yun S, Bishop MC, Lau-Braunhut S, Meyer PN, et al. The great masquerader of malignancy: chronic intestinal pseudo-obstruction. *Biomark Res.* 2014;2(1):23.
34. Merlin A, Soyer P, Boudiaf M, Hamzi L, Rymer R. Chronic intestinal pseudo-obstruction in adult patients: multidetector row helical CT features. *Eur Radiol.* 2008;18(8):1587-95.
35. Menys A, Butt S, Emmanuel A, Plumb AA, Fikree A, Knowles C, et al. Comparative quantitative assessment of global small bowel motility using magnetic resonance imaging in chronic intestinal pseudo-obstruction and healthy controls. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(3):376-83.
36. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(3):307-16.
37. Attar A, Kuoch V, Ducreux M, Benamouzig R, Malka D. Simultaneous decompression colonoscopy and radiologic G-tube insertion in a patient with megacolon because of chronic colonic pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(6):975-6.
38. Lyford G, Foxx-Orenstein A. Chronic Intestinal Pseudoobstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2004;7(4):317-25.
39. Cucchiara S, Borrelli O, Salvia G, Iula VD, Fecarotta S, Gaudiello G, et al. A normal gastrointestinal motility excludes chronic intestinal pseudoobstruction in children. *Dig Dis Sci.* 2000;45(2):258-64.
40. Amiot A, Joly F, Cazals-Hatem D, Merrouche M, Jouet P, Coffin B, et al. Prognostic yield of esophageal manometry in chronic intestinal pseudo-obstruction: a retrospective cohort of 116 adult patients. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(11):1008-e542.
41. Waseem SH, Idrees MT, Croffie JM. Neuroenteric Staining as a Tool in the Evaluation of Pediatric Motility Disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(8):30.
42. Knowles CH, Veress B, Tornblom H, Wallace S, Paraskeva P, Darzi A, et al. Safety and diagnostic yield of laparoscopically assisted full-thickness bowel biopsy. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(7):774-9.
43. Giordano C, Sebastiani M, De Giorgio R, Travaglini C, Tancredi A, Valentino ML, et al. Gastrointestinal dysmotility in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy is caused by mitochondrial DNA depletion. *Am J Pathol.* 2008;173(4):1120-8.
44. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Working Group of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implication for intestinal transplantation. *Gut.* 2011;60(1):17-25.
45. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al.; Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure Special Interest Group of ESPEN. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247-307.
46. Emmanuel AV, Shand AG, Kamm MA. Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: description of six cases with a positive response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(6):687-94.
47. Rao AS, Camilleri M. Review article. Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(1):11-9.
48. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med.* 1991;325(21):1461-7.
49. Gmora S, Poenaru D, Tsai E. Neostigmine for the treatment of pediatric acute colonic pseudo-obstruction. *J Pediatr Surg.* 2002;37(10):E28.
50. Calvet X, Martinez JM, Martinez M. Repeated neostigmine dosage as palliative treatment for chronic colonic pseudo-obstruction in a patient with autonomic paraneoplastic neuropathy. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(3):708-9.
51. O'Dea CJ, Brookes JH, Wattoo DA. The efficacy of treatment of patients with severe constipation or recurrent pseudo-obstruction with pyridostigmine. *Colorectal Dis.* 2010;12(6):540-8.
52. Sanger GJ. Translating 5-HT receptor pharmacology. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(12):1235-8.
53. Camilleri M, Deiteren A. Prucalopride for constipation. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(3):451-61.
54. Emmanuel AV, Kamm MA, Roy AJ, Kerstens R, Vandeplassche L. Randomised clinical trial: the efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction—a double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple n = 1 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):48-55.
55. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(3):349-58.
56. Prapaitrakool S, Hollmann MW, Wartenberg HC, Preckel B, Brugger S. Use of buprenorphine in children with chronic pseudoobstruction syndrome: case series and review of literature. *Clin J Pain.* 2012;28(8):722-5.
57. Ooms AH, Verheij J, Hulst JM, Vlot J, van der Starre C, de Ridder L, et al. Eosinophilic myenteric ganglionitis as a cause of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Virchows Arch.* 2012;460(1):123-7.
58. Kim JS, Lee BI, Kim BW, Choi H, Lee YS, Maeng L. Repetitive Colonoscopic Decompression as a Bridge Therapy before Surgery in a Pregnant Patient with Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *Clin Endosc.* 2013;46(5):591-4.
59. Küllmer A, Schmidt A, Caca K. Percutaneous endoscopic cecostomy (introducer method) in chronic intestinal pseudo-obstruction: report of two cases and literature review. *Dig Endosc.* 2016;28(2):210-5.
60. Pakarinen MP, Kurvinen A, Koivusalo AI, Ruuska T, Mäkisalo H, Jalanko H, et al. Surgical treatment and outcomes of severe pediatric intestinal motility disorders requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):333-8.
61. Pironi L, Spinucci G, Paganelli F, Merli C, Masetti M, Miglioli M, et al. Italian guidelines for intestinal transplantation: potential candidates among the adult patients managed by a medical referral center for chronic intestinal failure. *Transplant Proc.* 2004;36(3):659-61.
62. David AI, Alves FL, D'Albuquerque LAC. Análise da implementação de um programa de transplante intestinal e multivisceral no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Sistema único de Saúde, através da metodologia PMBOK. *JBT J Bras Transpl.* 2012;15(3):1651-88.
63. Millar AJ, Gupte G, Sharif K. Intestinal transplantation for motility disorders. *Semin Pediatr Surg.* 2009;18(4):258-62.
64. Sudan DL, Chinnakotla S, Horslen S, Iyer K, Fox I, Shaw B, et al. Basiliximab decreases the incidence of acute rejection after intestinal transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34(3):940-1.
65. Lindberg G, Iwarzon M, Tornblom H. Clinical features and long-term survival in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(6):692-9.
66. Di Lorenzo C, Flores AF, Buie T, Hyams PE. Intestinal motility and jejunal feeding in children with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology.* 1995;108(5):1379-85.