



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

NUNO GUILHERME LINHARES CHIOTE

***NEUROMODULAÇÃO BIOELÉTRICA PARA DISTÚRBIOS
GASTROINTESTINAIS: EFICÁCIA E MECANISMOS***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

PROFESSOR DOUTOR RUI VASCO QUINTAIS GRADIZ

ABRIL/2021

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO

NEUROMODULAÇÃO BIOELÉTRICA PARA DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS: EFICÁCIA E MECANISMOS

Nuno Guilherme Linhares Chioate¹, Anabela Mota Pinto², Rui Vasco Quintais Gradiz^{2*}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Instituto de Patologia Geral, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

*Autor correspondente:

Instituto de patologia Geral, Faculdade de medicina, Universidade de Coimbra, Rua Larga, 3004-504, Coimbra, Portugal

rgradiz@fmed.uc.pt

Índice

RESUMO	4
ABSTRACT.....	6
ACRÓNIMOS.....	8
INTRODUÇÃO.....	10
MATERIAIS E MÉTODOS	11
DISCUSSÃO.....	12
1- CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS	12
2- DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO	13
3- GASTROPRESIA.....	16
4- DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	22
5- SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL.....	26
6- ÍLEO PÓS-OPERATÓRIO.....	29
7- OBSTIPAÇÃO	31
8- INCONTINÊNCIA FECAL.....	33
CONCLUSÃO	36
VANTAGENS	36
NÍVEIS DE APLICAÇÃO TERAPÊUTICA.....	37
ASPETOS QUE PODEM SER MELHORADOS	39
VISÃO GERAL	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

RESUMO

O grupo das doenças gastrointestinais funcionais inclui patologias do foro gastroenterológico que não têm uma fisiopatologia clara e bem definida, o que leva a uma ausência de marcadores objetivos de doença e de uma definição indubitável e efetivamente estabelecida. Muitas vezes a definição é feita com base em critérios relativos a sinais clínicos e sintomas, o que pode ser subjetivo, e nem sempre é uniformemente aceite pela comunidade científica.

Estas incertezas produzem algumas dificuldades na interpretação destas doenças. Sem definições bem estabelecidas surgem complicações na determinação exata dos dados epidemiológicos. Ainda assim, no contexto clínico é possível reconhecer que se trata de doenças bastante prevalentes. Sendo a fisiopatologia insuficientemente conhecida, não há uma intervenção terapêutica otimizada, e como tal muitos dos tratamentos resultam em respostas insatisfatórias ou em doença recalcitrante.

Efetivamente, muitas vezes as intervenções comportamentais acabam por não ser suficientes, terapias medicamentosas podem não ser satisfatoriamente eficazes e apresentar efeitos adversos, e opções cirúrgicas apresentam elevado grau de invasão e alteração anatómica, o que acarreta mais riscos. O objetivo deste trabalho é avaliar a utilidade da neuromodulação bioelétrica neste contexto, como alternativa terapêutica. É reconhecido o envolvimento do eixo que permite a comunicação do sistema nervoso com o sistema gastrointestinal na fisiopatologia destas entidades, pelo que esta via pode ser melhor explorada com a neuromodulação. Com este tratamento é possível atuar a diferentes níveis, como por exemplo a nível da motilidade, do controlo de esfíncteres, do sistema hormonal ou da inflamação. Esta técnica constitui também uma opção mais segura, pois geralmente tem poucos efeitos adversos e uma ação que é reversível. A versatilidade desta intervenção é também uma vantagem, já que podem ser escolhidos diferentes parâmetros de estimulação e modalidades de aplicação, mais ou menos invasivas, permitindo atingir diferentes efeitos conforme pretendido.

O conhecimento dos mecanismos fisiológicos pelos quais a neuromodulação elétrica opera é ainda incompleto. O grau de evidência acerca da sua eficácia tem variado significativamente conforme os estudos. A própria índole funcional das patologias em questão proporciona a que se verifiquem efeitos placebo, que podem mascarar ineficácias. Não é fácil realizar estudos duplamente cegos, que têm maior credibilidade científica, devido ao facto de os investigadores terem de participar em aspetos técnicos como a decisão dos parâmetros de estimulação e da aplicação do estímulo a utilizar, para além de muitas das vezes os doentes

serem capazes sentir a estimulação. Diferenças metodológicas entre estudos, como a utilização de diferentes parâmetros, e a utilização de amostras de pequena dimensão em grande parte dos estudos, também podem gerar desconfiança quanto a potenciais resultados positivos. Ainda assim, alguns estudos têm permitido a aprovação de técnicas de neuromodulação para o tratamento de algumas doenças gastrointestinais, como é o caso da gastroparesia e da incontinência fecal.

PALAVRAS-CHAVE

Neuromodulação bioelétrica, Doenças gastrointestinais, Fisiopatologia, Mecanismos

ABSTRACT

Gastrointestinal functional disease refers to those gastroenterological entities that don't have a well known pathophysiology and in which there is a dearth of clear definitions and objective markers of disease. Often the definition of said disease is based on sintomatologic criteria, leading to subjectiveness and lack of uniformity in the scientific discussion.

These uncertainties produce difficulties in the interpretation of investigation data. Without agreement on what defines the disease it becomes hard to perform epidemiologic screenings. Notwithstanding, it is possible to recognize, in clinical context, that this is a significantly prevalent group of diseases. A lack of knowledge of the pathophysiological processes precludes further optimization of the therapeutic approach, resulting in unsatisfactory treatment.

Indeed, frequently behavioral interventions are not effective enough and pharmacological therapy likewise, with the addition of possible side effects. Surgical options have a higher degree of invasiveness, risks and anatomical impact. The purpose of this work is to investigate the place of bioelectric neuromodulation in this context, as a therapeutic alternative. Increasingly the importance of the gut-brain axis is appreciated in the pathophysiology of functional gastrointestinal disease. This axis can more accurately be exploited for therapeutic effect by bioelectric neuromodulation. This treatment can intervene on different biological levels, changing motility, sphincter control, endocrinological systems and even inflammation. It is also safer than other treatment modalities, with fewer adverse effects and a reversible action. Different stimulation parameters, forms of application with more or less invasiveness and different effects accordingly make this a very versatile therapeutic option.

More and more studies have tried to unveil the physiological mechanisms by which bioelectric neuromodulation operates. However, this knowledge is incomplete. Results on the efficacy of this treatment have varied significantly between studies. The very nature of functional disease is more prone to the occurrence of placebo effects, raising doubt on the conclusions of studies. It can be hard to do double-blinded trials, which produce stronger scientific evidence, because investigators usually need to participate in technical aspects of the stimulation, and patients are often able to tell when they are part of the treatment group because they can feel the stimulation. Methodological differences between studies, such as different stimulation parameters, and small sample sizes in a great deal of the studies, can also bring weaknesses to the scientific evidence. Nevertheless, it has been possible to achieve positive results in some diseases, with approval of bioelectrical neuromodulation treatments in gastroparesis and fecal incontinence.

KEYWORDS:

Bioelectric neuromodulation, Gastrointestinal diseases, Pathophysiology, Mechanisms

ACRÓNIMOS

AINES – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

CAN – *Central Autonomic Network*

CAP – *Cholinergic Anti-inflammatory Pathway*

CSA – *Cross Sectional Area*

CU – Colite ulcerosa

DC – Doença de Crohn

DII – Doença inflamatória intestinal

DMNV – *Dorsal Motor Nucleus of the Vagus*

DRGE – Doença do Refluxo GastroEsofágico

EA – ElectroAcupuntura

EEl – Esfíncter Esofágico Inferior

FDA – *Food and Drug Administration*

GES – *Gastric Electrical Stimulation*

GSRS-IBS – *Gastrointestinal Symptom Rating Scale for Irritable Bowel Syndrome*

HPA – via Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

HRV – *Heart Rate Variability*

IBP – Inibidores da Bomba de Prótons

IBS-IS – *Irritable Bowel Syndrome Impact Scale*

ICC – *Interstitial Cell of Cajal*

IF – Incontinência Fecal

IFC – *Interferential Current*

LESS – *Lower Esophageal Sphincter Stimulation*

MMC – Complexos Mioelétricos Migratórios

NOS – *Nitric Oxide Synthase*

NTS – Núcleo do trato solitário

IPO – Íleo Pós-Operatório

PP – PíloroPlastia

PTNS – *Posterior Tibial Nerve Stimulation*

PVH – Núcleo Paraventricular do Hipotálamo

SARS – *Sacral Anterior Root Stimulation*

SII – Síndrome do Intestino Irritável

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – *Sacral Nerve Stimulation*

TEA – *Transcutaneous Electroacupuncture*

TENS – *Transcutaneous Electric Nerve Stimulation*

TIENS – *Transcutaneous Interferential Electric Nerve Stimulation*

TNF- α – *Tumor necrosis factor α*

TPNE- *Temporary Percutaneous Nerve Evaluation*

VNS – *Vagus Nerve Stimulation*

INTRODUÇÃO

A neuromodulação bioelétrica consiste na utilização de corrente elétrica de forma a modular a condução nervosa para obter um determinado efeito, que pode ser estimulador ou inibidor, e tem sido gradualmente proposta como tratamento de cada vez mais patologias, tendo já indicações no tratamento de doenças das mais variadas áreas, como a epilepsia, a dor crónica e a incontinência urinária (1).

O seu uso na Gastroenterologia, particularmente nas doenças funcionais, tem ganho força nas últimas décadas. As doenças deste grupo caracterizam-se por terem uma fisiopatologia que ainda não é bem conhecida, frequentemente com uma ausência de marcadores objetivos de doença, acabando a patologia por ter de ser definida grandemente pelas suas manifestações exteriores, isto é, os sinais e sintomas que se verificam no doente (2). Apesar desta indefinição, que dificulta a sua avaliação epidemiológica, estima-se que cerca de 40% dos doentes observados no contexto clínico gastroenterológico tenha patologia funcional (3).

Em termos fisiopatológicos básicos, os mecanismos subjacentes podem variar nestas doenças. Uma diminuição da motilidade gástrica pode originar gastroparesia. Uma diminuição do tónus do esfíncter esofágico inferior pode originar doença do refluxo gastroesofágico, enquanto a nível anal a hipertonia esfíncteriana pode levar a obstipação e uma hipotonia pode causar incontinência fecal (4). Também a inflamação pode estar envolvida nos processos patológicos (5).

A abordagem no tratamento destas doenças muitas vezes é complicada, podendo ser necessário recorrer a diferentes modalidades terapêuticas conforme a resposta do doente, pelo que metodologias inovadoras são bem-vindas. Nos últimos anos, esforços têm sido feitos para alcançar uma melhor compreensão dos mecanismos pelos quais a neuromodulação produz o seu efeito terapêutico, nomeadamente para melhor definir quais os órgãos e sistemas alvo e as adaptações fisiológicas que são provocadas, de forma a permitir uma melhor seleção dos doentes para os quais este tratamento é mais indicado (6).

O objetivo deste trabalho será rever a utilidade terapêutica das técnicas de neuromodulação que se mostrem mais promissoras nas doenças supramencionadas, explorando os mecanismos fisiopatológicos que se julga estarem envolvidos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste artigo de revisão narrativa foi efetuada uma pesquisa de artigos científicos na base de dados *MEDLINE-PubMed*.

Inicialmente foi procurada assistência técnica na biblioteca do CHUC para uma pesquisa inicial da literatura. Seguiu-se uma pesquisa superficial da literatura na base *MEDLINE-PubMed* com os termos “*gastrointestinal diseases*” e “*electric stimulation therapy*”. Depois, para maior especificidade, foi feita pesquisa na base MeSH com o termo relativo à doença pretendida e com o termo “*electric stimulation therapy*”. A pesquisa foi filtrada, incluindo-se artigos publicados entre 2014-2020, em inglês. No total foram obtidos 482 artigos, dos quais se selecionou 68 artigos com base no título e *abstract*.

Foram também utilizados manuais de Gastroenterologia e Anatomia, assim como referências bibliográficas utilizadas nos artigos selecionados.

DISCUSSÃO

1- CONSIDERAÇÕES TÉCNICAS

A utilização da estimulação elétrica como terapêutica pode ter diferentes objetivos em mente, ou diferentes estruturas alvo. Ao alterar as variáveis que compõem um estímulo elétrico é possível modificar o efeito deste, que pode ser excitatório ou inibitório, pelo que se torna pertinente definir estes parâmetros.

O estímulo elétrico possui alguns parâmetros intrínsecos. Em termos da forma do pulso, o mais utilizado é o pulso quadrado, mas existem outros pulsos, como os sinusoidais e exponenciais. O pulso pode ser monofásico (corrente direta, apenas uma fase) ou bifásico (corrente alternada, mais que uma fase). A amplitude define a intensidade do pulso, sendo mais adequadas amplitudes de alguns miliamperes (1-10 mA) para estimular músculo e amplitudes da ordem das centenas de microamperes para estimular nervo (7).

No contexto da bioeletrônica, pulso é o termo usado para designar a geração de um potencial de ação. Um dos parâmetros mais relevantes é a largura/duração do pulso, já que se for longo a corrente elétrica será de alta-energia, permitindo uma maior penetração dos tecidos subcutâneos (8).

O pulso longo foi o método inicialmente estudado no contexto gastrointestinal, sendo geralmente da ordem dos 10-600ms. Pulsos desta largura parecem ser os mais adequados para estimular a musculatura lisa gastrointestinal, com interferência direta na atividade mioelétrica intrínseca desta e na característica *slow wave*. Este método tem utilidade terapêutica, já que as frequências são geralmente apenas ligeiramente superiores à frequência natural do órgão em questão, permitindo modular a *slow wave* e agir como *pacemaker*, colocando a *slow wave* na frequência do estímulo (9). Por outro lado, com frequências superiores, é possível induzir disritmias e inibir a motilidade. Já o pulso curto é da ordem de centenas de microssegundos, sendo tipicamente usado para estimular nervos, não provocando assim um efeito direto na musculatura lisa gastrointestinal mas sim nas funções dos sistemas nervosos (4).

2- DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

A doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) pode ser definida como uma condição em que ocorre refluxo de conteúdos gástricos ou duodenais para o esôfago distal, frequentemente por incompetência do esfíncter esofágico inferior (EEI). Trata-se de uma doença que provoca grande desconforto ao doente e que pode dar origem a complicações, tendo grande impacto também a nível da utilização do sistema de saúde. Tipicamente, o doente tem queixas de epigastralgias, pirose e regurgitação, mas existem também formas atípicas que se manifestam com disfagia, toracalgia, tosse e outras alterações respiratórias (10).

Uma endoscopia digestiva alta permite pesquisar esofagite e verificar a existência de complicações (estenoses pépticas, esôfago de Barrett) e realizar diagnóstico diferencial. Na ausência de lesões endoscópicas, uma pHmetria possibilita uma avaliação de refluxo patológico. Para estudar a pressão e relaxamento do EEI, a manometria constitui o método de eleição (11).

A fisiopatologia da DRGE é complexa; o paradigma que afirma que a exposição direta ao ácido provoca morte das células endoteliais originando as lesões na mucosa esofágica tem sido contestado, sugerindo-se que a sua ação seja indireta ao provocar uma resposta inflamatória mediada por citocinas (12).

A abordagem terapêutica é empírica, dado que existem diferentes tipos de DRGE, o não erosivo, a esofagite erosiva e o esôfago de Barrett, que podem responder de maneira diferente. Tratamentos farmacológicos, endoscópicos e cirúrgicos podem ser utilizados, sendo a pedra basilar a utilização de inibidores da bomba de prótons (IBP), que têm eficácia demonstrada. No entanto, não são suficientes para algumas formas variantes, como a DRGE refratária, para além de a sua utilização no longo prazo apresentar efeitos adversos (como diarreia, infeções, má absorção de nutrientes) (13). Como tal, segue-se a opção cirúrgica para alguns doentes, na qual a fundoplicatura é uma opção notável, mas que apesar de tudo também apresenta desvantagens como recorrência dos sintomas ou disfagia, pelo que tem havido interesse em encontrar outras alternativas, entre as quais uma técnica de neuroestimulação, a estimulação do esfíncter esofágico inferior (LESS: *Lower Esophageal Sphincter Stimulation*) (14).

O procedimento, patenteado pelo sistema *EndoStim*TM, consiste em aplicar energia elétrica no EEI com a colocação de forma laparoscópica dos elétrodos no aspeto anterior do EEI na junção esôfago-gástrica, e do gerador de forma subcutânea na parede anterior abdominal (10).

Diferentes mecanismos já foram propostos para explicar a atuação da LESS. O relaxamento transitório do EEI é considerado o principal mecanismo fisiopatológico na maioria

dos doentes com DRGE (55-80%) (13), pelo que já foi sugerido que a LESS consegue prevenir, de forma elétrica, a sua ocorrência. Outros mecanismos propostos são a estimulação de vias sensoriais que ativam um reflexo motor a nível do EEI, ou a estimulação de fibras diafragmáticas adjacentes ao EEI na junção esófago-gástrica (15). Por fim, a explicação mais comum é que a LESS permite aumentar a pressão de repouso do EEI e conseqüentemente diminuir o refluxo (Tabela 1) (14).

Tabela 1 - Mecanismos terapêuticos propostos da estimulação do esfíncter esofágico inferior (LESS)

MECANISMOS TERAPÊUTICOS DA ESTIMULAÇÃO DO ESFÍNCTER ESOFÁGICO INFERIOR (LESS)
Aumento da pressão de repouso do EEI
Prevenção elétrica do relaxamento transitório do EEI
Ativação sensorial de um reflexo motor do EEI
Estimulação de fibras diafragmáticas adjacentes ao EEI

LESS: Lower Esophageal Sphincter Stimulation; **EEI:** Esfíncter Esofágico Inferior

Estudos em animais têm demonstrado a capacidade da LESS de aumentar a pressão de repouso do EEI, efeito que foi também observado em humanos. Em humanos também se tem observado melhoria dos scores de qualidade de vida e diminuição da exposição do esófago a ácido e da utilização de IBP por parte dos doentes, sem afetação da peristalse esofágica ou do relaxamento do EEI (13, 16).

Um estudo acompanhou o efeito da LESS em 19 doentes com resposta parcial a IBP durante 1 ano, tendo-se observado que a exposição esofágica a ácido diminuiu de 10,2% para 3,4% (16). Na sequência destes resultados, realizaram-se observações semelhantes em 21 doentes, num período de 2 anos, com os doentes a reportarem significativas melhorias na qualidade do sono, na pirose e regurgitação, com uma redução da exposição esofágica a ácido média de 10% para 4%, sendo que 71% dos doentes tiveram uma redução de pelo menos 50% da exposição esofágica a ácido. Destes 21 doentes, 16 cessaram completamente o uso de IBP (17).

Noutro estudo, num período de 3 anos, houve uma redução da exposição esofágica a ácido de 10,3% para 3%, com 11 dos 15 doentes a terem uma normalização deste parâmetro, e os restantes a terem uma melhoria entre 39-48%. Onze doentes reportaram cessação do uso regular de IBP (18). Um estudo internacional multicêntrico inferiu conclusões semelhantes em 41 doentes, observando-se uma redução da exposição esofágica a ácido de 10% para 4,4% em 6 meses (19).

Em contexto de obesidade, a gastrectomia em *sleeve* é uma opção terapêutica que pode contudo resultar em agravamento de DRGE já existente ou até mesmo *de novo*. Em tais doentes, e caso sejam também refratários a IBP, a opção seguinte geralmente passa por um bypass gástrico em Y de Roux, cirurgia invasiva e com consequências marcadas a nível anatómico, pelo que é importante a descoberta de alternativas viáveis. Neste âmbito, num estudo internacional multicêntrico recente com 17 doentes em *follow-up* médio de 1 ano observou-se que, estando inicialmente todos em regime diário de IBP, 7 cessaram completamente o uso, 5 passaram a tomar de forma intermitente e 5 realizavam uma dose única. O *score* de qualidade de vida (em que 50 representa um máximo impacto negativo) melhorou de 34 para 9 e a exposição esofágica a ácido foi reduzida de 13,2% para 5,8% (20).

Algumas vantagens têm sido apontadas à LESS, como o facto de não ter efeitos a nível da motilidade esofágica e do relaxamento do EEI, e permitir uma intervenção reversível e com mínimo impacto anatómico no doente (14). Coligindo toda a evidência, a LESS parece ser uma boa opção terapêutica para doentes que tenham sido intervencionados de forma cirúrgica (por exemplo com gastrectomia em *sleeve*) e que iniciem ou agravem DRGE refratária a IBP. Poderá ser também considerada como segunda linha em doentes refratários a IBP, particularmente aqueles com motilidade esofágica ineficaz, já que o efeito terapêutico não parece estar relacionado com esta (13).

3- GASTROPARESIA

A gastroparesia consiste num distúrbio gastrointestinal caracterizado por um atraso no esvaziamento gástrico na ausência de obstrução mecânica deste órgão, de que advém uma variedade de sintomas dispépticos como náuseas, vômitos, saciedade precoce e pós-prandial, com ocorrência também de desidratação e perda ponderal em casos mais grave (9). Apesar de a dor abdominal não ser considerada um sintoma cardinal, parecem haver indícios para atribuir maior importância a este sintoma, dado que pode ser encontrado em mais de 80% dos casos (21).

Trata-se de uma entidade com a capacidade de reduzir significativamente a qualidade de vida do doente pela deficiência fisiológica que causa, por representar uma desvantagem no mercado de trabalho, pelas frequentes visitas hospitalares, e de forma geral porque tem implicações no quotidiano, tendo também grande implicação sistema hospitalar e de saúde (22).

Frequentemente a gastroparesia está associada a *diabetes mellitus*, representando cerca de 1/3 dos casos, e noutro 1/3 a etiologia é idiopática, sendo estas as causas mais prevalentes. Outras causas incluem iatrogenia (medicação, cirurgia), distúrbios neurológicos ou do tecido conjuntivo (23). A correlação da etiologia com o quadro clínico parece ser relevante já que, por exemplo, parece haver uma predominância de náuseas/vômitos na gastroparesia diabética mas de dor abdominal na idiopática (24).

Em termos fisiológicos, a função do estômago consiste em auxiliar na digestão dos alimentos, levando à formação do quimo que é depois libertado no duodeno. Dois métodos são utilizados neste processo, o químico, com a produção do ácido clorídrico, e o mecânico, que engloba as etapas da acomodação, trituração e esvaziamento (25). A acomodação, que tem como objetivo uma eficaz entrada do conteúdo esofágico no órgão contíguo, é iniciada pelo estiramento do esófago e estômago pelo bolo alimentar, o que desencadeia um reflexo vasovagal que permite que os alimentos transitem para o estômago sem aumento da pressão no interior deste. De seguida seguem-se contrações da musculatura lisa gástrica, que aumentam progressivamente em direção ao piloro, projetando assim o conteúdo estomacal contra o esfíncter pilórico, podendo-se obter dois resultados: passagem dos sólidos para o duodeno (se a dimensão o permitir, geralmente menos de 2 mm) ou retrocesso do material no sentido oral, que caso aconteça permite trituração com o material que vai no sentido inverso, bem como uma nova mistura com ácido clorídrico, levando à sua degradação e diminuição da dimensão para uma agora bem-sucedida passagem pelo esfíncter pilórico, denominada de esvaziamento (26).

No que diz respeito à regulação deste esvaziamento, são vários os componentes que estão envolvidos: o sistema nervoso central (SNC), através dos sistemas parassimpático

(maioritariamente excitatório para a motilidade) e simpático (maioritariamente inibitório para a motilidade); o sistema nervoso entérico, composto pelo plexo mientérico, que controla a motilidade, e o plexo submucoso, que controla a absorção e secreção; a glicemia, com um efeito inibitório se elevada, por forma a por *feedback* diminuir a absorção da glicose no intestino e consequentemente estabilizar a glicemia; o sistema endócrino, com variadas hormonas com efeito entérico, como a grelina (27).

Do ponto de vista bioelétrico, existem dois tipos de potenciais que são gerados no estômago, constituindo a atividade mioelétrica gástrica: as *slow waves*, que se propagam de forma anular e distal em direção ao piloro com gradual aumento na amplitude e velocidade, e que controlam a frequência e propagação das contrações gástricas; e os *spikes*, que apenas podem ocorrer sobrepostos à *slow wave*, e que estão diretamente associados a contrações a nível do antro.(9)

As mensagens neuronais podem ser excitatórias, favorecendo a motilidade, como as transmitidas por neurónios colinérgicos, ou inibitórias, como as transmitidas por neurónios nitrérgicos, que têm a relevância particular de auxiliarem no processo da acomodação e no relaxamento pilórico. Estas mensagens são depois reunidas e interpretadas pelas células intersticiais de Cajal (ICC: *Interstitial Cell of Cajal*), localizadas na região superior da grande curvatura, que traduzem a informação para as células musculares lisas do estômago, permitindo assim a constituição de um complexo elétrico que leva à realização de contrações de forma coordenada. Considera-se, portanto, que as ICC constituem o *pacemaker* do estômago, gerando as chamadas *slow waves* e atribuindo-lhes um ritmo basal elétrico que possui uma frequência de 3 ciclos por minuto.(25)

No que respeita ao processo fisiopatológico, vários mecanismos têm sido propostos ao longo dos anos. Um ponto central aparenta ser o dano ou perda (não sendo claro qual) de ICC a causar atraso no esvaziamento gástrico (21). Foi já reportada uma associação entre o atraso no esvaziamento com o aumento da produção de fatores pró-inflamatórios e diminuição de fatores anti-inflamatórios, levando a perda de ICC.(28)

Fisiologicamente, podem ser encontradas alterações na acomodação, hipomotilidade antral, piloroespasmo e dismotilidade do intestino delgado, todos os quais podem atrasar o esvaziamento. Hipersensibilidade visceral pode também ocorrer.(29)

Parte destes fenómenos tem a sua justificação em neuropatia do Sistema Nervoso Autónomo (SNA). Na condução elétrica, as alterações nas ICC levam a arritmias no estômago, comprometendo a peristalse e o processo digestivo. É possível descrever em alguns casos redução de neurónios nitrérgicos, resultando na falta da sua ação benéfica inibitória que permite o relaxamento pilórico, originando patologicamente piloroespasmo.(26)

Também é possível encontrar envolvimento do sistema imunitário, com a redução de macrófagos M2 anti-inflamatórios. Estes produzem heme oxigenase-1, que atenua o stresse oxidativo (que pode causar neuropatia, por exemplo, na diabetes) e cuja redução está associada a menor expressão de c-Kit (marcador para ICC) e de NOS (*Nitric Oxide Synthase*) neuronal, enzima que é expressada nos neurónios nitrérgicos (25).

Anatomicamente, cada vez mais se destaca a fibrose e o processo inflamatório na parede do aparelho digestivo. (30) A hiperglicemia, particularmente relevante para a gastroparesia diabética, é capaz de causar disritmias ao reduzir a frequência dos complexos mioelétricos migratórios (MMC) e diminuir a concentração plasmática de motilina (que promove esvaziamento gástrico e regula o MMC) (26).

Apesar dos avanços conseguidos nesta área de estudo, continua a haver muitas questões não esclarecidas, e mesmo alguns conceitos que tendencialmente se consideravam basilares podem não ser tão peremptórios quanto o desejável. Alguns exemplos disto são a falta de associação forte entre a retenção gástrica e a intensidade sintomatológica, a considerável prevalência de disfunção intestinal e potenciais diferenças na fisiopatologia da gastroparesia conforme a etiologia. (21, 29, 31)

Devido às incertezas existentes, a abordagem ao doente tem favorecido as alterações funcionais em detrimento das celulares e o alívio sintomático.(25) O primeiro passo consiste na alteração dos hábitos alimentares (frequência de refeições, conteúdo calórico, de fibra e gordura). Vários medicamentos podem ser utilizados, mas apresentam diversos efeitos adversos. Em casos refratários, outras opções têm sido investigadas, como intervenções a nível do piloro e a neuromodulação gástrica por estímulo elétrico. Esta última recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) (especificamente, o dispositivo *Enterra™*). De forma geral, considera-se que as terapias que existem são insuficientemente eficazes, daí o interesse na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e em novas opções de tratamento (32).

Um dos métodos de neuromodulação bioelétrica consiste em aplicar uma corrente elétrica de forma a modular/alterar diretamente as *slow waves* com consequente otimização destas, pelo que pela sua intervenção nos mecanismos de *pacemaker* é frequentemente referido como " *pacing*". Esta modulação idealmente resulta em normalização das disritmias na condução elétrica gástrica e leva a melhoria do esvaziamento gástrico. Tal pode ser conseguido com a utilização de pulsos longos (na ordem dos milissegundos, cerca de 300ms) a uma frequência ligeiramente superior à normal das *slow waves*. No entanto, o consumo energético necessário para o efeito gera dificuldades técnicas em termos da manufatura do dispositivo, pelo que menos estudos existem neste método.(4)

A metodologia de maior relevo é vulgarmente referida como GES (*Gastric Electrical Stimulation*) e é a base para a terapia patenteada *Enterra™*, que consiste na aplicação de pulsos de alta frequência (14hz) de curta duração (0,1s repetidos a cada 5 s) que em termos de largura de onda são curtos (330 microssegundos) e também de baixa amplitude (baixa energia, 5mA). Tais parâmetros não apresentam capacidade para estimular o músculo gástrico e não coincidem com a frequência das *slow waves*, pelo que se deduz que os mecanismos envolvidos não serão os da técnica anterior. (33)

Assim, apesar de a GES ser uma terapia já aprovada e ser mais estudada que o *pacing*, o que é facto é que os mecanismos de atuação ainda não são sobejamente conhecidos. Os estudos emergentes têm considerado que a GES deve atuar através de múltiplos mecanismos e de uma forma mais sistémica do que antes se antes se considerava, pelo que o termo neuroestimulação pode ser algo redutor quando comparado com o termo neuromodulação, que será mais apropriado.(34)

Os efeitos da GES a nível vagal ao influenciar, de forma aferente os centros de controlo de náusea e vômitos do Sistema Nervoso Central (SNC), e de forma eferente o controlo autonómico do processo de acomodação gástrica, já foram descritos.(4, 7, 35) Podem-se assim referir os efeitos anti-eméticos e procinéticos, a que se acrescentam efeitos anti-inflamatórios, anti-arrítmicos, de estabilização hormonal (a nível da grelina, colecistocinina, insulina, glucagon), de influência direta a nível do SNA e também de redução de dor (35). Para além disto, a GES parece ter também um efeito sobre as ICC, com um estudo recente em animais a mencionar regeneração destas com conseqüente melhoria do esvaziamento, e outro em humanos a mostrar melhoria dos níveis de ICC possivelmente relacionada com efeitos anti-inflamatórios; um outro estudo observou melhor resposta a GES por parte de doentes com níveis mais elevados de ICC, sugerindo que estas células podem constituir um bom preditor desta técnica (28).

Como referido anteriormente, a GES foi aprovada para gastroparesia e para tal foram fulcrais dois estudos multicêntrico: o GEMS, *open-label*, em que se observou marcada melhoria das náuseas/vômitos às 4 semanas e uma redução de 90% destes sintomas às 11 semanas; e o WAVESS, duplamente cego, que verificou também uma marcada melhoria destes sintomas, particularmente em diabéticos, e uma preferência dos pacientes pelo modo ligado do neuroestimulador (36).

Desde então, alguns estudos têm apontado para uma significativa eficácia da GES, mas revisões dos estudos concluem que a maioria tem sido *open-label*, com deficientes grupos-controlo, com reduzido número de participantes e com escassa padronização das metodologias usadas e do que é considerado como sendo significativo em termos de melhoria clínica.(37)

Para além disto, os poucos estudos duplamente cegos que têm sido realizados não têm demonstrado, na sua maioria, a eficácia esperada da GES.(36)

Toda esta evidência foi estudada numa meta-análise que concluiu não haver diferenças significativas entre o modo ligado e desligado da GES; para além disto, observou-se melhoria do *score* total sintomático (intervenções placebo inclusive) o que coloca a hipótese de os efeitos verificados nos estudos *open-label* constituírem efeito placebo, assaz frequente em doenças gastrointestinais funcionais, a que acresce o facto de um dos principais parâmetros para avaliar a resposta à GES ser o *feedback* do doente, algo que é subjetivo e apresentará portanto mais sensibilidade a placebo. O doente poderá ter a perceção de um tratamento mais agressivo (GES) em comparação ao que antes fazia (medicação) e por isso acreditar ser mais eficaz, efetuando-se assim o efeito placebo. Apesar de ser uma variável confundidora no estudo, o efeito placebo não deverá, no entanto, ser descartado como terapêutico (38).

As medidas mais utilizadas para avaliar a eficácia têm sido a alteração ponderal, necessidade de suporte nutricional, influência no esvaziamento gástrico e, a mais frequente, a melhoria sintomatológica e escalas de náuseas, vômitos e de qualidade de vida.(37)

A GES parece ter maior efeito na etiologia diabética e no quadro de náuseas/vômitos. Pelo contrário, a etiologia idiopática e a dependência de narcóticos analgésicos parecem predizer um pior resultado.(36)

Recentemente tem sido proposta a combinação de GES com intervenção pilórica, como a piloroplastia (PP), com o objetivo de maximizar o efeito terapêutico ao aliar o efeito anti-emético da primeira com o aceleração do esvaziamento provocado pela segunda, mas os resultados obtidos têm indicado evidência contraditória, não se sabendo ainda indubitavelmente qual a técnica superior ou se a combinação das duas é superior.(36) No entanto, um estudo recente comparativo observou que o sintoma com menos resposta a intervenções foi a distensão abdominal, possivelmente por envolvimento intestinal (com a PP sendo a melhor opção) e que os quadros de alteração da saciedade respondiam melhor a GES.(39)

Já foi reportada eficácia de 50-80% ao fim de 1 ano (30). Será relevante referir a existência de estudos que observaram associação entre GES e efeitos como melhoria na qualidade de vida, no estado nutricional, na HbA1c e menor necessidade de suplementação nutricional, de permanência no hospital e menores custos relacionados com cuidados de saúde (35).

Outras tipologias de estimulação também são merecedoras de consideração no contexto da gastroparesia. A estimulação com múltiplos elétrodos (*Multichannel Stimulation*) já chegou a demonstrar mais eficácia em efeitos procinéticos que a sua contraparte, e nela podem considerar-se 2 tipos: o método de pulso duplo, em que um ou mais pulsos curtos são seguidos

de um pulso longo, combinando as características de cada um e por isso permitindo estimular músculos e nervos; e o método de sincronização que, como o nome indica, consiste em aplicar o estímulo de forma sincronizada com as *slow waves*, alegadamente amplificando as contrações gástricas ou intestinais. A estimulação elétrica a nível da espinal medula, por aparentemente reduzir a atividade simpática e simpático-vagal, também se deve ter em conta, dado que os efeitos simpáticos na motilidade gastrointestinal são em geral inibitórios, e a sua supressão pode ter vantagens na terapêutica da gastroparesia.(4, 7)

4- DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Entende-se como Doença Inflamatória Intestinal (DII) o grupo de doenças caracterizado por uma resposta imunológica exagerada despoletada por um estímulo ambiental no indivíduo geneticamente predisposto, resultando em inflamação não específica do trato gastrointestinal. São exemplo a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU). Geralmente têm aparecimento numa fase inicial da vida do doente (entre 15-30 anos), e tipicamente verificam-se períodos alternados de agravamento e remissão. Os sintomas consistem em dor abdominal, diarreia, febre, perda ponderal e manifestações extra-intestinais (11).

As lesões são objetivamente observáveis no trato digestivo, desde a boca ao ânus na DC, e no rectocólon para a CU. Na DC, estas lesões são transmurais, descontínuas e focais (as chamadas “*skip lesions*”), enquanto que na CU as lesões são contínuas e limitadas à mucosa (40). A abordagem terapêutica inclui procedimentos médicos ou cirúrgicos, mas os efeitos adversos podem levar a que cerca de 20-40% dos doentes não adiram adequadamente ao tratamento, pelo que intervenções de estimulação bioelétrica que usem a estrutura fisiológica sem incómodos efeitos adversos e com custo aceitável são de interesse (41).

O controlo visceral pelo SNA pode resumir-se a 3 níveis: o sistema nervoso parassimpático, essencialmente constituído pelo nervo vago; os nervos pélvicos; e o sistema nervoso simpático, pelos nervos esplâncnicos (42).

Neste contexto, a ação do nervo vago é essencial. Trata-se de um nervo misto maioritariamente sensorial (80% fibras aferentes e 20% eferentes), que informa o sistema nervoso de informações variadas do estado dos órgãos viscerais como motilidade, saciedade, metabolitos, ingestão calórica, entre outras (43).

O vago é o 10º par craniano, tendo origem no tronco cerebral, na medula oblongada, em 4 núcleos: o núcleo ambíguo, o nervo espinal do trigémio, o núcleo do trato solitário (NTS) e o núcleo dorsal motor do nervo vago (DMNV: Dorsal Motor Nucleus of the Vagus). Estes 2 últimos têm maior relevância no presente contexto, já que o NTS recebe as fibras viscerais aferentes, enquanto do DMNV partem as fibras viscerais parassimpáticas eferentes, estabelecendo-se assim um reflexo vago-vagal de controlo visceral (44). Do NTS, a informação aferente é transportada para uma rede central de controlo autonómico (CAN: *Central Autonomic Network*) que inclui, entre outros, o núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH). O CAN colige esta informação e regula o SNA ao enviar projeções para: o DMNV, modulando a resposta vagal eferente; o trato intermediolateral, na medula espinal, modulando a resposta simpática eferente (5).

Quanto ao trajeto, o vago sai do crânio pelo foramen jugular e apresenta de seguida uma extensão considerável, que explica o nome (vago=vaguear, vagabundo), tendo uma porção cervical, torácica e abdominal, com vários ramos e colaterais. No seu trajeto desce, forma o plexo esofágico do qual parte um tronco anterior (mais do vago esquerdo) e um tronco posterior (mais do vago direito), e ambos atravessam o hiato esofágico do diafragma e inervam o esôfago intra-abdominal e o estômago. Do tronco posterior as fibras seguem para o plexo celíaco, do qual partem fibras que inervam vários órgãos viscerais, nomeadamente os intestinos, sendo que o vago inerva o intestino grosso apenas até ao ângulo esplênico, no chamado anel de Cannon-Böhm (45).

A estimulação do nervo vago (VNS: *Vagus Nerve Stimulation*) tem ações anti-inflamatórias, que podem ser efetuadas por diferentes vias. A primeira é uma via neuroendócrina e baseia-se no eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (via HPA), em que a informação vagal aferente, como discriminado anteriormente, transita do NTS para o PVH, levando em última instância à libertação de cortisol (que tem ação anti-inflamatória) pelas suprarrenais. A segunda é uma via neuronal, em que os eferentes vagais, originados do DMNV, comunicam com nervos entéricos através de acetilcolina (daí que se tenha dado o nome de via anti-inflamatória colinérgica, CAP: *Cholinergic Anti-inflammatory Pathway*), nervos entéricos esses que inibem a libertação de TNF- α (*Tumor necrosis factor α*) pelos macrófagos (46). Por fim, uma via mais recente e mais debatida, que seria parte do CAP, dado que se sugere que eferentes vagais ativam o nervo esplênico simpático, com este a libertar norepinefrina que ligaria a células T no baço que inibiriam a libertação de TNF- α pelos macrófagos, numa interação mediada igualmente pela acetilcolina. Assim, o nervo vago, pela via CAP, teria um efeito anti-inflamatório pela sua ação anti-TNF- α nos macrófagos quer a nível periférico, quer a nível do baço (41).

Tabela 2 - Vias anti-inflamatórias do nervo-vago

VIAS ANTI-INFLAMATÓRIAS DO NERVO VAGO		
Neuroendócrina	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (Via HPA)	Libertação de cortisol
Via CAP (Neuronal)	Nível entérico	Inibe a libertação de TNF- α pelos macrófagos
	Nível esplênico	

CAP: *Cholinergic Anti-inflammatory Pathway*; **HPA:** Hipotálamo-Pituitária-Adrenal; **TNF- α :** *Tumor necrosis factor α*

Para além da inflamação, outros processos fisiopatológicos foram já introduzidas pela definição inicial de DII, sendo elas a alteração do microbioma, a ação de fatores genéticos e do sistema imune (inato e, por extensão, adaptativo). Fatores adicionais podem ser referidos, como o epitélio que serve de barreira na mucosa cólica, e que em alguns casos pode estar comprometido, dando às bactérias acesso inapropriado a locais indevidos (como a lâmina própria), gerando uma resposta imunitária e inflamação, e também fatores como consumo tabágico (que é patológico na DC mas protetor na CU) e infeções gastrointestinais (que podem gerar disbioses) (46). Para além disto, desequilíbrios no SNA parecem ter importância patológica, num processo já denominado de disautonomia e que perturba a normal homeostase conhecida como equilíbrio simpático-vagal, levando o sistema a um estado pró-inflamatório. Tendo em conta a índole biopsicossocial na patologia, já foi observado que o stresse tem a capacidade de alterar a imunidade e de provocar disautonomia ao estimular o sistema simpático e inibir o nervo vago (41). De facto, um HRV (*Heart Rate Variability*) baixo, indicativo de baixa atividade parassimpática (vagal), é observado na DII, para além de estar associado a níveis plasmáticos elevados de TNF- α (5, 47).

A VNS foi inicialmente aprovada pela FDA em 1997 e em 2005 para epilepsia refratária e depressão refratária, respetivamente, devido a melhorias reportadas do bem-estar, humor, pensamento e de outras faculdades cognitivas. Isto é relevante, pois pode constituir um valor terapêutico paralelo à ação anti-inflamatória, tendo em conta o fator psicossocial e a depressão presente na DII (48). Em termos técnicos, consiste em implantar um eletrodo espiral em torno do ramo cervical esquerdo do nervo vago, sendo este lado mais indicado por ter menor influência no ritmo cardíaco (41). Os parâmetros de estimulação ainda não estão bem definidos pois o número de estudos ainda não o permite, pelo que têm uma base empírica. No contexto de epilepsia geralmente o objetivo é atingir uma ativação a nível do SNC, ao estimular os aferentes vagais com energia elétrica de frequências altas (20-30Hz); no entanto, já foi sugerido que frequências mais baixas (5 Hz) podem ser mais adequadas no contexto da DII, uma vez que estas permitem estimular tanto os aferentes como os eferentes, o que permitiria potenciar o efeito anti-inflamatório tendo em conta as vias bidirecionais envolvidas no mecanismo vagal (5).

Apesar do panorama encorajador, a eficácia da VNS ainda não está bem estudada. Num modelo animal DII foi observado o efeito anti-inflamatório da VNS, com redução da perda ponderal, melhoria dos *scores* histológicos e dos parâmetros biológicos inflamatórios. Em humanos, 7 doentes com DC foram estudados num *follow-up* de 6 meses e verificou-se que em 2 dos doentes houve agravamento sintomatológico (possivelmente devido a uma DC mais grave) enquanto nos restantes 5 houve remissão clínica e endoscópica da doença (33) Estudos de maior dimensão serão necessários.

Quais os doentes que mais beneficiariam com a VNS? Não se aconselha a sua utilização em doentes nos quais ocorram recorrências graves e agudas devido ao facto de a VNS ser um tratamento de eficácia lenta, com alterações a nível da neuroplasticidade, pelo que seria mais indicada para DII ligeira a moderada. Seria assim útil para prevenir recorrências no contexto pós-operatório ou também poderia ser usada com terapia farmacológica que cobrisse o tempo de não eficácia da VNS para depois transitar para uma monoterapia com VNS (5). Tendo em conta que geralmente se considera que o nervo vago inerva o trato digestivo até à flexura esplénica (45), pode-se sugerir que a VNS será mais apropriada para a DC e não para a CU, devido ao nervo não abranger o restante cólon descendente e reto.

Perante esta limitação anatómica, ponderou-se a possibilidade de utilização de outra técnica de neuroestimulação, a estimulação das raízes nervosas sacrais (SNS: *Sacral Nerve Stimulation*). Como referido acima, parte do controlo visceral pelo SNA é feito pelos nervos pélvicos (sacrais) parassimpáticos, nomeadamente na região do cólon descendente e reto. Tendo em conta a mais abrangente inervação desta região pelos nervos sacrais em relação ao vago, foi proposto que a SNS poderia ser mais eficaz no tratamento da inflamação neste trecho intestinal (49). Bregeon *et al* (2016) demonstraram em modelo animal a capacidade da SNS de reduzir a permeabilidade da barreira epitelial intestinal, fator patológico já referido. De forma semelhante à VNS, têm sido observadas melhorias dos *scores* sintomatológicos e ações anti-inflamatórias, com aumento de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) e diminuição de citocinas pró-inflamatórias ou marcadores inflamatórios (TNF- α), com alterações no HRV a sugerir aumento da atividade vagal e aumento de neurotransmissores do parassimpático e diminuição dos do simpático. Assim, os mecanismos da SNS parecem ser semelhantes aos da VNS, com aumento da atividade vagal e parassimpática e diminuição da libertação de citocinas inflamatórias (49-51). De facto, um estudo recente comparando as duas metodologias observou igual eficácia de cada uma e das duas em simultâneo, o que sugere que uma via fisiológica comum estará implicada (49). Para além disto, a SNS poderá ter um duplo interesse, visto que é utilizada no tratamento da incontinência fecal, sintoma ocorrente em cerca de 24% dos doentes com DII. Trata-se também de uma intervenção com menor grau de invasão que a VNS (50).

5- SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é uma das patologias funcionais mais frequentes do trato gastrointestinal e define-se, segundo os Critérios de Roma IV pela presença de dor abdominal recorrente durante mais de um dia por semana nos últimos três meses, relacionada com a defecação e associada a alteração na frequência e/ou forma das defecações, com início dos sintomas pelo menos nos seis meses anteriores. Pode ser subclassificada em 4 tipos: SII com predomínio da obstipação, com predomínio da diarreia, mista ou não classificada (52). Como tal, verificam-se alterações dos hábitos intestinais, tendo um grande impacto a nível pessoal, provocando muitas vezes ausência laboral, como a nível dos sistemas de saúde, levando a um grande aporte de consultas médicas, exames complementares, hospitalizações e medicação (11).

Apresenta um grau de inflamação de baixo grau mas não são observáveis lesões no trato digestivo, que mantém a sua integridade. Quanto aos fatores fisiopatológicos o stresse assume um papel importante, sendo capaz de alterar a motilidade gastrointestinal, a permeabilidade intestinal e a imunidade. A disautonomia, com redução da atividade vagal, e aumento da atividade simpática, levando a inflamação, também se observa na SII (5). Um fator particular na SII é a hipersensibilidade visceral, presente em 2/3 dos doentes, o que aumenta a sensibilidade a estímulos (como distensão), não estando ainda esclarecido se por sensibilização central, periférica ou por efeito sinérgico (53).

A abordagem terapêutica é direcionada para responder à sintomatologia do doente, passando pela educação do doente quanto à sua doença e terapia medicamentosa com uso, por exemplo, de laxantes, antidiarreicos, antiespasmódicos ou antidepressivos (11). No entanto, uma considerável parte dos doentes apresenta sintomatologia recalcitrante, pelo que continua a haver esforços na procura de melhores opções terapêuticas (54).

Tendo em conta a fisiopatologia mencionada, será razoável sugerir a possibilidade de utilização da VNS no tratamento da SII, justificando-se esse uso em 3 frentes. Em primeiro lugar, o já discutido efeito anti-inflamatório da VNS no capítulo da DII será de interesse, bem como o efeito de correção da disfunção autonómica. Por outro lado, considerando a hipersensibilidade visceral, seria útil o efeito anti-nociceptivo que se tem verificado em estudos da VNS (ainda que geralmente se considere que a dor seja regulada pelo sistema simpático, e não pelo vago). Finalmente, seria possível também obter um efeito terapêutico duplo, já que 30-50% dos doentes com SII têm depressão e se tem observado um efeito antidepressivo em estudos da VNS em doentes com epilepsia. Estes fundamentos teóricos tornam a VNS uma alternativa aliciante para a SII, mas os estudos são ainda escassos (5).

Em 2008, um estudo piloto demonstrou que a utilização da SNS permitia uma redução dos sintomas em doentes com SII (53). Desde então, para avaliar o seu efeito, têm sido utilizados questionários aprovados, como o GSRS-IBS (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale for Irritable Bowel Syndrome*) para a sintomatologia, composto por 13 itens, e o IBS-IS (*Irritable Bowel Syndrome Impact Scale*) para a qualidade de vida, com 26 itens. O primeiro inclui fatores como a dor, distensão abdominal, obstipação, diarreia e saciedade, enquanto o segundo inclui a fadiga, impacto da doença no quotidiano, alterações no sono, alterações emocionais e na dieta (55, 56).

Tabela 3 - Scores utilizados no estudo do tratamento da Síndrome do intestino Irritável

ESTUDO DO TRATAMENTO DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL	
Scores sintomatológicos	Scores da qualidade de vida
Dor	Fadiga
Distensão abdominal	Impacto da doença no quotidiano
Obstipação	Alterações no sono
Diarreia	Alterações emocionais
Saciedade	Alterações na dieta

Um estudo de 2014 conseguiu reproduzir os resultados do estudo piloto (já referido, de 2008), com significativa redução dos *scores* sintomatológicos (em todas as áreas) e significativa melhoria dos *scores* da qualidade de vida, observando-se que este efeito se manteve no *follow-up* de 1 ano (57). Para avaliar esta eficácia a médio-prazo, estudou-se a eficácia da SNS na SII aos 3 anos, obtendo-se resultados semelhantes, com redução dos *scores* sintomatológicos de 62 para 30 e dos *scores* da qualidade de vida de 135 para 52, com um efeito semelhante em todos os parâmetros (58).

Um estudo avaliou o custo-benefício da SNS para a SII, tendo em conta que é uma técnica com um custo considerável, e concluiu que o benefício superava o custo apenas após 7 anos, o que no entanto será uma perspetiva realista tendo em conta que a maioria dos doentes é jovem e realizará tratamento no longo-prazo (59). No entanto, foi recentemente constatado que a SNS reduz apenas ligeiramente o *score* sintomatológico, já que apenas reduziu significativamente os *scores* relativos à dor e ao número de evacuações no contexto de SII com predomínio de diarreia (que são, ainda assim, os sintomas mais relevantes e problemáticos),

sem efeito relevante nos restantes. Como tal, conclui-se que se deverá considerar ainda a SNS como meramente experimental, pelo menos até serem realizados estudos multicêntricos de maior dimensão. Com efeito, grande parte dos estudos realizados tem incluído um diminuto número de doentes, geralmente na ordem das duas dezenas (54).

O modo como a SNS atua na SII ainda não está esclarecido. Um estudo avaliando a motilidade do intestino delgado em doentes com SII a realizar SNS observou que a velocidade de deslocação de um comprimido magnético no trato digestivo não era alterada significativamente, nem no jejum nem no estado pós-prandial, concluindo-se que a SNS não terá efeitos na motilidade do intestino delgado (60). Foi já colocada a hipótese de a SNS provocar alterações a nível de parâmetros biomecânicos e sensoriais no reto. Neste sentido, um estudo avaliou parâmetros como a área necessária para que a distensão retal provoque um estímulo sensorial (CSA, *Cross Sectional Area*) e a pressão a nível da parede retal. Foi observado que uma redução nestes parâmetros se relacionou com uma redução nos scores sintomatológicos e que a SNS permitia reduzir ambos (1869 mm² para 1545 mm² no CSA e 234 mm Hg para 192 mm Hg na pressão retal), sugerindo utilidade na SII com predomínio da obstipação. Estes resultados permitem inferir que a SNS relaxa a parede retal e a torna mais sensível à distensão, o que ainda é de difícil interpretação dado que parece paradoxal que a SNS provoque uma diminuição da sensibilidade para a dor mas um aumento da sensibilidade para a distensão retal (53).

6- ÍLEO PÓS-OPERATÓRIO

O íleo pós-operatório (IPO) pode ser, de forma geral, definido como um atraso no trânsito gastrointestinal por intervenção cirúrgica, podendo manifestar-se clinicamente por náuseas e vômitos, distensão abdominal, obstipação ou intolerância de dieta oral. Não existe, contudo, um consenso na definição exata, o que gera algumas dificuldades no estudo da entidade. Ocorre em cerca de 5-15% dos doentes após cirurgia abdominal e representa um significativo custo económico, tendo nos Estados Unidos da América um custo anual de 1,5 biliões de dólares, sendo que com uma mera redução de um dia na estadia hospitalar diminuiria o custo para 1/3 deste valor (61).

Os processos fisiopatológicos não são claramente conhecidos, levando a que a abordagem terapêutica seja algo tentativa. Tratamentos por inibição de inflamação (AINES, anti-inflamatórios não esteróides), inibição neural (anti-adrenérgicos) e estimulação da motilidade gastrointestinal (metoclopramida) já foram considerados. Estas abordagens tentam contrariar possíveis mecanismos fisiopatológicos que se pensa estarem envolvidos, como por exemplo um aumento da atividade simpática (que tem efeito inibitório no trânsito) e processos inflamatórios. Também já foi proposto que a utilização de opioides para controlo da dor pode contribuir para a patologia por provocar uma diminuição da motilidade (33).

Tendo em conta este quadro fisiopatológico, a estimulação do nervo vago (VNS) é uma opção a considerar. De facto, como descrito anteriormente no capítulo da DII, este nervo tem ações inflamatórias, em particular ao reduzir indiretamente na libertação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α pelos macrófagos (via CAP). Já foi possível prevenir o IPO em ratos ao ativar o nervo vago e reduzir o IPO em humanos através da mastigação de pastilha elástica (que ativa o vago) (5).

Em 2005 havia já sido demonstrada a capacidade de a VNS, na sua forma mais tradicional (cervical), prevenir o IPO em modelo animal, com melhoria do trânsito gastrointestinal e redução da inflamação intestinal (62).

No entanto, em termos práticos, a sua utilização em cirurgias abdominais obrigaria a uma intervenção adicional a nível cervical em doentes muitas vezes já com um processo inflamatório subjacente. Como tal, para estas circunstâncias tem sido sugerida uma abordagem semelhante a nível dos ramos abdominais do nervo vago, facilmente acessíveis numa cirurgia abdominal. Devido ao facto de no seu trajeto abdominal pós hiato-esofágico o nervo vago não possuir ramos para o coração (45), pode-se teorizar que a VNS abdominal poderia ter o efeito anti-inflamatório evitando os possíveis efeitos adversos cardíacos.

Neste sentido, um estudo recente destinado a avaliar a VNS abdominal observou efeitos semelhantes à VNS cervical no modelo animal, com redução da inflamação intestinal (e dos níveis de TNF- α) e com melhoria do trânsito gastrointestinal. Verificou-se também que a VNS cervical mas não a abdominal provocava redução da frequência cardíaca em suínos. Em humanos, em contexto pré e pós-operatório, simulou-se a inflamação observada no IPO em amostras sanguíneas através da administração de uma endotoxina. Observou-se que nos doentes que realizaram VNS houve uma significativa inibição da produção de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-8, mas sem efeito em TNF- α), ao contrário do grupo que não foi intervencionado com VNS. Pode-se assim sugerir que no IPO a VNS poderá ter melhor aplicabilidade pelos ramos vagais abdominais e no peri-operatório (63). Poucos estudos têm estudado a VNS no contexto do IPO, mas a evidência que existe é encorajadora.

Também a electroacupunctura (EA) e a TENS (*Transcutaneous Electric Nerve Stimulation*), variantes de neuroestimulação da acupunctura, têm sido estudadas no contexto do IPO. Efeitos como redução do tempo para primeira flatulência ou defecação, redução da permanência hospitalar, redução da dor pós-operatória e do tempo para recuperação dos ruídos abdominais e primeira alimentação oral, têm sido reportados (61, 64). No entanto, grande parte dos estudos apresenta debilidades a nível da metodologia, do viés e da padronização de parâmetros, entre outros, o que dificulta a interpretação, para além da possibilidade de efeitos placebo, pelo que os seus resultados ainda não estão ainda claramente demonstrados. Por exemplo, poucos estudos têm usado *endpoints* validados, como a tolerância a dieta oral, como também não está demonstrado que a flatulência esteja associada a recuperação do trânsito gastrointestinal (61).

Intrinsecamente, o IPO é uma entidade difícil de estudar, dada a inexistência de consenso na definição e do que é considerado um intervalo de tempo normal de recuperação do trânsito gastrointestinal, para além de o risco de IPO variar conforme o tipo de cirurgia (65). Ainda assim, a teoria mais aceite é que a EA/TENS funcionam ativando o nervo vago (3, 64). Outra via terapêutica a não descartar será também o efeito analgésico que estas intervenções aparentam ter, já que se forem eficazes nesta área podem permitir reduzir o uso de opioides, evitando o seu efeito retardante no trato gastrointestinal (61).

7- OBSTIPAÇÃO

A obstipação pode ser definida como defecação infrequente, difícil ou insatisfatória (66), e ter sintomatologia acompanhante como um aumento do esforço defecatório, sensação de evacuação incompleta, alteração da consistência das fezes, entre outros. Pode ter causas secundárias (alterações metabólicas, medicamentos, doenças neurológicas) ou pode ser de etiologia primária se ocorrer por desregulação neuromuscular dos componentes colônicos e anorretais bem como das vias neuronais que controlam estes componentes (11).

A primeira abordagem terapêutica consiste em modificações comportamentais e da dieta com tratamento farmacológico, geralmente com laxantes, e em casos recalcitrantes será necessária maior investigação do processo fisiopatológico subjacente para posterior escolha de outra modalidade terapêutica, havendo várias opções com diferentes implicações a nível de invasão, morbidade e custo-eficácia.(67)

Havendo a necessidade de recorrer a cirurgia em casos mais graves, o interesse pela neuroestimulação como terapia menos invasiva e com menos morbidade desde cedo foi despoletado, especialmente considerando a sua utilidade noutras áreas. Uma das metodologias mais usadas em áreas como as incontinências urinária e fecal é a SNS, que apresentou interesse pelo seu uso na incontinência fecal e por estudos terem reportado o seu efeito procinético, com potencial para aumentar a contractilidade anterógrada e reduzir a retrógrada, bem como aceleração do trânsito intestinal(68).

A compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos não tem sido fácil, dado que se obtêm observações algo paradoxais, com este efeito excitatório para a obstipação mas com efeitos inibitórios em doentes com incontinência fecal.(4) O volume de estudos a avaliar a utilidade da SNS para a obstipação tem sido consideravelmente inferior ao da incontinência fecal, e alguma heterogeneidade de metodologias confunde em certa medida os resultados. Para além disto, apresenta maiores efeitos adversos que na Incontinência Fecal (IF) (69). De forma decepcionante, um estudo reportou uma eficácia de 5-31% e uma percentagem de 71-87% dos doentes a escolher remover o dispositivo após 5 anos de *follow-up*. Em geral, os resultados têm levado a que se questione a utilidade da SNS para a obstipação.(70)

Uma modificação desta técnica usada na Urologia, a SARS (*Sacral Anterior Root Stimulation*), consiste em realizar uma incisão nas raízes sacrais dorsais e colocar os elétrodos nas raízes ventrais, tendo já sido demonstrados efeitos benéficos (como aumento da frequência defecatória) para a obstipação no contexto de lesão da medula espinal, mas os estudos são escassos.(33)

A utilização de estimulação elétrica em pontos de acupuntura é uma opção no contexto da obstipação, podendo ser administrada de forma percutânea (EA) ou transcutânea (TEA: *Transcutaneous Electroacupuncture*). Efeitos benéficos já foram reportados como aceleração do trânsito intestinal, aumento da frequência defecatória e melhoria sintomatológica, com uma eficácia superior à terapia medicamentosa. Achados como aumento da atividade parassimpática e inibição da atividade simpática e modulação de neurotransmissores como a serotonina são encontrados (71). Um mecanismo proposto consiste na modulação da transmissão nervosa aferente ao núcleo solitário, com conseqüente incremento no estímulo vagal eferente para o trato gastrointestinal e resultante efeito procinético (3). No geral, a EA e a TEA podem constituir uma alternativa aliciente para a obstipação, especialmente se combinada com outro tratamento.(71)

Outra opção que tem sido estudada é a estimulação por corrente interferencial (IFC: *Interferential Current*), que consiste em aplicar duas correntes diferentes de frequências ligeiramente diferentes para que se cruzem. As frequências usadas são da ordem dos 1000-10000 Hz e a estimulação pode ser efetuada de forma transcutânea (elétrodos do mesmo lado) ou transabdominal (elétrodos anteriores e posteriores).(71) A teoria subjacente explica que ao fazer isto ocorre um campo elétrico amplificado na interseção das 2 correntes, estimulando nervos. Isto teria a vantagem de, de uma forma não invasiva, ser possível estimular regiões mais profundas pela penetração da corrente. Uma revisão recente analisou os efeitos da aplicação transcutânea (TIENS: *Transcutaneous Interferential Electric Nerve Stimulation*) na obstipação em 15 estudos, sendo que em todos se verificou melhoria sintomática. Estes dados mostram alguma potencialidade da técnica para o contexto de obstipação, mas na grande maioria dos estudos as amostras eram pequenas, para além de alguns se focarem no estudo em crianças, pelo que novos estudos são necessários para investigar a utilidade terapêutica desta técnica (72).

8- INCONTINÊNCIA FECAL

A incontinência fecal pode ser definida como a passagem involuntária de gases ou fezes há pelo menos 1 mês num indivíduo com pelo menos 4 anos de idade e que tinha previamente controlo da continência. Trata-se de uma condição extremamente debilitante e que pode causar significativa queda de autoestima e da qualidade de vida do doente.(73)

A continência fecal está dependente das interações entre a musculatura do pavimento pélvico com o complexo esfinteriano anal, do conteúdo e consistência das fezes, do trânsito intestinal, e do controlo nervoso central e periférico. Qualquer alteração neste parâmetros pode provocar incontinência fecal, sendo o mais frequente que mais do que um esteja comprometido.(74)

Inicialmente, a terapêutica conservadora consiste em modificações da dieta (com aumento da ingestão de fibra) ou medicação com anti-diarreicos ou agentes modificadores da consistência das fezes. Gradualmente, conforme a resposta do doente, pode ser necessária a utilização de outras modalidades, havendo uma grande variedade de opções terapêuticas. Em casos resistentes pode ser necessário recorrer intervenções cirúrgicas, entre as quais estão incluídas técnicas de neuroestimulação (69).

Uma delas, a SNS, já é considerada uma opção de primeira linha nessas situações. Consiste na aplicação de corrente elétrica nas raízes nervosas sacrais (S2-S4), considerando que estas contêm fibras somáticas do nervo podendo, fibras sensoriais aferentes do esfíncter anal e fibras do SNA (75). A raiz mais usada é a S3 (estudos mostram ser a mais eficaz a estimular a musculatura perineal e esfinteriana), e a estimulação mais frequentemente é feita de forma unilateral e contínua. No entanto, será de salientar que estes parâmetros talvez não devam ser considerados inalteráveis, considerando que a raiz S2 tem uma maior contribuição para a atividade do nervo podendo que a raiz S3 (35.5% vs 60.5%), que em vários doentes a inervação esfinteriana e do nervo podendo pode ser assimétrica (pelo que estimulação bilateral seria mais eficaz nestes doentes) e que uma estimulação contínua implica maiores custos devido ao superior consumo de energia (76). Foi estabelecido um padrão, com uma frequência de 14Hz e um pulso de 210 µs. Poucas alternativas a este padrão foram pesquisadas, mas já foi encontrado um efeito benéfico ao utilizar-se uma frequência de 31Hz em doentes que tinham perdido resposta a 14Hz.(33)

O procedimento inclui uma fase teste de cerca de 3 semanas em que a estimulação é feita de forma extracorpórea, e em que o doente mantém um diário sintomatológico para que, se houver redução de pelo menos 50% dos episódios de IF, se aprove a implantação cirúrgica de um neuroestimulador permanente.(74) De referir a vantagem da técnica TPNE (*Temporary*

Percutaneous Nerve Evaluation), usada antes da cirurgia, que permite uma avaliação objetiva da eficácia a esperar da SNS no doente (33).

Apesar da já esclarecida utilidade clínica da SNS, os mecanismos subjacentes não são plenamente conhecidos. De uma forma geral, o objetivo será que a SNS estimule as fibras somáticas aferentes do nervo pudendo, com normalização da motilidade colónica (daí o possível uso na obstipação) e da função esfinteriana.(74) A hipótese inicial de que a SNS tinha principalmente um efeito motor periférico a nível esfinteriano não é suportada pela evidência científica mais recente, que tem demonstrado efeitos fora do âmbito anorretal e ativação de vias aferentes aquando da estimulação por SNS. Considera-se que o mecanismo é complexo e multifactorial com um efeito central envolvendo vias de controlo cortico-anais e centros defecatórios no tronco cerebral e medula espinal explicar os efeitos paradoxais para a IF e obstipação, já que assume um efeito modulador de uma fisiopatologia comum em vez de um simples efeito excitatório ou inibitório. Sugere-se então que a SNS provoca inibição dos centros defecatórios ao nível do tronco cerebral, com redução do reflexo inibidor deste sobre o complexo esfinteriano através do núcleo de Onuf (75). Este núcleo, localizado nos cornos anteriores da medula espinal na região sacral, está envolvido na manutenção da continência fecal, e dele partem fibras motoras que inervam o esfíncter anal externo (como o nervo pudendo), fazendo assim a comunicação com os centros defecatórios superiores (77).

Em termos de eficácia, o estudo de referência para a aprovação da SNS pela FDA foi publicado em 2010 e abrangeu 133 doentes, com mais de 80% obtendo um mínimo de 50% de redução de episódios, 40% completa continência fecal e uma diminuição dos episódios de 9 para 2 por semana (78). Resultados positivos semelhantes já foram obtidos em outros estudos, e uma eficácia de 50-70% já foi sugerida.(33) O efeito benéfico também pode ser obtido em doentes com defeitos no esfíncter anal (79).

Apesar de ter menor morbidade que outras modalidades cirúrgicas, a SNS não deixa de ter efeitos adversos que não deverão ser ignorados, para além de o custo ser também uma desvantagem. Como tal, uma outra técnica de neuroestimulação, a PTNS (*Posterior Tibial Nerve Stimulation*), tem sido proposta como segunda linha ou até opção alternativa. Consiste na aplicação do estímulo elétrico no nervo tibial posterior, que contém fibras nervosas de L4-S3 pelo que tem sido sugerido que com a sua estimulação seja possível modular indiretamente os nervos sacrais, num mecanismo semelhante à SNS.(80) O procedimento envolve um período de sessões intenso seguido de tratamentos complementares mensais.(76) Pode ser administrado de forma percutânea ou transcutânea, sendo que esta última tem a vantagem de poder ser usada no domicílio, aumentando a frequência do tratamento e a sua conveniência.

Numa revisão sistemática recente inferiu-se que a PTNS será um tratamento eficaz para a IF, com todos os estudos incluídos a reportarem melhoria no número de episódios de IF, com um padrão ideal de estimulação de frequência 10-20 Hz e com um pulso de 200 μ s em sessões semanais de 30-60 minutos. Apesar disto, nesta mesma revisão, na maioria dos estudos incluídos as melhorias observadas não puderam ser consideradas estatisticamente significativas, pelo que os resultados foram algo discordantes.(81)

Noutra revisão e meta-análise confirmou-se que a PTNS tem a capacidade de reduzir significativamente a frequência de episódios de incontinência mas observou-se uma ineficácia para alterar o *score* de IF e para provocar alterações manométricas no complexo esfíncteriano, concluindo-se que a PTNS por si não será eficaz para a IF.(82) Ao contrário da SNS, os resultados relativos à eficácia da PTNS têm sido mais inconclusivos, com menos estudos de qualidade a demonstrar o efeito benéfico comprovado. Recentemente, uma comparação dos dois tratamentos concluiu que a SNS apresenta uma eficácia significativamente superior à da PTNS. (83)

CONCLUSÃO

VANTAGENS

A utilização da neuromodulação bioelétrica como terapêutica nas doenças gastrointestinais funcionais apresenta algumas vantagens relativamente a outras modalidades. O facto de se servir da maquinaria própria do corpo numa tentativa de potenciar determinadas funções fisiológicas é uma delas. Permite atuar a diferentes níveis, como na motilidade, no tónus de musculatura lisa, na condução nervosa, no sistema hormonal e na inflamação. Trata-se de uma característica que permite que esta terapia seja proposta, pelo menos no plano teórico, num amplo leque de patologias.

Em termos metodológicos, a neuromodulação bioelétrica revela-se extremamente plurivalente, podendo variar nos diferentes parâmetros de estimulação, no local onde a estimulação é aplicada (o que implica diferentes estruturas ou órgãos) e no modo como a corrente é aplicada. Toda esta variação de escolhas pode permitir obter diferentes efeitos conforme desejado.

Outra vantagem é o facto de ser um tratamento que geralmente apresenta menos efeitos adversos que outras opções terapêuticas nas doenças gastrointestinais funcionais. Para além disto, os efeitos têm um cariz reversível. A neuromodulação bioelétrica, sendo considerada uma modalidade terapêutica cirúrgica, tem também os riscos associados a um procedimento cirúrgico, mas o grau de invasão e alteração anatómica é inferior.

NÍVEIS DE APLICAÇÃO TERAPÊUTICA

A possibilidade de utilização da neuromodulação bioelétrica como modalidade terapêutica não é idêntica para todas as doenças gastrointestinais funcionais (Tabela 4). De facto, enquanto que em algumas entidades a inclusão desta modalidade de tratamento é já uma realidade, noutras este feito está ainda longe de ser atingido.

A utilização de dispositivos de neuromodulação bioelétrica no tratamento da gastroparesia e da incontinência fecal já foi aprovada nos EUA. Na gastroparesia, frequentemente observam-se casos de doença recalcitrante, que não responde a tratamento, ficando o doente sem opção terapêutica para combater os seus sintomas. Na incontinência fecal, existiu desde cedo interesse por técnicas de neuromodulação bioelétrica pois estas já tinham provas dadas no contexto da incontinência urinária, que por vezes se associa à fecal. Estes fatores podem ter ajudado a uma aceleração na investigação da neuromodulação bioelétrica nestas patologias. Mais recentemente, a utilização desta modalidade terapêutica no contexto da DRGE parece ser promissora e estar próxima. No entanto, na obstipação, os resultados têm sido decepcionantes. Métodos de estimulação menos invasivos, como a PTNS, podem ser considerados num contexto de tratamento adjuvante. Nas patologias de cariz inflamatório, uma maior quantidade de estudos têm de ser realizados para se poder avaliar a utilidade de técnicas com potencialidades anti-inflamatórias como a VNS.

Tabela 4- Neuromodulação para o aparelho digestivo

DOENÇA	TÉCNICA DE NEUROMODULAÇÃO	MECANISMOS	EFEITOS
Doença do refluxo gastroesofágico	Estimulação do esfíncter esofágico inferior (LESS)	Aumento da pressão de repouso do esfíncter esofágico inferior	Diminuição do refluxo gastroesofágico
Gastroparesia	Pacing	Modulação do ritmo das slow waves	Normalização de arritmias Aumento do esvaziamento gástrico
Doença Inflamatória Intestinal	Estimulação do nervo vago (VNS)	Modulação vagal	Anti-inflamatório
	Estimulação das raízes nervosas sacrais (SNS)	Modulação dos nervos sacrais Estimulação vagal	Anti-inflamatório
Síndrome do intestino irritável	Estimulação do nervo vago (VNS)	Modulação vagal	Anti-inflamatório (com correção da disfunção autonómica) Anti-nociceptivo/ /Analgésico Anti-depressivo
	Estimulação das raízes nervosas sacrais (SNS)	Alteração de parâmetros biomecânicos e sensoriais no reto	Redução do número de evacuações Anti-nociceptivo / /Analgésico
Íleo pós-operatório	Estimulação do nervo vago (VNS)	Modulação vagal	Anti-inflamatório Procinético
Obstipação	Estimulação das raízes nervosas sacrais (SNS)	Modulação dos nervos sacrais	Aumento do número de evacuações
Incontinência fecal	Estimulação das raízes nervosas sacrais (SNS)	Modulação dos nervos sacrais, com efeitos a nível do SNC	Redução do número de episódios de incontinência fecal
	Estimulação do nervo tibial posterior (PTNS)	Modulação indireta dos nervos sacrais	Redução do número de episódios de incontinência fecal

LESS: Lower Esophageal Sphincter Stimulation; **PTNS:** Posterior Tibial Nerve Stimulation; **SNS:** Sacral Nerve Stimulation; **VNS:** Vagus Nerve Stimulation

ASPETOS QUE PODEM SER MELHORADOS

Vários aspetos relativos à neuromodulação bioelétrica devem ser melhorados, o que é compreensível tratando-se de uma opção terapêutica relativamente recente e cujas aplicações se estão gradualmente a descobrir, e também pelo facto de nos seus mecanismos estarem implicados processos fisiopatológicos complexos e com considerável quantidade de incógnitas.

Primeiramente, será importante promover o estabelecimento de definições claras no contexto das patologias funcionais. A própria definição de cada doença pode ser diferente de estudo para estudo, o que torna o ambiente em que as técnicas foram estudadas diferente. Identificar um maior número de indicadores objetivos de melhoria de doença, bem como de biomarcadores de doença, permitirá uma melhor avaliação dos efeitos da terapêutica, ao invés de apenas reportar melhorias de *scores* sintomatológicos que podem estar sujeitos a efeitos placebo. Para este efeito, mais estudos com foco nos processos fisiopatológicos e mapeamento das vias neurológicas, hormonais e mecânicas, com identificação de órgãos e estruturas alvo, são necessários. Com um melhor conhecimento do que define cada doença em concreto será possível um maior critério na seleção dos doentes que estarão mais aptos a ser submetidos a neuromodulação.

Um investimento no avanço do desenvolvimento tecnológico dos dispositivos de estimulação elétrica é também importante. A utilização de correntes com pulsos longos já demonstrou utilidade em animais, particularmente pela sua capacidade de modular a *slow wave* que caracteriza a condução elétrica gastrointestinal, sendo portanto de interesse pois permitiria atuar ao nível do *pacemaker* gastrointestinal e conseqüentemente da motilidade destes órgãos. Para tal, terão de ser desenvolvidos novos dispositivos cujas baterias sejam capazes de sustentar as necessidades elétricas deste tipo de corrente elétrica.

Melhorias nas metodologias usadas nos estudos são também prementes para uma comparação mais fidedigna dos resultados observados. Entre estudos é possível verificar discrepâncias nos parâmetros utilizados, pelo que uma maior padronização destes é importante para que se conheça efetivamente os efeitos de cada tipo de estimulação e se possa usar esse conhecimento para selecionar os parâmetros mais adequados para os efeitos terapêuticos pretendidos.

Deve ser motivada a realização de estudos clínicos de maior qualidade, que permitam retirar conclusões com maior grau de evidência. Para tal, dever-se-á dar prioridade a estudos com amostras de maior dimensão, realizados com a participação de vários centros de investigação e com uma escolha de parâmetros de estimulação bem definida, assim como uma indicação clara do tipo de doentes a ser estudados. Deve-se também tentar definir o que se

considera como sucesso terapêutico para facilitar e uniformizar os estudos no que concerne a avaliação de taxas de eficácia. Para além disto, devem ser empregados métodos que possibilitem uma limitação da ocorrência de efeitos placebo nos estudos, como a realização de estudos duplamente cegos, o que não é fácil neste contexto devido ao facto de os investigadores terem de participar em aspetos técnicos como a decisão dos parâmetros de estimulação e da aplicação do estímulo em geral a utilizar, para além de muitas das vezes os doentes serem capazes de sentir a estimulação.

VISÃO GERAL

A neuromodulação bioelétrica constitui uma opção terapêutica com um potencial de utilidade grande na área da Gastroenterologia, particularmente nas doenças funcionais. Tem características que lhe são únicas quando comparada com outras modalidades de tratamento, permitindo uma intervenção em processos biológicos em que anteriormente o era muito difícil fazer. Para além disso, a sua versatilidade faz com que possa ser aplicada em diferentes níveis na abordagem terapêutica.

Avanços têm sido alcançados no estudo destas técnicas, sendo já possível oferecer este tratamento, em certos países, a doentes que sofrem uma marcada diminuição na sua qualidade de vida pela ausência de tratamentos satisfatórios na sua doença ou caso específico. No entanto, é necessário um maior conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos das doenças funcionais é necessário, assim como uma identificação mais precisa dos mecanismos pelos quais a neuromodulação bioelétrica exerce o seu efeito terapêutico, de forma a melhor selecionar o tipo de doentes ideais para o tratamento, bem como uma otimização da eficácia.

Nem sempre tem sido fácil avaliar esta eficácia, em parte devido a uma falta de critérios globais estabelecidos de definição das doenças, de marcadores objetivos de doença e de efeito terapêutico e das metodologias usadas nos estudos. Como tal, será importante alcançar uma maior uniformização dos parâmetros usados nos estudos, assim como um conhecimento mais aprofundado dos processos fisiopatológicos implicados nas doenças em estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ginn C, Patel B, Walker R. Existing and emerging applications for the neuromodulation of nerve activity through targeted delivery of electric stimuli. *Int J Neurosci*. 2019;129(10):1013-23.
2. Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(4):613-31.
3. Chen JDZ, Ni M, Yin J. Electroacupuncture treatments for gut motility disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(7):e13393.
4. Chen JD, Yin J, Wei W. Electrical therapies for gastrointestinal motility disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(5):407-18.
5. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus Nerve Stimulation at the Interface of Brain-Gut Interactions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(8).
6. Horn CC, Ardell JL, Fisher LE. Electroceutical Targeting of the Autonomic Nervous System. *Physiology (Bethesda)*. 2019;34(2):150-62.
7. Miller L, Farajidavar A, Vegesna A. Use of Bioelectronics in the Gastrointestinal Tract. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(9).
8. Doucet BM, Lam A, Griffin L. Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function. *Yale J Biol Med*. 2012;85(2):201-15.
9. Lin Z, Chen JDZ. Developments in Gastrointestinal Electrical Stimulation. *Crit Rev Biomed Eng*. 2017;45(1-6):263-301.
10. Kethman W, Hawn M. New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(9):1544-52.
11. Matos L, Figueiredo PN. *Gastrenterologia fundamental*. Lisboa: Lidel; 2013.
12. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Cipher DJ, et al. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA*. 2016;315(19):2104-12.
13. Shibli F, Kitayama Y, Fass R. Novel Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4):16.
14. Azagury D, Morton J. Surgical Anti-Reflux Options Beyond Fundoplication. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(7):35.
15. Bonavina L, Attwood S. Laparoscopic alternatives to fundoplication for gastroesophageal reflux: the role of magnetic augmentation and electrical stimulation of the lower esophageal sphincter. *Dis Esophagus*. 2016;29(8):996-1001.
16. Hoppo T, Rodríguez L, Soffer E, Crowell MD, Jobe BA. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for treatment of proximal GERD. *Surg Endosc*. 2014;28(12):3293-301.
17. Rodríguez L, Rodriguez P, Gómez B, Ayala JC, Oxenberg D, Perez-Castilla A, et al. Two-year results of intermittent electrical stimulation of the lower esophageal sphincter treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgery*. 2015;157(3):556-67.
18. Rodríguez L, Rodriguez PA, Gómez B, Netto MG, Crowell MD, Soffer E. Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in treating GERD: long-term 3-year results. *Surg Endosc*. 2016;30(7):2666-72.
19. Kappelle WF, Bredenoord AJ, Conchillo JM, Ruurda JP, Bouvy ND, van Berge Henegouwen MI, et al. Electrical stimulation therapy of the lower oesophageal sphincter for refractory gastro-oesophageal reflux disease - interim results of an international multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):614-25.
20. Borbély Y, Bouvy N, Schulz HG, Rodriguez LA, Ortiz C, Nieponice A. Electrical stimulation of the lower esophageal sphincter to address gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(5):611-5.
21. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019;68(12):2238-50.

22. Wadhwa V, Mehta D, Jobanputra Y, Lopez R, Thota PN, Sanaka MR. Healthcare utilization and costs associated with gastroparesis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(24):4428-36.
23. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kiernan B, McCallum RW. Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2398-404.
24. Hasler WL, Wilson LA, Parkman HP, Koch KL, Abell TL, Nguyen L, et al. Factors related to abdominal pain in gastroparesis: contrast to patients with predominant nausea and vomiting. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):427-38, e300-1.
25. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):41.
26. Sullivan A, Temperley L, Ruban A. Pathophysiology, Aetiology and Treatment of Gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(6):1615-31.
27. Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. Diabetic Gastroparesis. *Endocr Rev.* 2019;40(5):1318-52.
28. Pontikos A, Jayakumar P, Rios Perez C, Barker H, Hughes M, Yang X, et al. Gastric Electrical Stimulation Has an Effect on Gastric Interstitial cells of Cajal (ICC) That is Associated With Mast Cells. *Cureus.* 2020;12(11):e11458.
29. Bekkelund M, Sangnes DA, Gunnar Hatlebakk J, Aabakken L. Pathophysiology of idiopathic gastroparesis and implications for therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(1):8-17.
30. Adams D, Stocker A, Lancaster W, Abell T. The Surgeon's Role in Gastric Electrical Stimulation Therapy for Gastroparesis. *J Gastrointest Surg.* 2020.
31. Onyimba FU, Clarke JO. Helping Patients with Gastroparesis. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):71-87.
32. Navas CM, Patel NK, Lacy BE. Gastroparesis: Medical and Therapeutic Advances. *Dig Dis Sci.* 2017;62(9):2231-40.
33. Payne SC, Furness JB, Stebbing MJ. Bioelectric neuromodulation for gastrointestinal disorders: effectiveness and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(2):89-105.
34. Abell TL, Kedar A, Stocker A, Beatty K, McElmurray L, Hughes M, et al. Gastroparesis syndromes: Response to electrical stimulation. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(3):e13534.
35. Shine A, Abell TL. Role of Gastric Electrical Stimulation in the Treatment of Gastroparesis. *Gastrointestinal Disorders.* 2020;2(1):12-26.
36. Zoll B, Jehangir A, Malik Z, Edwards MA, Petrov RV, Parkman HP. Gastric Electric Stimulation for Refractory Gastroparesis. *J Clin Outcomes Manag.* 2019;26(1):27-38.
37. Richmond B, Chong B, Modak A, Emmett M, Knackstedt K, Dyer B, et al. Gastric electrical stimulation for refractory gastroparesis: predictors of response and redefining a successful outcome. *Am Surg.* 2015;81(5):467-71.
38. Levinthal DJ, Bielefeldt K. Systematic review and meta-analysis: Gastric electrical stimulation for gastroparesis. *Auton Neurosci.* 2017;202:45-55.
39. Marowski S, Xu Y, Greenberg JA, Funk LM, Lidor AO, Shada AL. Both gastric electrical stimulation and pyloric surgery offer long-term symptom improvement in patients with gastroparesis. *Surg Endosc.* 2020.
40. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care.* 2017;44(4):673-92.
41. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *J Intern Med.* 2017;282(1):46-63.
42. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144(1):36-49.
43. Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci.* 2000;85(1-3):1-17.
44. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U, Rude J, Ross LM, Lamperti ED, et al. *Thieme atlas of anatomy : head and neuroanatomy.* Stuttgart; New York: Thieme; 2010.
45. Standring S, Gray H. *Anatomy. Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 2015.

46. Hvas CL, Bendix M, Dige A, Dahlerup JF, Agnholt J. Current, experimental, and future treatments in inflammatory bowel disease: a clinical review. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018;40(6):446-60.
47. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Vagal tone: effects on sensitivity, motility, and inflammation. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(4):455-62.
48. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol*. 2016;594(20):5781-90.
49. Guo J, Jin H, Shi Z, Yin J, Pasricha T, Chen JDZ. Sacral nerve stimulation improves colonic inflammation mediated by autonomic-inflammatory cytokine mechanism in rats. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(10):e13676.
50. Cheng J, Shen H, Chowdhury R, Abdi T, Selaru F, Chen JDZ. Potential of Electrical Neuromodulation for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(8):1119-30.
51. Pasricha TS, Zhang H, Zhang N, Chen JDZ. Sacral nerve stimulation prompts vagally-mediated amelioration of rodent colitis. *Physiol Rep*. 2020;8(1):e14294.
52. Hellström PM, Benno P. The Rome IV: Irritable bowel syndrome - A functional disorder. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019;40-41:101634.
53. Fassov J, Brock C, Lundby L, Drewes AM, Gregersen H, Buntzen S, et al. Sacral nerve stimulation changes rectal sensitivity and biomechanical properties in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1597-604.
54. Fassov J, Lundby L, Laurberg S, Krogh K. Sacral nerve modulation for irritable bowel syndrome: A randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(6):e13570.
55. Longstreth GF, Bolus R, Naliboff B, Chang L, Kulich KR, Carlsson J, et al. Impact of irritable bowel syndrome on patients' lives: development and psychometric documentation of a disease-specific measure for use in clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(4):411-20.
56. Wiklund IK, Fullerton S, Hawkey CJ, Jones RH, Longstreth GF, Mayer EA, et al. An irritable bowel syndrome-specific symptom questionnaire: development and validation. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38(9):947-54.
57. Fassov JL, Lundby L, Laurberg S, Buntzen S, Krogh K. A randomized, controlled, crossover study of sacral nerve stimulation for irritable bowel syndrome. *Ann Surg*. 2014;260(1):31-6.
58. Fassov J, Lundby L, Laurberg S, Buntzen S, Krogh K. Three-year follow-up of sacral nerve stimulation for patients with diarrhoea-predominant and mixed irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis*. 2017;19(2):188-93.
59. Tipsmark LS, Fassov J, Lundby L, Laurberg S, Ehlers L, Krogh K. Cost-effectiveness analysis of sacral nerve stimulation as treatment for severe irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis*. 2016;18(1):O30-6.
60. Fassov J, Lundby L, Worsøe J, Buntzen S, Laurberg S, Krogh K. A randomised, controlled study of small intestinal motility in patients treated with sacral nerve stimulation for irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:111.
61. Penfold JA, Wells CI, Du P, Bissett IP, O'Grady G. Electrical Stimulation and Recovery of Gastrointestinal Function Following Surgery: A Systematic Review. *Neuromodulation*. 2019;22(6):669-79.
62. de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, van Westerloo DJ, Bennink RJ, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol*. 2005;6(8):844-51.
63. Stakenborg N, Wolthuis AM, Gomez-Pinilla PJ, Farro G, Di Giovangiulio M, Bosmans G, et al. Abdominal vagus nerve stimulation as a new therapeutic approach to prevent postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(9).
64. Chen KB, Huang Y, Jin XL, Chen GF. Electroacupuncture or transcutaneous electroacupuncture for postoperative ileus after abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;70:93-101.
65. Iuamoto LR, Meyer A. A commentary on: "Electroacupuncture or transcutaneous electroacupuncture for postoperative ileus after abdominal surgery" - Where is the evidence of

- who could benefit? (*Int J Surg* 2019 Sep 5;70:93-101. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.08.034. [Epub ahead of print]). *Int J Surg*. 2019;71:80-1.
66. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, Chiarioni G, Ducrotté P, Gourcerol G, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13762.
 67. Sharma A, Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:59-74.
 68. Pilkington SA, Emmett C, Knowles CH, Mason J, Yiannakou Y, group NCw, et al. Surgery for constipation: systematic review and practice recommendations: Results V: Sacral Nerve Stimulation. *Colorectal Dis*. 2017;19 Suppl 3:92-100.
 69. Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, Ramsanahie A, Knowles CH. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8):CD004464.
 70. Falletto E, Brown S, Gagliardi G. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Tech Coloproctol*. 2018;22(2):125-7.
 71. Southwell BR. Electro-Neuromodulation for Colonic Disorders-Review of Meta-Analyses, Systematic Reviews, and RCTs. *Neuromodulation*. 2020;23(8):1061-81.
 72. Moore JS, Gibson PR, Burgell RE. Neuromodulation via Interferential Electrical Stimulation as a Novel Therapy in Gastrointestinal Motility Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(1):19-29.
 73. Paquette IM, Varma MG, Kaiser AM, Steele SR, Rafferty JF. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guideline for the Treatment of Fecal Incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(7):623-36.
 74. Brown HW, Dyer KY, Rogers RG. Management of Fecal Incontinence. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):811-22.
 75. Carrington EV, Evers J, Grossi U, Dinning PG, Scott SM, O'Connell PR, et al. A systematic review of sacral nerve stimulation mechanisms in the treatment of fecal incontinence and constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(9):1222-37.
 76. Devane LA, Evers J, Jones JF, Ronan O'Connell P. A review of sacral nerve stimulation parameters used in the treatment of faecal incontinence. *Surgeon*. 2015;13(3):156-62.
 77. Callaghan B, Furness JB, Pustovit RV. Neural pathways for colorectal control, relevance to spinal cord injury and treatment: a narrative review. *Spinal Cord*. 2018;56(3):199-205.
 78. Wexner SD, Collier JA, Devroede G, Hull T, McCallum R, Chan M, et al. Sacral nerve stimulation for fecal incontinence: results of a 120-patient prospective multicenter study. *Ann Surg*. 2010;251(3):441-9.
 79. Johnson BL, Abodeely A, Ferguson MA, Davis BR, Rafferty JF, Paquette IM. Is sacral neuromodulation here to stay? Clinical outcomes of a new treatment for fecal incontinence. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(1):15-9; discussion 9-20.
 80. Dedemadi G, Takano S. Efficacy of Bilateral Transcutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation for Fecal Incontinence. *Perm J*. 2018;22:17-231.
 81. Arroyo Fernández R, Avendaño Coy J, Ando Lafuente S, Martín Correa MT, Ferri Morales A. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of fecal incontinence: a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(9):577-88.
 82. Sarveazad A, Babahajian A, Amini N, Shamseddin J, Yousefifard M. Posterior Tibial Nerve Stimulation in Fecal Incontinence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Basic Clin Neurosci*. 2019;10(5):419-31.
 83. Simillis C, Lal N, Qiu S, Kontovounisios C, Rasheed S, Tan E, et al. Sacral nerve stimulation versus percutaneous tibial nerve stimulation for faecal incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(5):645-8.