

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



**Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

# **Gastroparésia em Idade Pediátrica: Avanços e Controvérsias**

Ano Lectivo 2015/2016

João Filipe Fernandes Boavida

12912

Clínica Universitária de Pediatria

Orientador: Doutora Helena Loreto

**Índice**

- <b>Resumo/Abstract</b>	<b>Pág. 3</b>
- <b>Métodos</b>	<b>Pág. 4</b>
- <b>Introdução</b>	<b>Pág. 5</b>
- <b>Epidemiologia</b>	<b>Pág. 6</b>
- <b>Fisiopatologia</b>	<b>Pág. 6</b>
- <b>Etiologia</b>	<b>Pág. 7</b>
- <b>Apresentação Clínica</b>	<b>Pág. 9</b>
- <b>Diagnóstico Diferencial</b>	<b>Pág. 10</b>
- <b>Exames Complementares de Diagnóstico</b>	<b>Pág. 13</b>
A - Estudo do EG por Cintigrafia	Pág. 13
B - Teste Respiratório com isótopo <sup>13</sup> C	Pág. 14
C - Endoscopia por Cápsula Wireless	Pág. 15
D - Outros testes	Pág. 15
- <b>Abordagem terapêutica</b>	<b>Pág. 16</b>
A - Conceitos Gerais	Pág. 16
B - Alterações do estilo de vida e dieta	Pág. 16
C - Terapêutica Farmacológica	Pág. 17
1 - Pró-cinéticos	Pág. 17
2 - Anti-eméticos e estimulantes do apetite	Pág. 20
3 - Fármacos para a dor/hipersensibilidade visceral	Pág. 20
4 - Toxina botulínica	Pág. 20
D - Terapêutica Cirúrgica	Pág. 21
Estimulação Gástrica Eléctrica	Pág. 21
E - Terapêuticas Médicas Alternativas	Pág. 22
- <b>Conclusão</b>	<b>Pág. 24</b>
- <b>Agradecimentos</b>	<b>Pág. 25</b>
- <b>Referências Bibliográficas</b>	<b>Pág. 26</b>
- <b>Anexos</b>	<b>Pág. 29</b>

## **Resumo**

Do ponto de vista histórico, a gastroparésia é caracterizada por um atraso no esvaziamento gástrico de líquidos e/ou sólidos, sem evidência de uma obstrução mecânica. A sua prevalência é vaga em adultos e desconhecida em crianças, mas tem-se verificado um aumento do seu reconhecimento em crianças e adolescentes. A maioria dos casos ocorrem no sexo feminino e a suspeita surge quando estamos perante sintomas que traduzem dismotilidade gástrica (náuseas, vômitos, saciedade precoce, enfartamento pós-prandial, perda de peso) sendo confirmada com a demonstração de um atraso no esvaziamento gástrico. Pode ser avaliada por vários métodos, entre os quais a cintigrafia de esvaziamento gástrico, com uma refeição sólida radiomarcada, que é considerada o *gold standard*. A abordagem terapêutica inclui modificações na dieta, tratamento médico (pró-cinéticos, anti-eméticos, fármacos para a dor/hipersensibilidade visceral, toxina botulínica) e intervenções cirúrgicas (das quais se destaca a Estimulação Gástrica Eléctrica), que têm como objectivo aliviar os sintomas e manter um óptimo estado nutricional e qualidade de vida.

O diagnóstico e tratamento da gastroparésia em crianças pode ser um desafio e, actualmente, é prioritário a criação de protocolos específicos para avaliação do esvaziamento gástrico e para uma abordagem sistematizada, de forma a otimizar resultados futuros.

---

## **Abstract**

From an historical point of view, gastroparesis has been characterized by a delay in gastric emptying liquids and/or solids, without evidence of mechanical obstruction. Its prevalence is ill-defined in adults and unknown in children, although an increment in the recognition of this disease in children and adolescents has been reported. Most cases affect the female sex, and are suspected on the basis of symptoms which relate to gastric dysmotility (nausea, vomiting, postprandial bloating, weight loss); confirmation is based on the demonstration of a delay in gastric emptying. Gastroparesis can be evaluated by several methods, especially gastric emptying scintigraphy with a radiolabeled solid meal, which is considered the *gold standard* for diagnosis. The therapeutic approach includes diet modifications, medical treatments (prokinetics, anti-emetics, medications to treat pain/visceral hypersensitivity, botulinum toxin) and surgical interventions (namely Electric Gastric Stimulation), which aim to relieve symptoms and keep an adequate nutritional status and quality of life.

Diagnosis and treatment of gastroparesis in children can be a challenge, and currently, the implementation of specific protocols to evaluate gastric emptying and to define a systematic approach should be a priority, in order to optimize future results.

## **Abreviaturas**

**A/C** – Amoxicilina com Ácido Clavulânico  
**CIC** – Células Intersticiais de Cajal  
**CMM** – Complexos Motores Migratórios  
**DB** – Discinésia Biliar  
**DF** – Dispepsia Funcional  
**DM** – Diabetes Mellitus  
**DRGE** – Doença de Refluxo Gastroesofágico  
**EA** – Efeito Adverso  
**ECW** – Endoscopia por Cápsula Wireless  
**EEI** – Esfíncter Esofágico Inferior  
**EG** – Esvaziamento Gástrico  
**EGE** – Estimulação Gástrica Eléctrica  
**FDA** – Food and Drug Administration  
**GCSI** – Gastroparesis Cardinal Symptom Index  
**GPV** – Gastroparésia Pós-Viral  
**IBP** – Inibidores da Bomba de Protões  
**SII** – Síndrome do Intestino Irritável

---

## **Métodos**

A informação contida nesta revisão foi obtida por uma pesquisa em vários websites de referência (UpToDate, PubMed, ESPGHAN e NASPGHAN) usando as palavras-chave “gastroparesis”, “children”, “pediatric” e “gastric electrical stimulator”.

## **Introdução**

A gastroparésia é definida como um atraso no esvaziamento gástrico na ausência de uma obstrução mecânica. Esta definição pressupõe que, directa ou indirectamente, o atraso no esvaziamento gástrico (EG) explique o conjunto de sintomas associados, isto é, esteja relacionado com o padrão e gravidade de sintomas específicos. A dificuldade do seu diagnóstico prende-se com o quão comuns são os seus sintomas no dia-a-dia pediátrico: dor abdominal, náuseas, vômitos e saciedade precoce. Isto obriga o clínico a considerar outras hipóteses diagnósticas, principalmente perante um quadro arrastado, como refluxo gastroesofágico, úlcera péptica, malformações do tracto gastrointestinal superior e dispepsia funcional <sup>(1)</sup>.

Enquanto nos adultos esta patologia tem uma abordagem diagnóstica e tratamento bem definidos, bem como valores estabelecidos no teste de EG, nas crianças, a situação é bem diferente. Os dados epidemiológicos, etiológicos e fisiopatológicos são limitados, e a sua apresentação clínica, tratamento e prognóstico não têm uma descrição consensual. Além disso, os protocolos da cintigrafia de EG variam entre diferentes instituições, não havendo valores de referência. As crianças e adolescentes acabam muitas vezes por ser diagnosticadas com doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), estenose pilórica ou patologia psiquiátrica, que podem levar a procedimentos invasivos que não trazem alívio sintomático <sup>(2)</sup>.

Existe alguma controvérsia no que se refere à terminologia utilizada, uma vez que a dispepsia funcional (DF) pode estar associada a atraso no esvaziamento gástrico em 25-30% dos casos e tem uma apresentação clínica e sintomas semelhantes à gastroparésia. Estima-se que cerca de 10-15% da população nos Estados Unidos da América tem sintomas consistentes com gastroparésia ou DF. Desta forma, a abordagem destas duas entidades envolve frequentemente as mesmas terapêuticas <sup>(2,3)</sup>.

Esta revisão sistemática pretende compilar a informação actualmente disponível na literatura acerca da gastroparésia na população pediátrica, a sua epidemiologia, diagnóstico e tratamento, assim como, perspectivas futuras na sua abordagem.

## **Epidemiologia**

Infelizmente não existem estimativas da prevalência ou incidência de gastroparésia em idade pediátrica, em grande parte, pelo facto da técnica de cintigrafia (considerada o *gold standard* para medição do EG) estar disponível apenas em alguns centros. Nos adultos, estudos sugerem que a prevalência de sintomas de gastroparésia e DF varia entre 0,04% a 29% na população dos Estados Unidos da América, com alteração do EG demonstrada em até 30% dos doentes com DF <sup>(3,4)</sup>.

No respeitante ao sexo, dois estudos mostraram conclusões semelhantes: Waseem *et al.* revelou igual distribuição nos dois sexos em doentes mais novos, mas uma clara dominância feminina (mais de 65%) na população adolescente acima dos 16 anos <sup>(5)</sup>; Rodriguez *et al.* mostrou uma maior proporção do sexo masculino nos lactentes (61%), uma incidência idêntica entre crianças (52%) e uma predominância feminina nos adolescentes (77%) <sup>(6)</sup>. Estes dados coincidem com o observado em adultos, onde o sexo feminino representa 70% ou mais dos casos de gastroparésia, sugerindo uma possível ligação ao ambiente hormonal presente <sup>(7)</sup>. Parkman *et al.* colocou a hipótese de que possivelmente será devido à influência de hormonas ováricas, alteração da transmissão entérica, contractilidade do antro diminuída e alteração da acomodação do fundo gástrico. <sup>(8)</sup>

## **Fisiopatologia**

A gastroparésia pode ser classificada com base na sua patogénese, podendo esta ser por: neuropatia autonómica extrínseca, neuropatia intrínseca/entérica, e miopatia.

A neuropatia autonómica extrínseca, a mais comum e cujas causas clássicas são a Diabetes Mellitus (DM) ou a lesão vagal pós-cirúrgica, é caracterizada por um aumento da frequência de complexos motores migratórios (CMM) durante o jejum, uma frequência reduzida de contrações antrais distais pós-prandiais e um padrão intestinal pós-prandial pouco desenvolvido. Quando estas características (verificadas por manometria antroduodenal) estão presentes mas não existe evidência de neuropatia autonómica, assume-se que a condição subjacente envolve o aparelho neuromuscular intrínseco ou as células intersticiais de Cajal (CIC). No entanto, um aumento do número de CMM de fase III (caracterizada por um pico de actividade eléctrica e mecânica) durante o período de

jejum e a ocorrência de CMM no período pós-prandial precoce, são características manométricas que parecem ser mais prevalentes em processos extrínsecos do que em processos neuropáticos intrínsecos. Quanto à neuropatia intrínseca, a afecção dos nervos excitatórios e inibitórios, com perda da expressão da nNOS (sintetase do óxido nítrico), é o defeito descrito mais comum <sup>(9)</sup>.

A gastroparésia por miopatia é pouco comum e geralmente está associada a doenças infiltrativas, como a amiloidose e a esclerodermia e outras doenças vasculares do colagénio. Obviamente, o envolvimento gástrico pertence a um quadro mais generalizado que afecta também outros órgãos, como o intestino delgado, esfíncter esofágico inferior (EEI) e esófago. Geralmente, a miopatia é caracterizada por fibrose da camada muscular, hipoplasia ou degeneração das células musculares lisas. <sup>(9)</sup>

## **Etiologia**

Na prática, qualquer doença que atinja o controlo neuromuscular do estômago poderá levar a gastroparésia. A maioria das causas de gastroparésia em crianças são idiopáticas ou pós-virais. Um estudo revelou a etiologia idiopática como predominante (70%), seguida por fármacos (18%) e causas pós-cirúrgicas (12%). Uma grande percentagem (38,5%) apresentava concomitantemente comorbilidades (como epilepsia, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento ou prematuridade) assim como patologia psiquiátrica (28,4%) (Perturbação de Hiperactividade e Défice de Atenção, ansiedade, doença bipolar ou outros problemas comportamentais). O facto de a DM não ser uma causa predominante, como nos adultos (em que a DM é responsável por um terço dos casos) reflecte o tempo necessário para esta causar dismotilidade gástrica. <sup>(5)</sup>

A gastroparésia pós-viral (GPV) é uma entidade reconhecida, cujo quadro pode resolver espontaneamente ou chegar a durar vários meses (mais de 6). Apesar de na maioria dos casos existir um pródrómo viral inespecífico, seguido da instalação dos sintomas gastroparésicos, alguns vírus como o Rotavírus, o vírus Epstein-Barr e o Citomegalovírus foram atribuídos ao contexto etiológico desta patologia. O mecanismo exacto através do qual surge a gastroparésia é vago, mas pensa-se que esteja relacionado com neuropatia provocada pelo agente infeccioso, seja por dano directo nos gânglios

autónomos ou por efeito indirecto nos neurónios através de uma via de resposta imunológica ou inflamatória à infecção. <sup>(9)</sup>

A motilidade gástrica também pode ser diminuída com o uso de fármacos como os agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$  ou os antidepressivos tricíclicos, que estimulam os receptores adrenérgicos causando atraso do EG e, conseqüentemente, gastroparésia. <sup>(1)</sup> Fármacos usados no tratamento da DM tipo 2, como os análogos da amilina (pramlinitida) ou os agonistas GLP-1 (exenatide), também causam atraso no EG por inibição da função vagal. <sup>(10)</sup> Outros fármacos que poderão estar igualmente envolvidos são os Inibidores da Bomba de Protões (IBP), anti-ácidos, agonistas dos receptores H<sub>2</sub>, sulcralfato, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio e a difenidramina (antagonista dos receptores H<sub>1</sub>). <sup>(1)</sup>

As causas pós-cirúrgicas englobam cirurgias abdominais superiores (p.e. funduplicatura para a DRGE) ou transplantes cardíacos e pulmonares. As razões que conduzem à gastroparésia são várias, desde lesão do nervo vago (com diminuição das contrações antrais e espasticidade pilórica) a infecções virais oportunistas (por uso de medicação imunossupressora). <sup>(11,12)</sup>

Em crianças com patologia neurológica, pode ocorrer o desenvolvimento de gastroparésia caso haja disfunção do sistema nervoso central ou do sistema nervoso entérico. Esta disautonomia desempenha um papel-chave na gastroparésia associada a DM (perda de CIC e atrofia do músculo liso gástrico) e a outras patologias como a doença de Hirschsprung ou a pseudo-obstrução intestinal crónica. <sup>(1)</sup> Nestes casos de gastroparésia por neuropatia, o recurso à manometria gastrointestinal é útil, não só por fornecer evidência de disfunção motora como por diferenciar a neuropatia de uma miopatia como causa etiológica. <sup>(9)</sup>

Existe na literatura referência a gastroparésia associada a uma variedade de outras patologias, nomeadamente fibrose quística, gastrite eosinofílica, doença celíaca e pseudo-obstrução intestinal crónica. <sup>(1)</sup> Bhardwaj *et al.* verificou uma elevada prevalência de atraso no EG e prolongamento do tempo de trânsito intestinal em crianças com doenças mitocondriais que apresentavam sintomas gastrointestinais; <sup>(13)</sup> noutro estudo envolvendo um grupo de 65 doentes que foram submetidos a estimulação gástrica eléctrica (EGE), 34% apresentavam uma patologia auto-imune subjacente. <sup>(5)</sup>



## **Apresentação Clínica**

A gastroparésia surge em média por volta da idade escolar, predominando no sexo masculino em idades mais precoces e no sexo feminino entre os adolescentes. O quadro clínico típico é sobreponível a várias patologias gastrointestinais, como é o caso da já mencionada DF. <sup>(2)</sup> De acordo com Waseem *et al.*, que realizou um estudo com 239 crianças com diagnóstico de gastroparésia por cintigrafia radionuclear, os sintomas mais comuns são vômitos (68%), dor abdominal (51%), náuseas (28%), perda de peso (27%), saciedade precoce (25%) e enfartamento pós-prandial (7%) <sup>(5)</sup>, sendo que outro estudo revelou uma maior frequência de vômitos em doentes mais novos e náuseas e dor abdominal em doentes mais velhos. O mesmo estudo verificou não haver relação entre a gravidade dos sintomas e o grau de atraso do EG. <sup>(6)</sup> No entanto, Waseem *et al.* demonstrou uma associação entre a gravidade do atraso do EG e a frequência de náuseas e dor abdominal. <sup>(5)</sup>

A informação relativa ao quadro sintomático por idades é escassa, mas Rodriguez *et al.* realizou uma descrição detalhada dos doentes envolvidos no seu estudo. Assim, em lactentes (um total de 36), os vômitos eram o sintoma mais comum (69%), seguido de má progressão estatura-ponderal (14%) e irritabilidade (14%); em crianças (um total de 109), os vômitos eram, mais uma vez, o sintoma mais comum (45%), juntamente com dor abdominal (33%) e náuseas (25%); por fim, em adolescentes (um total de 85), a dor abdominal era o sintoma mais comum (50%), seguida de náuseas (45%) e vômitos (28%)<sup>(6)</sup>. Estes dados devem ser interpretados cuidadosamente, pois não podemos ser indiferentes ao facto de os lactentes poderem apresentar uma maior frequência de vômitos simplesmente por serem incapazes de expressar as queixas de náuseas e dor abdominal (mais comuns nos adolescentes).

O *Gastroparesis Cardinal Symptom Index* (GCSI), e variações do mesmo (como o GCSI-Daily Diary (DD), uma versão diária), é usado em adultos para avaliação da qualidade de vida em doentes com gastroparésia. Trata-se de uma das modalidades mais válidas e fiáveis para este fim, permitindo uma melhor descrição dos sintomas por parte dos doentes, maior correlação entre sintomas e tempo de EG e quantificação dos sintomas em várias instituições, bem como a resposta à terapêutica, uma vez que o índice poderá ser feito repetidamente. A cada sintoma é atribuído um valor, representado numa escala *Likert*, ou uma escala visual semelhante, de 0 a 5 ou 0 a 4, que serve para avaliar a

gravidade do sintoma (Anexo 1).<sup>(14)</sup> Alguns investigadores adaptaram esta ferramenta para uso pediátrico mas não existe uma validação formal do seu uso para esta população. Outra questão que se impõe na aplicabilidade desta escala em Pediatria é que, enquanto crianças mais velhas e adolescentes poderão ser capazes de classificar e quantificar os seus sintomas, o mesmo não é possível em doentes mais novos. Nestes casos, a descrição dada pelos pais e outras pistas são a única base que possuímos para uma avaliação clínica.

A principal complicação da gastroparésia é a DRGE. Segundo Waseem *et al.*, esta estava presente em 67,4% dos doentes, juntamente com esofagite (16,7%), gastrite (15%), desidratação (3,7%), anemia (2,5%), bezoares (1,7%) e desnutrição (1,3%).<sup>(5)</sup> O recurso a IBP, como lanzoprazole, omeprazol ou pantoprazol, parece ser suficiente para controlo desta complicação, mas sem mostrar benefício na terapêutica da própria gastroparésia (apenas 5 em 173 doentes no estudo de Rodriguez *et al.* reportaram resolução dos sintomas e os restantes necessitaram de terapêutica adicional).<sup>(6)</sup> Devido a esta associação da gastroparésia com a DRGE, há que considerar sempre a existência de um atraso no EG caso um doente com DRGE apresente sintomas refractários à terapêutica.<sup>(10)</sup>

## **Diagnóstico Diferencial**

Na avaliação do doente com sintomas compatíveis com gastroparésia, é importante excluir situações que possam estar relacionadas com obstrução mecânica (estenose pilórica, má-rotação com volvo, estenose ou atresia intestinal) ou uso de fármacos. Uma história detalhada e um exame objectivo cuidado podem ajudar na diferenciação de outras patologias que se apresentem igualmente com vómitos e náuseas recorrentes, dor abdominal, saciedade precoce e enfartamento pós-prandial. O doente com gastroparésia pode ter queixas inespecíficas de dor abdominal, que se pode apresentar com uma localização epigástrica ou até difusa e, frequentemente, o exame físico não fornece dados distintos que permitam apontar directamente para um diagnóstico.<sup>(1)</sup>

Esofagite e úlcera péptica são dois diagnósticos que devem ser imediatamente considerados e podem ser facilmente excluídos com recurso a endoscopia. O estudo endoscópico permite também excluir à partida uma obstrução mecânica alta. Em grande

parte das crianças avaliadas para presença de gastroparésia, a endoscopia não é diagnóstica mas, no entanto, não há oposição ao seu uso. <sup>(15)</sup>

Na doença funcional da vesícula biliar, ou discinésia biliar (DB), uma causa reconhecida de sintomas dispépticos (incluindo dor epigástrica ou do hipocôndrio direito, náuseas e vômitos), é possível ocorrer gastroparésia concomitante, que pode afectar negativamente o prognóstico da doença. Num estudo realizado por Chumpitazi *et al.* envolvendo 35 crianças com DB, das quais 20 tinham gastroparésia concomitante, observou-se que estas últimas eram mais susceptíveis a vir a ter obstipação, enquanto que as crianças com DB isolada tinham tendência para diarreia. Estes dados poderão auxiliar o clínico a identificar crianças cuja etiologia dos seus sintomas dispépticos deverá ser investigada mais aprofundadamente. Uma vez que existe esta potencial relação entre obstipação, o EG e a função biliar, é recomendado averiguar a presença deste sintoma e, caso exista, abordá-lo em todas as crianças com sintomas dispépticos. <sup>(16)</sup> Paralelamente a este estudo, um outro identificou sintomas dispépticos e atraso do EG em crianças com obstipação funcional, que melhoraram após uso de laxantes osmóticos. <sup>(17)</sup>

No Síndrome dos vômitos cíclicos, que se caracteriza por episódios recorrentes de náuseas intensas e vômitos que podem durar horas a dias, o tempo de EG encontra-se normal no período livre de sintomas. <sup>(10)</sup> Já a Ruminação apresenta uma sintomatologia semelhante à gastroparésia (e também à DRGE, à pseudo-obstrução intestinal crónica e a perturbações do comportamento alimentar como bulimia) e é caracterizado por regurgitação sem esforço, imediatamente ou após um curto período (cerca de 30 minutos), a seguir à refeição. Isto, juntamente com a ausência de melhoria após terapêutica anti-secretória e pró-cinética, permite excluir a presença de uma doença da motilidade intestinal e reforça a natureza comportamental da perturbação. <sup>(18)</sup>

Ainda no espectro da patologia psiquiátrica, a anorexia nervosa é outra doença que entra no diagnóstico diferencial de gastroparésia, principalmente em adolescentes e mulheres jovens. É caracterizada por uma distorção da imagem corporal do próprio e um medo de obesidade, seguindo dietas compulsivas e recusa alimentar, tudo para manter um peso corporal excessivamente baixo. O quadro gastrointestinal inclui, desta forma, falta de apetite, saciedade precoce, enfiamento pós-prandial, náuseas e vômitos (portanto, toda uma sobreposição com o quadro da gastroparésia). A perda de peso pode causar um atraso compensatório da EG mas, curiosamente, a realimentação e a manutenção de um

peso normal, melhoram tanto o EG como a sintomatologia, apesar de não os normalizarem por completo. <sup>(10)</sup>

Abordando de novo a DF, tendo em conta que a sua definição se sobrepõe com a de gastroparésia, tal deve-se à referida porção de doentes com DF que apresentam atraso do EG (25-30%). A dispepsia é definida por sintomas que se pensa terem origem na região gastroduodenal e a DF define-se quando estes sintomas não podem ser explicados por nenhuma doença orgânica, sistémica ou metabólica. Tal como na gastroparésia, a sua prevalência em crianças é desconhecida mas sabe-se que a prevalência de atraso no EG é maior em adolescentes com DF do que em indivíduos saudáveis. Do ponto de vista semântico, a dispepsia e a gastroparésia são duas entidades distintas. Dispepsia deriva do grego *dus*, que significa “má”, e *pepto*, que significa “digestão”, e indica uma sensação referida pelo indivíduo afectado. Já gastroparésia deriva do grego *gastro* (estômago) e *pa'resis* (paralisia incompleta), referindo-se, desta forma, a um défice mensurável da função gástrica motora. É difícil estabelecer uma distinção definitiva entre a DF e a gastroparésia baseada apenas nos sintomas, sendo que muitos consideram a gastroparésia idiopática e a DF com atraso do EG como sendo a mesma patologia. Sabe-se, no entanto, que a dor ou desconforto abdominal é o sintoma predominante na DF, enquanto na gastroparésia idiopática predominam as náuseas, vômitos, saciedade precoce e enfartamento pós-prandial. Assim, a medição do tempo de EG é importante para definir uma abordagem terapêutica mais correcta. <sup>(3)</sup> Parkman *et al.* realizou um estudo em adultos diagnosticados com gastroparésia idiopática, envolvendo 243 doentes com idade média de 41 anos. Foram classificados, de acordo com os critérios de Roma III, para DF e Síndrome do Intestino Irritável (SII) e concluiu que 86% dos doentes tinha critérios para DF e 64,6%, para SII. <sup>(8)</sup> Portanto, de momento, urge o surgimento de uma classificação mais criteriosa que permita uma distinção clara e não dúbia, levando a uma abordagem mais dirigida e eficaz. Uma das medidas propostas foi o estabelecimento de um valor de *cut-off* mais elevado para o EG como diagnóstico de gastroparésia.

## **Exames Complementares de Diagnóstico**

A investigação diagnóstica de gastroparésia envolve, em primeiro lugar, estudo de contraste do tracto gastrointestinal superior e esofagogastroduodenoscopia, de forma a excluir obstrução mecânica. De seguida, realiza-se uma cintigrafia de EG de uma refeição sólida radiomarcada, visto que este teste é considerado o *gold standard* para diagnóstico de gastroparésia. Trata-se de um teste fisiológico, não-invasivo e quantitativo para avaliar o tempo de EG, além de ter uma boa relação custo-eficácia. <sup>(19)</sup>

### **- Estudo do EG por Cintigrafia**

Para a cintigrafia, o doente ingere uma refeição radiomarcada e a percentagem de radioactividade é calculada várias vezes, visto que se correlaciona com a quantidade de comida retida no estômago. Em adultos, estabeleceu-se um consenso relativamente à metodologia deste teste mas o mesmo não foi feito na população pediátrica. O protocolo implica a ingestão de uma refeição radiomarcada com colóide de enxofre tecnécio 99m, composta por 2 ovos grandes, duas fatias de pão, compota e água (aproximadamente 237 mL). O tempo de EG considera-se atrasado se houver retenção de mais de 90% 1 hora após ingestão da refeição, mais de 60% após 2 horas e mais de 10% após 4 horas. Note-se que o estudo é realizado com uma refeição sólida mas o EG líquido não tem as mesmas propriedades do EG sólido. <sup>(1,2)</sup> Segundo Ziessman *et al.*, o EG de líquidos é muitas vezes anormal em doentes que têm estudos para sólidos normais e, como tal, recomenda a realização de cintigrafia tanto para sólidos como para líquidos na avaliação do doente com sintomas sugestivos de gastroparésia. <sup>(20)</sup>

Em crianças, a cintigrafia é realizada de acordo com os protocolos de diversas instituições, o que limita a utilidade do teste, especialmente no que se refere à interpretação de resultados de laboratórios que seguem metodologias diferentes. Como consequência, cada laboratório é obrigado a calcular os seus próprios valores de referência. Devem ser tidas em conta outras limitações da técnica:

- Devido à exposição a radiação, não é indicada para medições repetidas no mesmo indivíduo, o que compromete a sua aplicabilidade em estudos fisiopatológicos e ensaios clínicos;

- A refeição sugerida para o teste é pequena, uma vez que doentes com formas graves de gastroparésia podem ser incapazes de ingerir quantidades maiores, mas o conteúdo calórico da mesma (255 kcal, 72% hidratos de carbono, 24% proteína, 2% lípidos e 2% fibra) é suficiente para tornar a motilidade gastrointestinal de jejum em motilidade pós-prandial em indivíduos saudáveis. No entanto, há uma maior probabilidade de subvalorizar casos mais ligeiros de atraso do EG;
- Muitos doentes referem agravamento dos sintomas após consumir refeições ricas em lípidos, os quais se encontram em pequena percentagem na refeição da técnica. Caso estes contribuam para a patogénese da doença ou manifestação dos seus sintomas, o teste não o irá detectar;
- Os valores de referência deveriam ser avaliados separadamente, em grupos grandes de homens e mulheres saudáveis, pois o EG está atrasado em mulheres saudáveis comparativamente aos homens de idade correspondente; <sup>(2, 10)</sup>
- Por fim, vários estudos mostraram uma discrepância entre os resultados do teste de EG e a gravidade dos sintomas, o que compromete uma categorização com base no grau de EG. <sup>(21, 22)</sup>

Chogle e Saps conduziram um estudo no qual avaliaram, em crianças com suspeita de gastroparésia, se haveria vantagem em prolongar a cintigrafia de estudo de EG de 2 para 4 horas, pois a média de tempo do exame é 1 a 2 horas. Apesar de terem tido como base valores de referência em adultos para diagnóstico de gastroparésia (mais uma vez, por ausência de consenso a nível pediátrico), verificaram que este prolongamento seria benéfico, resultando num considerável aumento de diagnósticos de gastroparésia. <sup>(23)</sup> Um estudo semelhante foi efectuado em adultos, que concluiu o mesmo para este grupo. <sup>(24)</sup>

### - Teste Respiratório com isótopo <sup>13</sup>C

Este teste permite estimar indirectamente o EG de forma não-invasiva e verificou-se ser capaz de medir a taxa de EG de sólidos com segurança e reprodutibilidade semelhantes à cintigrafia. É usado um isótopo <sup>13</sup>C, não-radioactivo, que é fixado numa substância digerível (como o ácido octanóico, acetato ou *Spirulina plantesis*) e misturado numa refeição líquida ou sólida. Depois da refeição ser ingerida, o isótopo é absorvido

pelo intestino delgado e, por fim, metabolizado a  $^{13}\text{CO}_2$ , o qual é expirado e recolhido. A razão  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  no ar expirado é usada para avaliar o tempo de EG.

O teste respiratório tem a vantagem de não expor o doente a radiação, mas o baixo conteúdo calórico da refeição proposta para o teste pode gerar inconvenientes semelhantes aos da cintigrafia. Há que ter em conta que em indivíduos com má-absorção (como na Doença Celíaca) ou insuficiência hepática, os resultados do teste serão comprometidos, no último caso por défice no metabolismo do isótopo a  $\text{CO}_2$ .<sup>(1,3)</sup>

### - Endoscopia por Cápsula Wireless

A endoscopia por cápsula wireless (ECW) surgiu como um método não-invasivo para testar a função gástrica do doente em ambulatório. A cápsula possui sensores que medem o pH, temperatura e pressão. Isto permite a medição do tempo de trânsito regional (estômago, intestino delgado e cólon), o tempo de trânsito intestinal total e parâmetros de pressão ao longo do sistema gastrointestinal. O EG é determinado quando há um aumento rápido do pH, indicando esvaziamento do meio ácido do estômago para o alcalino do duodeno. A ECW mostrou uma boa correlação (85%) com a cintigrafia de EG de 4 horas tanto em doentes saudáveis como gastroparéticos. No entanto, não existem avaliações deste método em contexto pediátrico e a dúvida se a ECW é adequada a todas as populações permanece pois há o risco de retenção da cápsula.<sup>(10,25)</sup>

### - Outros testes

Existem relatos de uso de ecografia transabdominal e ressonância magnética para avaliação do esvaziamento e da acomodação gástrica, contractilidade do antro e distribuição da refeição.<sup>(1)</sup> No entanto nenhuma das técnicas foi validada ou usada extensivamente, sendo necessários dados adicionais.

A manometria antroduodenal fornece uma medição directa das ondas de pressão no estômago e duodeno. É utilizado um cateter (colocado via intranasal ou no local de gastrostomia) que atravessa o piloro e o duodeno, medindo as pressões intraluminais durante contrações. Em crianças com gastroparésia, há uma descoordenação entre as ondas antrais, pilóricas e duodenais, podendo mesmo estar diminuídas ou ausentes.<sup>(19,26)</sup>

Esta técnica é particularmente útil na diferenciação entre gastroparésia por miopatia, com contrações coordenadas mas de baixa amplitude, ou por neuropatia, com contrações descoordenadas mas de amplitude normal, contudo não consegue diferenciar completamente uma neuropatia extrínseca de uma intrínseca. <sup>(9)</sup>

## **Abordagem Terapêutica**

### **A - Conceitos Gerais**

A abordagem actual consiste em diagnosticar e tratar condições subjacentes (por exemplo, DM e hipotireoidismo), melhorar o estado nutricional, corrigir desequilíbrios hidroelectrolíticos e alívio sintomático. A importância de melhorar o atraso do EG perdeu-se ao verificar-se que este não tinha relação com a gravidade dos sintomas, nem a melhoria sintomática apresentava alterações no EG.

Doentes com sintomas ligeiros a moderados podem ser tratados em ambulatório mas aqueles com doença grave podem ter necessidade de suporte nutricional entérico ou parentérico, com hospitalizações frequentes e vigilância. <sup>(1,2)</sup>

### **B - Alterações no estilo de vida e dieta**

É aconselhado o consumo de refeições frequentes e de pequena quantidade, com baixo conteúdo em lípidos e fibras, pois está descrito o agravamento dos sintomas com os mesmos, além de que induzem um atraso natural no EG. Evitar bebidas com gás e deitar-se 1 ou 2 horas após as refeições são também medidas a adoptar. Deve fazer parte do plano referenciar o doente a um dietista, acompanhado de uma história detalhada sobre a sua dieta, para esclarecer detalhes como o consumo calórico habitual e tolerância a sólidos e líquidos. <sup>(25)</sup> Também é importante otimizar o controlo glicémico em doentes diabéticos, uma vez que a hiperglicémia aguda atrasa o EG e reduz a eficácia dos pró-cinéticos. <sup>(19)</sup> Deverá promover-se a cessação tabágica, pois o tabaco agrava a função gástrica. <sup>(25)</sup>

Em casos de sintomas graves e persistentes, em que há intolerância a alimentos sólidos, é possível realizar o aporte calórico de forma líquida, pois o EG líquido está muitas vezes preservado. Isto pode requerer recurso a sonda nasojejunal ou jejunostomia



em situações de extrema debilidade do estado nutricional. A nutrição parentérica total está reservada para doentes mais complexos, nos quais as vias entéricas foram ineficazes.<sup>(1)</sup>

## C - Terapêutica Farmacológica

São várias as categorias de fármacos disponíveis para o tratamento da gastroparésia: pró-cinéticos, antieméticos, estimulantes do apetite e fármacos para a dor e hipersensibilidade visceral.

### 1 - Pró-cinéticos

Os pró-cinéticos têm como objectivo promover a motilidade do tracto gastrointestinal e melhorar o EG, através da estimulação da motilidade antral, correcção de disritmias gástricas e melhorando a coordenação antroduodenal.<sup>(1)</sup> No entanto, é importante lembrar que se verificou que a taxa de EG não parece estar relacionada com a gravidade ou padrão dos sintomas.<sup>(21)</sup> Nenhum dos pró-cinéticos usados actualmente tem um perfil ideal e são exemplos a metoclopramida, a domperidona e a eritromicina.

A **metoclopramida** e a **domperidona** são antagonistas da dopamina (receptores D2), sendo que a primeira tem um efeito antiemético central e um efeito pró-cinético periférico, que resulta num aumento das contracções esofágicas, do fundo e antro gástrico e num aumento da pressão do EEI. A domperidona não atravessa a barreira hematoencefálica e, como tal, actua apenas como antagonista periférico da dopamina.<sup>(25)</sup> Apesar de serem ambas consideradas seguras e eficazes para o tratamento da gastroparésia, apresentam potenciais efeitos adversos (EA) que comprometem o seu uso. Há relatos de galactorreia, por hiperprolactinémia, associado à metoclopramida, assim como de discinésia tardia, efeito esse que reduziu o uso deste fármaco em mais de 50% após emissão de um aviso *black box* por parte da FDA em 2009.<sup>(27)</sup> Já a domperidona, além de ter igualmente galactorreia como EA (pelo mesmo motivo que a metoclopramida), está associada a um prolongamento do intervalo QT que pode predispor a arritmias ou mesmo morte súbita.<sup>(2)</sup> Concluiu-se num estudo de Rodriguez *et al.* que, enquanto a metoclopramida apresentava a menor taxa de resolução e a maior de EA (sendo alterações comportamentais o mais comum), a domperidona tinha maior taxa de resolução com

menor de EA, tendo resultado numa melhoria significativa em casos nos quais a metoclopramida não foi eficaz. <sup>(6)</sup>

A **eritromicina**, em doses subterapêuticas (3-5 mg/kg/dose a cada 6 horas), actua como um agonista da motilina (hormona envolvida na regulação dos CMM), tendo um efeito pró-cinético significativo. Diminui a resistência pilórica e aumenta a contractilidade antral ao ligar-se aos receptores da motilina no músculo liso do antro, mas tem pouco ou nenhum efeito no intestino delgado e cólon. <sup>(10)</sup> A sua segurança e eficácia em melhorar a intolerância oral já foram comprovadas em vários estudos com lactentes prematuros e crianças. <sup>(28)</sup> No entanto foi constatado que uma exposição precoce à eritromicina no período neonatal aumenta significativamente o risco de estenose pilórica em crianças. <sup>(29)</sup> Há que ter atenção à administração concomitante de outros inibidores do CYP3A pois, pelo menos em adultos, verificou-se um aumento do risco de morte súbita por causas cardíacas. <sup>(30)</sup> Outro macrólido que tem tido bastante uso para o tratamento da gastroparésia é a **azitromicina**. Infelizmente o desenvolvimento rápido de tolerância e taquifiláxia torna ambos os fármacos desadequados para uso a longo prazo. <sup>(2)</sup>

No referido estudo de Rodriguez *et al.*, foi avaliada a resposta a estes fármacos (metoclopramida, domperidona e eritromicina) e quais os resultados a longo prazo, verificando uma resposta sintomática favorável em 55% dos doentes, com uma tendência para uma resposta positiva à terapêutica pró-cinética em crianças em comparação com adolescentes e lactentes e em doentes com gastroparésia pós-viral. Constatou-se assim que, tanto um pródromo viral precedente à gastroparésia como uma resposta positiva aos fármacos pró-motilidade, são factores predictivos de resolução de sintomas. Neste estudo, que envolveu 230 doentes com idade média de 9 anos, 20% dos doentes que estavam sob metoclopramida responderam ao fármaco e 24% relataram EA; 74% dos doentes que estavam sob domperidona (usada em segunda linha, após falência da terapêutica com IBP ou metoclopramida) obtiveram resposta e 6% relataram EA; finalmente, 51% dos doentes sob eritromicina tiveram uma boa resposta, com 10% a relatar EA. O estudo não esclarece, no entanto, quais os critérios usados para definir qual a terapêutica usada como primeira linha em cada indivíduo. <sup>(6)</sup>

Gomez *et al.* estudou a possibilidade de usar **amoxicilina com ácido clavulânico** (A/C) em distúrbios da motilidade gastrointestinal em crianças, pois há relatos desta aumentar a motilidade do intestino delgado em indivíduos saudáveis, além de que a diarreia é um dos efeitos adversos desta combinação de fármacos. O estudo, que envolveu

20 doentes de ambos os sexos, com idades entre os 15 meses e os 18 anos, consistiu na administração de A/C a dois grupos, um uma hora após a refeição e outro uma hora antes, através de um cateter antroduodenal. O que se verificou foi que a administração de A/C directamente no intestino delgado antes de uma refeição, induz um padrão de contractilidade no duodeno com características semelhantes àsquelas presentes durante o jejum. Estes dados sugerem a hipótese de utilizar A/C como agente pró-cinético, principalmente em combinação com algum dos agentes mencionados previamente, que complementariam a acção da A/C. Obviamente que existe uma clara desvantagem no uso deste agente antimicrobiano para este fim, que se prende com a indução de resistências bacterianas, especialmente de bactérias Gram-negativas como a *E. coli* e *Klebsiella*. De momento são necessários mais estudos para esclarecer o mecanismo de acção específico da A/C e quais os grupos de doentes que poderão beneficiar da sua utilização. <sup>(31)</sup>

Dois fármacos que foram retirados do mercado são a **cisaprida** e o **tegaserode**. Ambos são agonistas dos receptores 5-HT<sub>4</sub>. A cisaprida era usada para o tratamento de crianças com DRGE e gastroparésia, tendo bastante eficácia, e o tegaserode, dirigido ao SII, mostrou-se igualmente útil na gastroparésia. A retirada do mercado destes fármacos deveu-se ao risco de morte associado a arritmias (no caso da cisaprida) e de eventos isquémicos cardiovasculares (no caso do tegaserode). <sup>(1)</sup>

A terapêutica mais promissora para a gastroparésia surgiu com o desenvolvimento recente dos agonistas da grelina, como por exemplo a **relamorelina**. A grelina desempenha um papel importante na regulação do apetite e na homeostase da energia. A desregulação da sua síntese pode estar envolvida na patogénese da gastroparésia pois a administração de grelina melhora a motilidade gástrica. <sup>(32)</sup> Por estar limitada pelo seu tempo de semi-vida curto, foram desenvolvidos análogos sintéticos que são muito mais estáveis e que apresentam elevada afinidade para o receptor da grelina. No caso específico da relamorelina, num estudo em fase IIA, em doentes adultos com gastroparésia diabética, este agente demonstrou uma aceleração do EG e melhorou significativamente a frequência de vômitos em comparação com placebo. <sup>(33)</sup> Outro fármaco pró-cinético em investigação (também apenas em adultos) e com resultados animadores é o **mitemcinal**, um agonista da motilina que se revelou bastante eficaz no alívio dos sintomas de gastroparésia. <sup>(34)</sup> Até à data não existem estudos com estas classes de fármacos aplicados à população pediátrica em contexto de gastroparésia mas a sua utilidade e eficácia lançam uma nova visão sobre a terapêutica desta patologia.

## 2 - Anti-eméticos e estimulantes do apetite

Em doentes com náuseas e saciedade precoce como sintomas predominantes, estes fármacos permitem um alívio sintomático significativo.

O **ondansetron**, antagonista dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, tem sido usado extensivamente para esta indicação, ajudando a reduzir a sensação visceral em resposta à ingestão da refeição, além de possuir fortes efeitos anti-eméticos centrais.

Outros agentes como as fenotiazinas (proclorperazina), antagonistas da dopamina (metoclopramida), antagonistas dos receptores H<sub>1</sub> (difenhidramina) e, em alguns casos, benzodiazepinas de longa duração também podem fornecer alívio sintomático.<sup>(25)</sup>

O uso de fármacos como a ciproheptadina, megestrol, mirtazapina ou o dronabinal podem ser benéficos em doentes com anorexia e saciedade precoce, mas no entanto não existem estudos em larga escala a verificar a eficácia destes agentes para esta indicação.<sup>(35)</sup>

## 3 - Fármacos para a dor/hipersensibilidade visceral

No gastroparésia, os sintomas de dor, náuseas, enfiamento e saciedade precoce estão relacionados com a ausência de acomodação e de relaxamento receptivo.

Os antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub>, como o ondansetron e o ramosetron, têm também aplicabilidade nestes casos. Os agentes opióides apresentam um resultado misto: apesar de já usados na gastroparésia por aliviarem a dor, também atrasam a motilidade gástrica e cólica. O surgimento de novos fármacos que colmatam esta falha, ao reduzirem estes efeitos centrais, como o **naloxegol** (antagonista periférico do receptor opióide  $\mu$ ) e a **eluxadolina** (agonista dos receptores opióides  $\mu$  e antagonista dos receptores  $\delta$ ), podem trazer benefício à terapêutica da gastroparésia, complementando a abordagem sintomática. No entanto, ainda não foram usados extensivamente em crianças.<sup>(25,35)</sup>

## 4 - Toxina botulínica

A injeção intrapilórica de **toxina botulínica** por via endoscópica permite o bloqueio da libertação de acetilcolina das terminações nervosas colinérgicas e, como tal,

resulta num alívio sintomático ao promover o EG. Rodriguez *et al.* tentou esta técnica em 45 doentes, obtendo resultados positivos em 67%. Destes, 40% tiveram uma resposta completa ao passo que os restantes 18 doentes tiveram apenas uma melhoria ligeira a moderada. Em conclusão, a taxa de resposta completa aplicada a toda a coorte foi de 26,7%.<sup>(6)</sup>

## D - Terapêutica Cirúrgica

As opções cirúrgicas são um pouco limitadas nos doentes que não respondem à terapêutica farmacológica e geralmente são reservadas para os casos refractários a esta.

A gastrostomia e a jejunostomia são usadas para suporte nutricional, alívio sintomático e para facilitar a descompressão e ventilação gástrica. Foram inclusive tentados procedimentos como piloroplastia, piloromiotomia e gastrojejunostomia, para EG, mas como pouco sucesso em crianças.<sup>(5,6)</sup> Em adultos, as abordagens revelam-se mais prometedoras e com resultados satisfatórios, mas no campo pediátrico não existem dados suficientes para indicar qual ou quais as abordagens mais eficazes.

### Estimulação Gástrica Eléctrica

Tal como os agonistas da grelina na terapêutica farmacológica, a **estimulação gástrica eléctrica** (EGE) parece ser a medida cirúrgica mais prometedora e eficaz, principalmente em Pediatria. Consiste na implantação laparoscópica de dois eléctrodos, ligados a um *pacemaker*, na camada seromuscular do estômago. O aparelho liberta uma descarga eléctrica de baixa energia e de alta frequência no músculo gástrico, mas, no entanto, o seu mecanismo de acção ainda não é totalmente compreendido.<sup>(2)</sup> Provavelmente envolve uma melhoria do relaxamento e acomodação durante a refeição, além de efeitos centrais mediados pelo sistema nervoso autónomo, nomeadamente aumento da função autónoma vagal, mas a possibilidade de um efeito placebo não se exclui.<sup>(36)</sup> Vários estudos apresentaram resultados bastantes animadores. Lu *et al.*, analisou 24 doentes com DF e ausência de resposta à terapêutica médica, dos quais 60% tinham diagnóstico de gastroparésia. Verificou uma melhoria dos *scores* sintomáticos em 85%, com 65% a apresentar uma resposta significativa. Além disso, constatou-se uma diminuição da necessidade de suporte nutricional.<sup>(36)</sup> Teich *et al.* realizou EGE

permanente em 16 crianças (com idade média de 15 anos), verificando uma melhoria estatisticamente significativa em todos os sintomas, sem ocorrência de EA graves. <sup>(37)</sup> Islam *et al.* apresentou resultados de 9 crianças (com idade média de 14 anos) que foram submetidas a EGE, notando melhoria sintomática em todos e resposta mantida em 7 (com *follow-up* de 8 a 42 meses). <sup>(38)</sup> Estes estudos usaram EGE endoscópica temporária previamente à implantação permanente, de forma a melhorar a seleção dos doentes e obtiveram maior sucesso que em estudos realizados em adultos. O que todos estes estudos constataram foi que a EGE não afecta o EG de forma consistente (sendo que nalguns casos, este nem sofreu alterações apesar da melhoria sintomática), entrando aqui a necessidade de melhor esclarecer o mecanismo subjacente ao efeito da EGE.

O maior e mais recente estudo relativo à EGE em crianças com gastroparésia grave ou sintomas dispépticos pertence a Islam *et al.* e permitiu analisar a eficácia a curto e a longo prazo desta terapêutica. O estudo envolveu 97 crianças com idade média de 13 anos e maioritariamente do sexo feminino (74), que foram selecionadas durante um período de 10 anos com base na sua resposta a EGE temporária. Sessenta e sete avançaram para aplicação de EGE permanente (30 não obtiveram efeito com a aplicação temporária) e todas apresentaram uma redução significativa em sintomas individuais, assim como do *score* sintomático total. Dos 34 doentes em que foi possível um seguimento por mais de 12 meses, aproximadamente 90% mantinham uma melhoria sintomática. Este estudo permitiu concluir, com mais segurança, que em crianças e adolescentes selecionados, com gastroparésia refractária à terapêutica médica, a EGE pode conduzir a melhoria de todos os sintomas a longo-prazo e de forma sustentada. Isto traduz-se numa diminuição da necessidade de fármacos, assim como de hospitalizações, e melhoria da qualidade de vida. <sup>(39)</sup>

## E - Terapêuticas Médicas Alternativas

Além das abordagens médicas e cirúrgicas descritas, existem relatos de recurso a métodos não convencionais usados para aliviar os sintomas em doentes com gastroparésia e DF. O uso de nutracêuticos (gengibre, iberogast, rikkunshito) e de refeições proteicas líquidas mostrou benefício em doentes com náusea grave mas não existem avaliações dirigidas à gastroparésia. <sup>(40,41)</sup> Outros métodos incluem hipnose, biofeedback e acunpunctura, esta última tendo mostrado benefício em adultos diabéticos. <sup>(1)</sup>

Até à data, os estudos realizados só estão descritos em populações adultas e a sua aplicabilidade em crianças falta ser explorada.

## **Conclusão**

Nos últimos anos, o conhecimento existente relativo à etiologia, fisiopatologia e abordagem da gastroparésia tem evoluído significativamente, inclusive com um aumento do reconhecimento desta patologia na população pediátrica. No entanto, a falta de dados neste grupo é bastante notória e carece de uma investigação mais exaustiva e alargada que permita detalhar a sua epidemiologia e incidência. O seu diagnóstico clínico é difícil e a técnica que permite identificar esta patologia com exactidão, a cintigrafia de esvaziamento gástrico, não tem valores de referência estabelecidos em Pediatria, o que dificulta a homogeneização da sua aplicação, bem como a concordância entre estudos.

Os desenvolvimentos terapêuticos mostram-se promissores, com o investimento em fármacos dirigidos ao alívio sintomático e cada vez mais específicos no seu modo de acção. Mas são principalmente os avanços feitos no campo da estimulação gástrica eléctrica que, aplicada a casos seleccionados, parecem ser o futuro da resolução desta doença que ainda tanto tem para ser explorado e investigado na idade pediátrica.



## **Agradecimentos**

O primeiro destaque tem ser dado, indubitavelmente, à Dra. Helena Loreto, não só por toda ajuda, conselhos e apoio que me prestou durante a realização deste trabalho mas principalmente por ter despertado em mim o interesse pela Pediatria durante o 5º ano, em que fui seu aluno. É das melhores profissionais com quem já tive o prazer de trabalhar e, acima de tudo, aprender.

De seguida, e não de todo menos importante, aos meus pais, por motivos óbvios. Sem eles não estaria onde estou hoje, a seguir aquilo que mais gosto. Provavelmente ainda estaria no ensino secundário, não fosse o meu pai a acordar-me todos os dias.

Por último, uma menção honrosa aos meus (grandes) amigos José Marques, Luís Costa, Ana Esteves e Rafael da Cruz, pela paciência que tiveram ao ler e reler este documento e por terem “puxado por mim” nos momentos em que eu via mais obstáculos do que na realidade existiam.

O meu sincero obrigado a todos.

## **Referências Bibliográficas**

- 1 – Saliakellis, E., Fotoulaki, M. (2013) *Gastroparesis in children*. Ann Gastroenterol 26 (3): 204-211.
- 2 – Islam S. (2015) *Gastroparesis in children*. Curr Opin Pediatr 27: 377-382.
- 3 – Stanghellini, V., Tack, J. (2014) *Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia?* Gut 63: 1972-1978.
- 4 – Olafsdottir, L., Gudjonsson, H., Jonsdottir, H. et al. (2012) *Natural history of functional gastrointestinal disorders: comparison of two longitudinal population-based studies*. Dig Liver Dis 44: 211-217.
- 5 – Waseem, S., Islam, S., Kahn, G. et al. (2012) *Spectrum of Gastroparesis in Children*. JPGN 55: 166-172.
- 6 – Rodriguez, L., Irani, K., Jiang, H. et al. (2012) *Clinical Presentation, Response to Therapy and Outcome of Gastroparesis in Children*. JPGN 55: 185-190.
- 7 – Dudekula, A., Rahim, S., Bielefeldt, K. (2014) *Time trends in gastroparesis treatment*. Dig Dis Sci 59: 2656-2665.
- 8 – Parkman, H., Yates, K., Hasler, W. et al. (2011) *Clinical features of idiopathic gastroparesis vary with sex, body mass, symptom onset, delay in gastric emptying and gastroparesis severity*. Gastroenterology 140: 101-115.
- 9 – Camilleri, M., Grover, M., Farrugia, G. (2012) *What Are the Important Subsets of Gastroparesis?* Neurogastroenterol Motil 24 (7): 597-603.
- 10 – Camilleri, M., Parkman, H., Shafi, M. et al. (2013) *Clinical Guideline: Management of Gastroparesis*. Am J Gastroenterol 108: 18-37.
- 11 – Sodhi, S., Guo, J., Maurer, A. et al. (2002) *Gastroparesis after combined heart and lung transplantation*. J Clin Gastroenterol 34: 34-39.
- 12 – Shafi, M., Pasricha, P. (2007) *Post-surgical and obstructive gastroparesis*. Curr Gastroenterol Rep 9: 280-285.
- 13 – Bhardwaj, J., Wan, D., Koenig, M. et al. (2012) *Impaired Gastric Emptying and Small Bowel Transit in Children With Mitochondrial Disorders*. JPGN 55: 194-199.
- 14 – Revicki, D., Rentz, A., Dubois, D. et al. (2004) *Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms*. Qual Life Res 13: 833-844.
- 15 – Wong, G., Shulman, R., Chiou, E. et al. (2014) *Decreased relative diagnostic yield of esophagogastroduodenoscopy in children with gastroparesis*. J Clin Gastroenterol 48: 231-235.
- 16 – Chumpitazi, B., Malowitz, S., Moore, W. et al. (2012) *Concomitant Gastroparesis Negatively Affects Children With Functional Gallbladder Disease*. JPGN 54: 776-779.
- 17 – Boccia, G., Buonavolonta, R., Coccorullo, P. et al. (2008) *Dyspeptic symptoms in children: the result of a constipation-induced cologastric brake?* Clin Gastroenterol Hepatol 6: 556-560.
- 18 – Fernandez, S., Aspirot, A., Kerzner, B. et al. (2010) *Do Some Adolescents With Rumination Syndrome Have “Supragastric Vomiting”?* JPGN 50: 103-105
- 19 – Garipey, C., Mousa, H. (2009) *Clinical management of motility disorders in children*. Seminars in Pediatric Surgery 18: 224-238.

- 20 – Ziessman, H., Okolo, P., Mullin, G. *et al.* (2009) *Liquid gastric emptying is often abnormal when solid emptying is normal.* J Clin Gastroenterol 43: 639-643.
- 21 – Janssen, P., Harris, M., Jones, M. *et al.* (2013) *The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis.* Am J Gastroenterol 108: 1382-1391.
- 22 – Jericho, H., Adams, P., Zhang, G. *et al.* (2014) *Nausea predicts delayed gastric emptying in children.* J Pediatr 164: 89-92.
- 23 – Chogle, A., Saps, M. (2013) *Gastroparesis in Children: The Benefit of Conducting 4-hour Scintigraphic Gastric-Emptying Studies.* JPGN 56: 439-442.
- 24 – Guo, J., Maurer, A., Fisher, R. (2001) *Extending gastric emptying scintigraphy from two to four hours detects more patients with gastroparesis.* Dig Dis Sci 46: 24-29.
- 25 – Lee, A. (2013) *Gastroparesis: What is the Current State-of-the-Art for Evaluation and Medical Management? What are the Results?* J Gastrointest Surg 17: 1553-1556.
- 26 – Tomomasa, T., DiLorenzo, C., Morikawa, A. *et al.* (1996) *Analysis of Fasting Antroduodenal Manometry in Children.* Digestive Diseases and Sciences 41 (11): 2195-2203
- 27 – Ehrenpreis, E., Deepak, P., Sifuentes, H. *et al.* (2013) *The metoclopramide black box warning for tardive dyskinesia: effect on clinical practice, adverse event reporting, and prescription drug lawsuits.* Am J Gastroenterol 108: 866-872.
- 28 – Costalos, C., Gounaris, A., Varhalama, E. *et al.* (2002) *Erythromycin as a prokinetic agente in preterm infants.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 34: 23-25.
- 29 – Cooper, W., Griffin, M., Arbogast, P. *et al.* (2002) *Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis.* Arch Pediatr Adolesc Med 156: 647-650.
- 30 – Ray, W., Murray, K., Meredith, S. *et al.* (2004) *Oral Erythromycin and the Risk of Sudden Death from Cardiac Causes.* N Engl J Med 351: 1089-1096.
- 31 – Gomez, R., Fernandez, S., Aspirot, A. *et al.* (2012) *Effect of Amoxicillin/Clavulanate on Gastrointestinal Motility in Children.* JPGN 54: 780-784.
- 32 – Saliakellis, E., Karatzas, N., Iakovou, I. *et al.* (2015) *Serum levels of ghrelin and obestatin in children with symptoms suggestive of delayed gastric emptying of nuclear etiology.* Ann Gastroenterol 28 (4): 452-456.
- 33 – Camilleri, M., Acosta, A. (2015) *Emerging treatments in Neurogastroenterology: relamorelin: a novel gastrocolokinetic synthetic ghrelin agonist.* Neurogastroenterol Motil 27: 324-332.
- 34 – McCallum, R., Cynshi, O., US Investigative Team (2007) *Efficacy of mitemincin, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms suggesting diabetic gastropathy: a randomized, multi-center, placebo-controlled trial.* Aliment Pharmacol Ther 26: 107-116.
- 35 – Stevens, J., Jones, K., Rayner, C. *et al.* (2013) *Pathophysiology and pharmacotherapy of gastroparesis: current and future perspectives.* Expert Opin Pharmacother 14: 1171-1186.

- 36 – Lu, P., Teich, S., Lorenzo, C. *et al.* (2013) *Improvement of quality of life and symptoms after gastric electrical stimulation in children with functional dyspepsia*. *Neurogastroenterol Motil* 25: 567-e456.
- 37 – Teich, S., Mousa, H., Punati, J. *et al.* (2013) *Efficacy of permanent gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia in children and adolescents*. *Journal of Pediatric Surgery* 48: 178-183.
- 38 – Islam, S., Vick, L., Runnels, M. *et al.* (2008) *Gastric electrical stimulation for children with intractable nausea and gastroparesis*. *Journal of Pediatric Surgery* 43: 437-442.
- 39 – Islam, S., McLaughlin, J., Pierson, J. *et al.* (2016) *Long-term outcomes of gastric electrical stimulation in children with gastroparesis*. *Journal of Pediatric Surgery* 51: 67-71.
- 40 – Melzer, J., Rosch, W., Reichling, J. *et al.* (2004) *Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast)*. *Aliment Pharmacol Ther* 20: 1279-1287.
- 41 – Hayakawa, M., Ono, Y., Wada, T. *et al.* (2014) *Effects of Rikkunshito (traditional Japanese medicine) on enteral feeding and the plasma ghrelin level in critically ill patients: a pilot study*. *Journal of Intensive Care* 2: 53.

## **Anexo 1 – Gastroparesis Cardinal Symptom Index**

This questionnaire asks you about the severity of symptoms you may have related to your gastrointestinal problem. There are no right or wrong answers. Please answer each question as accurately as possible.

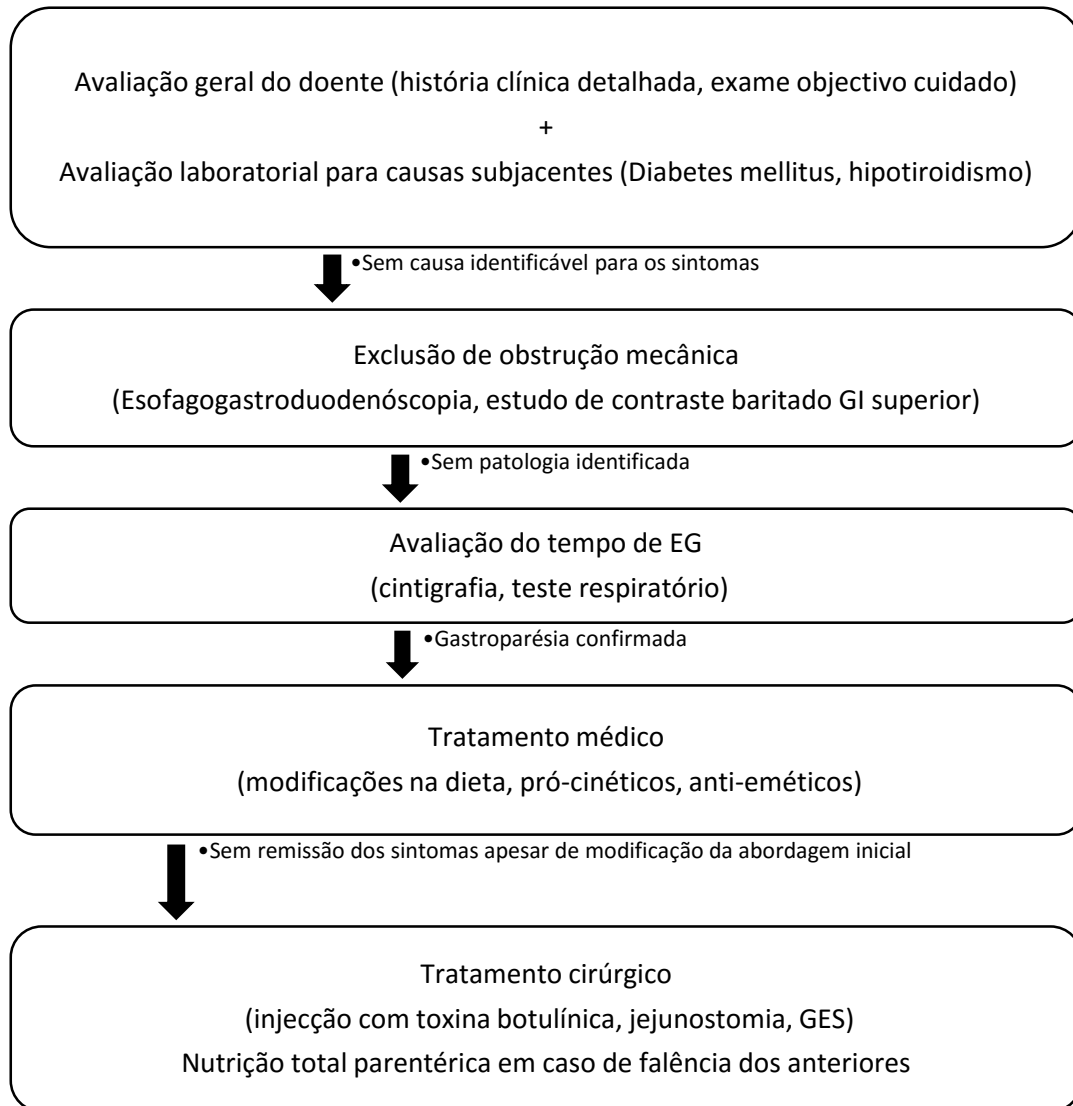
For each symptom, please *circle the number* that best describes how *severe* the symptom has been during the past 2 weeks. If you have not experienced this symptom, circle 0. If the symptom has been very mild, circle 1. If the symptom has been mild, circle 2. If it has been moderate, circle 3. If it has been severe, circle 4. If it has been very severe, circle 5. Please be sure to answer every question.

Please rate the severity of the following symptoms during the past 2 weeks.

	None	Very mild	Mild	Moderate	Severe	Very severe
1. nausea (feeling sick to your stomach as if you were going to vomit or throw up)	0	1	2	3	4	5
2. retching (heaving as if to vomit, but nothing comes up)	0	1	2	3	4	5
3. vomiting	0	1	2	3	4	5
4. stomach fullness	0	1	2	3	4	5
5. not able to finish a normal-sized meal	0	1	2	3	4	5
6. feeling excessively full after meals	0	1	2	3	4	5
7. loss of appetite	0	1	2	3	4	5
8. bloating (feeling like you need to loosen your clothes)	0	1	2	3	4	5
9. stomach or belly visibly larger	0	1	2	3	4	5

**Fig. 1 – Gastroparesis Cardinal Symptom Index**, retirado de Revicki, D., Rentz, A., Dubois, D. *et al.* (2004) *Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms*. Qual Life Res 13: 833-844.

## Anexo 2 – Algoritmo de diagnóstico e tratamento da Gastroparésia



**Fig. 2 – Algoritmo de diagnóstico e tratamento da Gastroparésia**, adaptado de Saliakellis, E., Fotoulaki, M. (2013) *Gastroparesis in children*. *Ann Gastroenterol* 26 (3): 204-211.