



NEUROPATIA DO PLEXO MIOÉNTÉRICO NA CONSTIPAÇÃO INTESTINAL CRÔNICA FUNCIONAL REFRATÁRIA

MYENTERIC PLEXUS NEUROPATHY IN REFRACTORY FUNCTIONAL CHRONIC INTESTINAL CONSTIPATION

Lucas Alves Mendonça¹

Dra. Tanielly Paula Sousa²

Karyna Gabriela Vieira Bonfim³

Luís Augusto Vicentini⁴

Resumo: A constipação intestinal crônica funcional (CICF) é frequentemente atribuída a fatores comportamentais, mas em casos refratários há evidência crescente de disfunção primária do sistema nervoso entérico (SNE), especialmente do plexo mientérico. Esta revisão narrativa objetivou analisar as evidências morfofuncionais que associam alterações no plexo mientérico à CICF e como esse entendimento fundamenta terapias racionais. A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Web of Science, EMBASE e LILACS (2010–2024), com termos MeSH relacionados a “Myenteric Plexus”, “Constipation” e “Enteric Nervous System”. Foram incluídos estudos histológicos (full-thickness), manometria colônica, ensaios clínicos com procinéticos e revisões especializadas. Os resultados demonstram que pacientes com CICF refratária apresentam redução de 30–60% de neurônios nNOS⁺ (inibitórios), perda de células intersticiais de Cajal (CICs) e hipoganglionose, achados correlacionados à ausência de ondas propagadas na manometria. Fármacos como prucaloprida (agonista 5-HT₄) e linaclotide (agonista da guanilato ciclase-C) atuam diretamente no SNE, restaurando o equilíbrio entre contração e relaxamento. Conclui-se que a CICF refratária frequentemente reflete uma neuropatia do plexo mientérico com base orgânica comprovada, permitindo diagnóstico mais preciso e terapêutica baseada em mecanismos fisiopatológicos.

Palavras-chave: Constipação intestinal crônica. Sistema nervoso entérico. Plexo mientérico. Neuropatia gastrointestinal. Procinéticos.

¹ Discente de Medicina; lucasalvesmendonca3@academico.unifimes.edu.br.

² Docente de Medicina.

³ Discente de Medicina.

⁴ Discente de Medicina.



Abstract: Chronic functional constipation (CFC) is often attributed to behavioral factors, yet refractory cases increasingly show primary dysfunction of the enteric nervous system (ENS), particularly the myenteric plexus. This narrative review aimed to analyze the morphofunctional evidence linking myenteric plexus alterations to CFC and how this understanding underpins rational therapies. The search was conducted in PubMed/MEDLINE, Web of Science, EMBASE, and LILACS (2010–2024), using MeSH terms “Myenteric Plexus”, “Constipation”, and “Enteric Nervous System”. Included were full-thickness histological studies, colonic manometry, clinical trials with prokinetics, and expert reviews. Results show that patients with refractory CFC have a 30–60% reduction in nNOS⁺ inhibitory neurons, loss of interstitial cells of Cajal (ICCs), and hypoganglionosis—findings correlated with absent propagated contractions on manometry. Drugs such as prucalopride (5-HT₄ agonist) and linaclotide (guanylate cyclase-C agonist) act directly on the ENS, restoring the balance between contraction and relaxation. It is concluded that refractory CFC often reflects a myenteric plexus neuropathy with a demonstrable organic substrate, enabling more precise diagnosis and mechanism-based therapy.

Keywords: Chronic constipation. Enteric nervous system. Myenteric plexus. Gastrointestinal neuropathy. Prokinetics.

INTRODUÇÃO

A constipação intestinal crônica funcional (CICF) é definida pela presença de ≥ 2 dos seguintes critérios (Roma IV): esforço evacuatório, fezes endurecidas, sensação de evacuação incompleta, sensação de obstrução anorretal, manobras digitais para facilitar a evacuação e < 3 evacuações semanais — por ≥ 6 meses, na ausência de causas estruturais ou metabólicas (Linnemann et al., 2023). Atinge cerca de 14% dos adultos, com predomínio em mulheres e idosos.

Apesar de sua alta prevalência, a abordagem clínica ainda é marcada por simplificações: “falta de fibra”, “sedentarismo” ou “ansiedade” são diagnósticos empíricos frequentes. Contudo, em até 30% dos casos refratários, essas explicações não sustentam a gravidade ou a persistência dos sintomas (Camilleri et al., 2022).



Nesse contexto, o sistema nervoso entérico (SNE) emerge como peça-chave. Composto por ~100–500 milhões de neurônios — mais que a medula espinhal —, o SNE é capaz de coordenar motilidade, secreção e fluxo sanguíneo local de forma autônoma (Furness, 2022). O plexo mientérico (de Auerbach), localizado entre as camadas muscular longitudinal e circular, é o principal regulador do peristaltismo. Sua disfunção, particularmente a perda de neurônios inibitórios, leva não à lentidão, mas à descoordenação motora — um fenômeno fisiopatológico distinto e passível de caracterização objetiva (Knowles; Bassotti, 2021). Esta revisão tem como objetivo integrar evidências de morfologia, fisiologia e farmacologia para propor um modelo clínico-fisiopatológico atualizado da CICF, centrado na neuropatia do plexo mientérico.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, conduzida entre 1º de fevereiro e 7 de março de 2026, com rigor metodológico baseado nas orientações de Greenhalgh et al. (2019). As bases consultadas foram PubMed/MEDLINE, Web of Science, EMBASE e LILACS, abrangendo o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2024. A estratégia de busca utilizou a combinação de termos MeSH e livres: (“Myenteric Plexus”[Mesh] OR “Enteric Nervous System”[Mesh]) AND (“Constipation”[Mesh] OR “Colonic Diseases, Functional”[Mesh]) AND (“physiopathology”[Subheading] OR “drug therapy”[Subheading]).

Foram incluídos estudos em humanos, publicados em inglês, português ou espanhol, que abordassem: (1) estudos histológicos com biópsia intestinal full-thickness; (2) estudos de manometria colônica de alta resolução; (3) ensaios clínicos randomizados com procinéticos que discutissem mecanismo de ação no SNE; (4) revisões especializadas em neurogastroenterologia (níveis de evidência I–III). Excluíram-se estudos sobre constipação por obstrução mecânica, doença inflamatória intestinal, causas neurológicas centrais (ex.: Parkinson), estudos em animais sem validação translacional e artigos sem texto completo ou com baixa qualidade metodológica (avaliada por checklist JBI adaptada). A síntese foi estruturada em três eixos: morfologia do plexo mientérico, alterações na CICF refratária e mecanismos de ação de procinéticos modernos.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Arquitetura funcional do plexo mientérico

O plexo mientérico é organizado em circuitos reflexos locais. Dois tipos neuronais são fundamentais para o peristaltismo (Sanders; Ward, 2022), conforme sintetizado na Tabela 1.

Tabela 1: Tipos neuronais do plexo mientérico e suas funções			
Tipo neuronal	Neurotransmissores principais	Função	Alvo
Excitatório	Acetilcolina (ACh), Substância P	Contração da musculatura circular proximal ao bolo	Camada muscular circular
Inibitório	Óxido nítrico (NO, via nNOS), VIP	Relaxamento da musculatura circular distal ao bolo	Camada muscular circular + CICs

Fonte: Elaborado pelos autores.

As células intersticiais de Cajal (CICs) atuam como intermediárias: recebem sinalização neural e geram potenciais lentos que sincronizam a contração em segmentos intestinais (Huettner et al., 2023). Sem CICs ou sem neurônios nNOS⁺, o intestino perde a capacidade de coordenar contração e relaxamento — o bolo avança parcialmente e estagna.

Alterações do plexo mientérico na CICF refratária

Estudos com biópsia full-thickness (padrão-ouro para avaliação do SNE) revelam padrões consistentes em pacientes com CICF refratária:

- Redução de neurônios nNOS⁺: 52–78% dos pacientes com constipação de trânsito lento apresentam redução >30% de neurônios nitrérgicos no cólon distal (Bassotti et al., 2020);
- Perda de CICs: >40% de redução em 65% dos casos, correlacionada à ausência de ondas propagadas na manometria de alta resolução (Dinning et al., 2021);
- Hipoganglionose: densidade neuronal reduzida em 30–45% dos casos, associada a pior resposta a laxantes osmóticos (Herring et al., 2022).

Esses achados explicam achados funcionais: pressão basal elevada, contrações isoladas não propagadas e ausência de resposta ao balão retal — indicando falha no reflexo inibitório anorretal.



Terapias que atuam no nível do SNE

A Tabela 2 resume os principais fármacos que modulam o SNE, restaurando a lógica neural do peristaltismo.

Tabela 2: Fármacos que atuam no sistema nervoso entérico			
Fármaco	Alvo molecular	Ação no SNE	Efeito clínico
Prucaloprida	Receptor 5-HT ₄ (pré-sináptico)	Aumento da liberação de ACh e NO → contração proximal + relaxamento distal	Restaura peristaltismo coordenado; 37–42% alcançam ≥3 evacuações/semana (RR 2,8 vs. placebo) (Camilleri et al., 2021)
Linaclotide	Guanilato ciclase-C (enterócitos + neurônios)	Aumento da secreção de Cl ⁻ /H ₂ O + aumento da liberação de VIP → relaxamento circular	Alívio de constipação e dor; resposta em 52% dos pacientes com CICF + dor visceral (Lin et al., 2021)

Fonte: Elaborado pelos autores.

Ambos atuam modulando, não forçando, o intestino — restaurando a lógica neural do peristaltismo.

Discussão integrada

Esta revisão demonstra que a CICF refratária não é um diagnóstico de exclusão, mas frequentemente um diagnóstico positivo de neuropatia do plexo mientérico. A perda seletiva de neurônios inibitórios (nNOS⁺) e CICs leva a um fenótipo distinto: constipação por falha no relaxamento, não por lentidão global.

Essa compreensão tem implicações práticas:

Diagnóstica: justifica manometria colônica de alta resolução e, em centros especializados, biópsia full-thickness em casos refratários (Dinning et al., 2021);

Terapêutica: orienta escolha racional — prucaloprida para dismotilidade neural pura; linaclotide para quadros com hipersensibilidade visceral associada;

Pedagógica: integra histologia (plexo mientérico), fisiologia (peristaltismo) e farmacologia (5-HT₄, GC-C) no ensino do ciclo básico e clínico.

Limitações desta revisão incluem o predomínio de estudos observacionais e a escassez de biópsias em larga escala — mas a convergência entre dados histológicos, funcionais e terapêuticos reforça a validade do modelo proposto.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A constipação intestinal crônica funcional refratária frequentemente reflete uma neuropatia do plexo mientérico, caracterizada por perda de neurônios inibitórios e células intersticiais de Cajal, com consequente falha no relaxamento distal ao bolo fecal. Esse substrato orgânico, embora microscópico, é mensurável e passível de intervenção. Reconhecê-lo permite transitar de uma medicina empírica para uma abordagem fisiopatologicamente fundamentada, mais eficaz, mais compassiva e mais justa com o paciente que há anos ouve: “não tem nada, é só ansiedade”.

REFERÊNCIAS

BASSOTTI, G. et al. Quantitative analysis of myenteric plexus neurons in constipation. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 32, n. 5, e13772, 2020.

CAMILLERI, M. et al. Chronic constipation: pathophysiology and treatment options. *Gut*, v. 71, n. 2, p. 402–414, 2022.

CAMILLERI, M. et al. Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation. *American Journal of Gastroenterology*, v. 116, n. 8, p. 1635-1645, 2021.

DINNING, P. G. et al. High-resolution colonic manometry in slow-transit constipation. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 33, n. 2, e13972, 2021.

FURNESS, J. B. The enteric nervous system and its role in gastrointestinal motility. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 19, n. 3, p. 181–196, 2022.

GREENHALGH, T. et al. How to implement evidence-based healthcare: lessons from the front line. *BMJ*, v. 365, l2561, 2019.

HERRING, C. A. et al. Pathophysiology of chronic constipation. *Current Gastroenterology Reports*, v. 24, p. 109-119, 2022.

HUETTNER, E. et al. Role of interstitial cells of Cajal in the generation of slow waves. *Neurogastroenterology and Motility*, v. 35, n. 1, e14482, 2023.

KNOWLES, C. H.; BASSOTTI, G. Neuropathic mechanisms in chronic constipation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, n. 10, p. 705-718, 2021.

LIN, Z. et al. Linaclotide modulates enteric neuronal activity. *Gastroenterology*, v. 161, n. 3, p. 912-924.e5, 2021.



X COLÓQUIO ESTADUAL DE PESQUISA MULTIDISCIPLINAR
VIII CONGRESSO NACIONAL DE PESQUISA MULTIDISCIPLINAR
VII PRÊMIO UNIFIMES DE INOVAÇÃO E EMPREENDEDORISMO

CONHECIMENTO EM MOVIMENTO:
PESQUISA E INOVAÇÃO NO CONTEXTO MULTIDISCIPLINAR



18 a 20
MAIO DE 2026

LINNEMANN, M. I. et al. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders: a global perspective. *Gastroenterology*, v. 164, n. 4, p. 620–632, 2023.

SANDERS, K. M.; WARD, S. M. The physiology of enteric neurons, glia, and interstitial cells of Cajal. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 23, n. 12, p. 767-783, 2022.

