

Tratamento médico da incontinência anal: opções farmacológicas com impacto clínico no adulto

Medical management of anal incontinence: pharmacological options with clinical impact on adults

C. Pires, P. Salgueiro, D. Falcão, A. Rei, F. Castro-Poças

RESUMO

A incontinência anal (IA) consiste na perda involuntária de conteúdo fecal pelo canal anal. A sua prevalência e impacto na qualidade de vida (QV) dos doentes são significativos. O estigma que lhe está associado condiciona subdiagnóstico e subtratamento. O tratamento médico inclui diferentes classes farmacológicas, apesar da ausência de evidência em alguns casos. Este trabalho tem como objetivo a revisão bibliográfica do tratamento médico da IA com impacto clínico, em adultos. Esta revisão foi realizada a partir de um estudo mais lato, através da pesquisa de artigos da base de dados eletrónica Pubmed-Medline, publicados nos últimos 20 anos nos idiomas português, inglês e espanhol. As terapêuticas disponíveis para IA devem ser escolhidas mediante a etiologia e preferências do doente, contribuindo para a melhoria clínica e da QV. A verificação da eficácia e segurança dos fármacos disponíveis é indispensável para a prescrição. Os anti-diarreicos e anti-obstipantes são os fármacos com maior evidência no tratamento da IA associada a diarreia e obstipação, respetivamente. Contudo, outras classes com menor evidência, como os antidepressivos tricíclicos (ADT), parecem produzir efeito independentemente das comorbilidades e requerem mais investigação.

Palavras-chave: incontinência anal; tratamento médico; amitriptilina; qualidade de vida

ABSTRACT

Anal incontinence (AI) is the involuntary loss of fecal content through the anal canal. Its prevalence and impact on patients' quality of life (QoL) are remarkable. The stigma associated with it implies under-diagnosis and undertreatment. Medical treatment includes different pharmacological classes despite the absence of evidence in some cases. This work aims to review the literature on the medical treatment of AI with clinical impact in adults. This review was carried out from a broader study, by searching articles in the Pubmed-Medline electronic database, published in the last 20 years in Portuguese, English and Spanish. The therapies available for AI should be selected based on the etiology and patient's preferences, providing clinical and QoL improvement. Certification of efficacy and safety of available drugs is necessary for prescribing. Antidiarrheals and laxatives are the drugs with major evidence in the treatment of IA associated with diarrhea and constipation, respectively. Other classes with less evidence, such as tricyclic antidepressants (TCAs), may produce effects independently of comorbidities and require more investigation.

Keywords: anal incontinence; medical treatment; amitriptyline; quality of life

*Carolina Pires

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Interna de Formação Geral, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

*Paulo Salgueiro

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Serviço de Gastrenterologia, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Daniela Falcão

Serviço de Gastrenterologia, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Andreia Rei

Serviço de Gastrenterologia, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Fernando Castro-Poças

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Serviço de Gastrenterologia, Departamento de Medicina, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

*Ambos os autores tiveram igual participação na realização do artigo

INTRODUÇÃO

A Incontinência anal (IA) é um distúrbio defecatório, caracterizado pela perda involuntária e recorrente de conteúdo fecal, com duração superior a 3 meses em indivíduos com controlo de esfíncteres previamente adquirido.^{1,2} A IA tem impacto na qualidade de vida (QV) dos doentes em termos sociais, económicos e da sua fucionalidade.³

A prevalência mundial da IA é de 7,7%, podendo atingir os 25-35% nos doentes institucionalizados e sendo semelhante entre géneros.^{4,5,6} Estes valores são provavelmente subestimados pelo sentimento de vergonha e fobia social. Os fatores de risco conhecidos são: diarreia, incontinência urinária (IU), obesidade, cirurgia anorretal, parto traumático.^{7,3}

A perda de conteúdo fecal é prevenida através da interação entre o complexo esfíncteriano, a consistência/volume das fezes, a capacidade de armazenamento retal e a função neurológica.^{1,4} O compromisso de qualquer elemento envolvido na continência pode causar IA (quadro I), sendo a etiologia multifatorial a mais comum.³ A IA pode classificar-se em: passiva (perda impercetível de conteúdo fecal); de urgência (vontade de defecar inadiável); mista (reúne características dos tipos anteriores); de overflow (impactação fecal e escorrência anal); e idiopática.^{3,4,8}

A avaliação inicial de um doente com IA deve contemplar uma anamnese que englobe a caracterização da IA, história ginecológica-obstétrica e médico-cirúrgica.^{3,4} O exame proctológico tem um papel fundamental na investigação do *soiling* e da integridade neuromuscular perianal.^{4,7,8}

Na maioria dos casos o diagnóstico etiológico da IA depende de meios complementares de diagnóstico (MCD)⁹ que inicialmente têm como intuito a exclusão de causas secundárias de IA (patologia tiroideia/neoplásica/inflamatória),⁴ estando posteriormente recomendado o estudo dirigido com ecoendoscopia anal (EA) e manometria anorretal (MAR).^{7,10}

A uniformização de critérios de avaliação da resposta terapêutica deve ser realizada através de escalas de gravidade e de QV validadas para IA.^{1,11} A escala de *Wexner* (*The Cleveland Clinic Florida Scoring System*) pontua a frequência dos sintomas de IA e alterações no estilo de vida.¹² A escala *Fecal Incontinence Quality of Life* (FIQOL)

QUADRO I: Etiologia da incontinência anal.³

Mecanismo de continência alterado	Causas
Disfunção do complexo esfíncteriano	Não traumática: patologias neurológicas (diabetes mellitus, lesão medula espinal) e patologias infiltrativas (esclerose sistémica) Traumática: parto vaginal, cirurgia anorretal (fístulas, patologia hemorroidária, após injeção de toxina botulínica)
Diminuição da sensibilidade retal	Diabetes <i>mellitus</i> , doença de Parkinson, lesões da medula espinal
Diminuição da capacidade de armazenamento retal	Proctite, proctite rádica; proctectomia
Alteração da consistência das fezes	Diarreia; fezes duras com impactação fecal

é dirigida ao impacto da IA na QV dos doentes e abrange quatro escalas psicossociais.¹³

A escolha do tratamento da IA deve considerar a etiologia e as preferências do doente, proporcionando uma melhoria dos sintomas e da QV. Este inclui medidas dietéticas/estilo de vida, fármacos, *biofeedback* (BFB), estimulação nervosa e cirurgia. As medidas dietéticas/estilo de vida são recomendadas a todos os doentes (regularização dos hábitos intestinais, cessação tabágica, controlo de peso).^{14,15} O tratamento médico da IA e o BFB constituem as opções terapêuticas de primeira linha.¹⁵ A estimulação percutânea do nervo tibial (EPNT) é a segunda linha de tratamento conservador.^{7,15} A estimulação nervosa sagrada (ENS) e a cirurgia são abordagens invasivas com indicação na falência do tratamento conservador.¹⁵

Considerando que muitos fármacos disponíveis para a IA são utilizados de forma *off-label*, pela escassez de evidência científica, o principal objetivo deste estudo é realizar a revisão bibliográfica do tratamento médico da IA com impacto clínico em adultos.

METODOLOGIA

Este artigo analisa os estudos com impacto clínico (melhoria dos sintomas, pontuação de escalas validadas e/ou opinião subjetiva), em doentes adultos com IA, a partir de

QUADRO II: Tratamento médico da incontinência anal com impacto clínico no adulto .

Artigo	Fármaco	Tipo de IA	Impacto na clínica da IA	Escala de severidade e QV	Impacto na função anorretal	Efeitos adversos
Antidiarreicos						
Read <i>et al.</i> ¹⁷ n=26 Randomizado Feminino (61%)	Loperamida 12mg/dia	Líquidos e urgência	Diminuição da frequência da IA e urgência	Não aplicadas Diário intestinal	Aumento da PAR máxima	Obstipação n=11
Sun <i>et al.</i> ¹⁸ 1997 n= 11 Randomizado Feminino (73%)	Óxido de loperamida 8mg/dia	IA; diarreia; urgência	Menos eficaz que a loperamida	VAS Diário intestinal	Aumento da PAR mínima	Obstipação n=1
Markland <i>et al.</i> ¹⁹ n=80 Randomizado Masculino (68%)	Loperamida 2mg/dia vs <i>psyllium</i> 3,4mg/dia	Líquidos ou sólidos	Melhoria da frequência da IA, FISI e FIQOL	FISI MMHQ Diário intestinal	Sem efeito	Obstipação (loperamida) Diarreia com (<i>psyllium</i>)
Hallgren <i>et al.</i> ²⁰ n=30 Randomizado Masculino (73%)	Loperamida 6-16mg/dia	Pós proctocolectomia restaurativa	Diminuição da frequência da IA	Não aplicadas Diário intestinal	Aumento da PAR	Não reportados
Sze <i>et al.</i> ²¹ n=69 Não randomizado Feminino (100%)	Metilcelulose seguida de Loperamida	Líquidos e sólidos	Taxa de cura de 46%	Pescatori Diário intestinal	Não avaliado	Obstipação n=1
Fox <i>et al.</i> ²² n=7 Randomizado Masculino (70%)	Loperamida 2,4,6 mg/dia + orlistat 120mg	"Problemas de continência"	Aumento da Continência e consistência dose-dependente	Não aplicadas Diário intestinal	Aumento da PAR, PC (2 e 4 mg)	Obstipação dose-dependente
Remes-Troche <i>et al.</i> ²³ n=21 Feminino (90%)	Grupo (A)- Colestiramina 2g + BFB Grupo (B)- BFB	IA refratária antidiarreicos	Diminuição da frequência da IA em (A) e (B)	VAS Diário intestinal	Aumento PAR, PC e volumes de continência	Obstipação n=4
Van der Hagen <i>et al.</i> ²⁴ n=50 Não randomizado Masculino (82%)	Tratamento Sequencial: - <i>Psyllium</i> 3,25g + dieta -Irrigação retal -Colestiramina 4g	<i>Soiling</i>	79% resolveram <i>soiling</i>	<i>Vaizey</i> Diário intestinal	Não avaliado	Não reportados
Suplementos dietéticos						
Bliss <i>et al.</i> ²⁸ n=39 Randomizado Feminino (79%)	GA (25g/dia) vs <i>Psyllium</i> (7g/dia) n=8 sob antidiarreicos	Líquidos	Diminuição da frequência da IA >50% (GA e <i>psyllium</i>)	Não aplicadas Diário intestinal	Não avaliado	Flatulência n=2
Bliss <i>et al.</i> ²⁷ n=189 Randomizado Feminino (79%)	GA vs <i>psyllium</i> vs CMC 16g/dia	Líquidos	- <i>Psyllium</i> diminuiu IA em 50% -CMC aumentou frequência da IA	FIQOL Diário intestinal	Não avaliado	Cólica abdominal <i>psyllium</i> >GA
Lauti <i>et al.</i> ²⁹ n=63 Randomizado Feminino (57%)	Loperamida 4mg +/- <i>Psyllium</i>	Muco, líquidos, sólidos	Semelhante entre grupos	FISI FIQOL	Não avaliado	Não reportados
Lauti <i>et al.</i> ²⁹ n=63 Randomizado Feminino (57%)	Programa de intervenção IU/IA	Líquidos; sólido; gases; urgência	Melhoria da IU e IA (pontuação PGI-I)	<i>Vaizey</i> PGI-I	Não avaliado	Não reportados

Continuação na página seguinte >>

<< Continuação na página anterior

Anti-obstipantes						
Chassagne <i>et al.</i> ³¹ n=206 Randomizado Feminino (81%)	Lactulose 30g/dia vs Lactulose 30g/dia + supositórios de glicerina (1/dia) + irrigação retal (1x/semana)	IA de <i>overflow</i>	Semelhante entre grupos Diminuição da frequência da IA e sujidade da roupa nos doentes que responderam às medidas de esvaziamento retal	Não aplicadas	Não avaliado	Não reportados
Alfa agonistas						
Carapeti <i>et al.</i> ³² n=12 Randomizado Feminino (58%)	Fenilefrina 10% margem anal	Bolsa ileoanal Sólidos, líquidos	Melhoria subjetiva, <i>Wexner</i> Resolução da IA noturna	<i>Wexner</i>	Aumento da PAR	Não reportados
Barak <i>et al.</i> ³³ n=19 Randomizado Masculino (84%)	Oximetazolina 1% intra-anal	IA neurogénica	Melhoria: frequên- cia da IA, FIQOL e subjetiva	FISI, FIQOL Diário intestinal	Não significativo	Semelhante ao placebo
Bharucha <i>et al.</i> ³⁴ n=12 Não randomizado Feminino (100%)	Clonidina 0,2mg transdérmica	Urgência, mista	Melhoria: frequência da IA, urgência, FICA e subjetiva	FICA, FIQOL, opinião sub- jetiva Diário intestinal	Aumento da <i>compliance</i> retal Diminuição da sensibilidade retal	Dermatite alérgica, fadiga, sintomas ortostáticos n=6
Bharucha <i>et al.</i> ³⁵ n=43 Randomizado Feminino (100%)	Clonidina PO 0,2mg/dia	Urgência	Diminuição da fre- quência da IA e fezes líquidas (doentes c/ diarreia)	FICA, FIQOL, VAS Diário intestinal	Sem efeito	Xerostomia n=16
Antidepressivos tricíclicos						
Santoro <i>et al.</i> ³⁷ n=18 Não randomiza- dos Feminino (89%)	Amitriptilina 20mg/dia	IA idiopática	Melhoria: sintomas (89%), Miller e diminuição da frequência da defecação	Miller	Diminuição da frequência e amplitude de CRM e otimização das pressões anais	Sonolência e xerostomia n=4
Outros fármacos						
Pinedo <i>et al.</i> ³⁸ n=50 Randomizado Feminino (100%)	Pomada Al-Zn (intra-retal)	Desconhecido	Melhoria: <i>Wexner</i> e FIQOL	<i>Wexner</i> FIQOL	Não avaliado	Não reportados
Irei <i>et al.</i> ³⁹ n=24 Não randomizado Feminino (70%)	Hidrocloroto de propiverina 10-20mg	Líquidos, sólidos, urgência	Melhoria: frequência da IA, <i>Wexner</i> , FISI, FIQOL	<i>Wexner</i> FISI FIQOL	Sem alterações	Suspensão por tonturas n=1
Cundal <i>et al.</i> ⁴⁰ n=13 Não randomizado Feminino (92%)	O ₂ hiperbárico	Neuropatia do pudendo	Melhoria: <i>Wexner</i>	<i>Wexner</i> FISI	Diminuição das latências do nervo pu- dendo	Não reportados

Continuação na página seguinte >>

<< Continuação na página anterior

Comparação de modalidades terapêuticas						
Norton <i>et al.</i> ⁴¹ n=171 Randomizado Feminino (93%)	Antidiarreico vs BFB	Sintomas de IA	Semelhante entre grupos	Vaizey, opinião subjetiva	Semelhante entre grupos	Não reportados
Damon <i>et al.</i> ⁴² n=157 Randomizado Feminino (77%)	Laxantes/loperamida + BFB vs Laxantes/loperamida	IA passiva (fezes, gases)	Maior sucesso terapêutico (combinação)	Wexner, FIQOL, opinião subjetiva	Aumento da PC (combinação)	Não reportados
Sjodahl <i>et al.</i> ⁴³ n=57 Randomizado Feminino (100%)	Loperamida (1-2mg) + <i>psyllium</i> (2g) vs BFB vs combinação	IA passiva urgência	Diminuição da frequência da IA, urgência, fezes líquidas (combinação)	Diário intestinal	Diminuição da PAR (combinação)	Não reportados
Jelovsek <i>et al.</i> ⁴⁴ n= 300 Randomizado Feminino (100%)	Educação vs loperamida vs BFB vs combinação	Líquidos, sólidos	Semelhante entre grupos	Vaizey Diário intestinal	Sem efeito	Obstipação (loperamida)
Cuicchi <i>et al.</i> ⁴⁵ n=12 Randomizado Masculino (58%)	EPNT (SRAB) associada a: -Caulino +loperamida (IA) <i>Psyllium</i> + laxantes osmóticos (obstipação)	SRAB	Melhoria: SRAB, FISI, obstipação, FIQOL (combinação)	SRAB, FISI, obstipação, FIQOL Diário intestinal	Não avaliado	Não reportados
Tjandra <i>et al.</i> ⁴⁶ n=120 Randomizado Feminino (93%)	Loperamida + BFB vs ENS	Wexner > 12 IA passiva, urgência	Melhoria: frequência da IA, Wexner, FIQOL. Continência completa 47,2% (ENS)	Wexner, FIQOL Diário intestinal	Sem efeito	Dor local, seroma, parestesias vaginais (ENS); Obstipação (loperamida)

Al-Zn: Zinco-Alumínio; BFB: Biofeedback; CMC: Carboximetilcelulose; CRM: Complexos Retais Motores; ENS: Estimulação Nervosa Sagrada; EPNT: Estimulação Percutânea do Nervo Tibial; FICA: *Fecal Incontinence and Constipation Assessment*; FIQOL: *Fecal Incontinence Quality Of Life*; FISI: *Fecal incontinence Severity Index*; GA: Goma Arábica; IA: Incontinência Anal; IU: Incontinência Urinária; MMHQ: *Modified Manchester Health Questionnaire*; PAR: Pressão Anal de Repouso; PC: Pressão de Contração; PGI-I: *Patient Global Impression of Improvement*; PO: Per os; QV: Qualidade de Vida; SRAB: Síndrome de Ressecção Anterior Baixa; VAS: *Visual Analogue Scale*.

uma dissertação de mestrado mais abrangente, na qual se procedeu à revisão bibliográfica do tratamento médico da IA. Os artigos recolhidos da base de dados eletrónica *PubMed-Medline* são de investigação, integram o período de 2000 a 2021 e foram publicados em português, inglês ou espanhol. Contudo, a escassez de estudos recentes acerca de fármacos antidiarreicos implicou a inclusão de artigos publicados em datas anteriores, pela sua relevância neste trabalho. Durante o processo de pesquisa fez-se uso dos termos: *fecal incontinence/drug therapy; anal incontinence; fecal incontinence/medical treatment; trycliclic antidepressants; gastrointestinal disorders*. Os artigos selecionados são referentes ao tratamento médico da IA e/ou distúrbios gastrointestinais funcionais ou à comparação do tratamento médico com outras modalidades terapêuticas, somente em humanos e para idades superiores a quatro anos.

RESULTADOS

A informação foi pesquisada entre setembro e novembro de 2021, com levantamento de 82 artigos, dos quais foram selecionados 29. Os resultados foram organizados por classe farmacológica (quadro II): antidiarreicos, suplementos dietéticos, anti-obstipantes, alfa agonistas, ADT, outros fármacos e a comparação do tratamento farmacológico com outras modalidades terapêuticas.

Antidiarreicos Loperamida

A loperamida é um agonista dos recetores mu-opioides intestinais com ação antidiarreica.^{7,16} A sua eficácia na IA motivou o estudo dos seus efeitos anorretais.^{17,18}

Read *et al.*¹⁷ (n=26) estudaram o efeito da loperamida (12mg/dia) no esfíncter anal interno (EAI) em doentes com diarreia e IA. Este antidiarreico reduziu o peso

fecal ($p < 0.001$), a frequência de IA ($p < 0.01$) e a urgência ($p < 0.001$).¹⁷ Registou-se uma melhoria da continência ($p < 0.005$), aumento da pressão anal de repouso (PAR) máxima ($p < 0.05$) e do volume necessário para abolir a recuperação do reflexo anal inibitório ($p < 0.005$).¹⁷ A obstipação ligeira foi o principal efeito lateral.¹⁷

Sun *et al.*¹⁸ ($n=11$) compararam o efeito do óxido de loperamida (OL) (8mg/dia) com a loperamida em doentes com diarreia. O OL mostrou-se inferior à loperamida na redução do peso fecal ($p=0.11$) e na melhoria da continência ($p < 0.07$).^{17,18} Apenas o OL aumentou a PAR mínima ($p=0.02$) e o tempo de trânsito cólico (TTC) sem interferir com o do intestino delgado.¹⁸ O principal efeito adverso foi a obstipação.¹⁸

Markland *et al.*¹⁹ ($n=80$) compararam a loperamida (2mg/dia) com a fibra alimentar *psyllium* (3,4mg/dia), no tratamento da IA. Ambas as substâncias diminuíram os episódios de incontinência ($p=0.01$ vs $p=0.04$) e a severidade dos sintomas ($p=0.005$ vs $p=0.05$).¹⁹ Apesar da loperamida ter melhorado a QV ($p=0.02$ vs. $p=0.12$), o aumento da PAR não foi reproduzido.^{17,18} A obstipação foi frequente com a loperamida, enquanto que o *psyllium* associou-se a diarreia (23,3%).¹⁹

O efeito da loperamida (6-16mg/dia) na função anorretal também foi estudado por Hallgren *et al.*²⁰ ($n=30$) em doentes com doença inflamatória intestinal e proctocolectomia reconstrutiva. Verificou-se uma associação entre o aumento da PAR ($p < 0.05$) e a diminuição dos episódios de IA/spotting noturnos ($p < 0.05$).²⁰ Contudo, a *compliance*, a contratilidade e a função sensitiva da bolsa ileal não sofreram alterações.²⁰

Sze *et al.*²¹ ($n=69$) avaliaram a eficácia da associação da loperamida e metilcelulose (fibra alimentar) no tratamento de mulheres com IA para líquidos e sólidos. O grupo de tratamento registou uma taxa de cura da IA de 46%, relativamente a 0% no grupo de controlo ($p < 0.01$).²¹ Apenas uma participante referiu obstipação como efeito adverso.²¹

Fox *et al.*²² ($n=10$) investigaram os efeitos da loperamida (2, 4, 6mg) na continência e função anorretal em obesos sob *orlistat* (terapêutica da obesidade que tem como efeitos adversos esteatorreia e urgência defecatória). Verificou-se uma relação linear entre o aumento da

consistência das fezes ($p=0.07$) e da continência ($p < 0.05$), com a dose de loperamida.²² No entanto, a PAR, pressão de contração (PC) ($p < 0.01$) e volumes de percepção retal e de urgência ($p < 0.01$) foram superiores para 2 e 4 mg de loperamida.²² Os efeitos da loperamida na consistência fecal foram superiores aos efeitos anorretais.²² Doses mais elevadas de loperamida causaram mais efeitos adversos, sem efeito anorretal adicional.²²

Colestiramina

A colestiramina é uma resina utilizada no tratamento da diarreia crónica por distúrbios da absorção.²³

Remes-Troche *et al.*²³ ($n=42$) compararam o BFB com a associação deste à colestiramina (2g) em doentes com IA refratária a outros antidiarreicos. Esta associação diminuiu a frequência ($p < 0.01$) e aumentou a consistência das fezes ($p < 0.001$).²³ A diminuição do número de episódios de IA ($p < 0.04$), o aumento da PAR ($p < 0.05$) e PC ($p < 0.05$) e os volumes de continência ($p < 0.05$) foram semelhantes entre grupos.²³ O efeito adverso mais frequente e dose-dependente foi a obstipação.²³

A colestiramina foi estudada²⁴ ($n=50$) como última linha de tratamento de doentes com *soiling*. As queixas de *soiling* resolveram em 79% dos doentes após tratamento sequencial com *psyllium*, dieta rica em fibra, irrigação retal e colestiramina.²⁴ Apenas um doente necessitou de colestiramina para resolução completa dos sintomas.²⁴ Estes resultados mostram que a evacuação anal completa é eficaz no tratamento do *soiling*.²⁴

Outros antidiarreicos

O uso de difenoxilato associado a atropina e codeína no tratamento da IA tornou-se obsoleto, pela baixa eficácia e efeitos laterais frequentes.^{25,26}

Suplementos dietéticos

Os suplementos dietéticos incluem fibras alimentares que aumentam o volume fecal em doentes com fezes líquidas.²⁷

Bliss *et al.*²⁸ ($n=39$) analisaram o efeito da goma arábica (GA) (25g) e *psyllium* (7g) em doentes com IA para líquidos. Ambos diminuíram a frequência da IA abaixo dos 50% ($p < 0.002$).²⁸ O *psyllium* reteve mais água nas fezes ($p < 0.001$).²⁸ Apenas dois doentes referiram flatulência

como efeito adverso.²⁸ O impacto na QV não foi avaliado.

Outro estudo²⁷ (n=189) avaliou os efeitos das fibras supramencionadas e da carboximetilcelulose (CMC) (16g/dia). Apenas o *psyllium* diminuiu a frequência de IA em 50% (p=0.048) e aumentou a fibra fecal por formação de gel nas fezes. A CMC aumentou a frequência da IA (p<0.02).²⁷ O *psyllium* causou mais cólica abdominal do que GA e placebo (p=0.03).²⁷ A consistência das fezes não sofreu alterações, contrariamente ao estudo anterior²⁸ e à loperamida.^{17,22} Esta intervenção não teve impacto na QV (FIQOL).²⁷ A dose de fibra utilizada nos dois estudos^{27,28} pode explicar as disparidades na frequência da IA e fibra fecal, sugerindo um efeito dose-dependente. O tratamento²⁷ concomitante com antidiarreicos (n=4), BFB (n=28) e a avaliação da gravidade da IA por escala não validada limitam a valorização dos resultados.

Apenas um estudo²⁹ (n=63) comparou a dieta pobre em fibra e a suplementação com *psyllium* em doentes sob loperamida (4mg). A pontuação da escala *Fecal Incontinence Severity Index* (FISI) diminuiu, enquanto a da escala FIQOL foi semelhante entre grupos.²⁹ Segundo estes resultados²⁹ a quantidade de fibra não influencia a resposta clínica em doentes sob loperamida. Contudo deve ter-se em conta a etiologia diversa da IA na análise deste estudo.²⁹

Brown *et al.*³⁰ (n=121) concluíram que um programa de intervenção conservador, incluindo suplementação de fibra em mulheres com >50 anos foi eficaz no tratamento da IA e IU.

Anti-obstipantes

A obstipação e a IA podem manifestar-se em simultâneo e o tratamento com laxantes e/ou enemas pode melhorar os sintomas de IA.¹⁰

Nos idosos institucionalizados a IA por impactação fecal é prevalente (30%).³¹ Chassagne *et al.*³¹ (n=206) investigaram o efeito do tratamento da obstipação nos sintomas de IA. Um grupo foi tratado com lactulose (30g/dia) e outro com lactulose (30g/dia), supositórios de glicerina (1x/dia) e irrigação retal (1x/semana).³¹ A frequência da IA foi semelhante nos dois grupos (p=0.9).³¹ Os participantes responsivos às medidas de evacuação retal apresentaram uma diminuição da frequência da

IA (p<0.02) e da sujidade da roupa (p<0.001) relativamente aos não responsivos.³¹ Este estudo demonstra que o esvaziamento retal completo por laxantes e/ou enemas diminui os episódios de IA e a carga de trabalho de enfermagem.³¹

Alfa agonistas

O EAI apresenta recetores α/β adrenérgicos, onde atuam os alfa agonistas, promovendo contração.³²

Carapeti *et al.*³² (n=12) avaliaram a eficácia da fenilefrina (10%; margem anal) em doentes com bolsa ileoanal. A fenilefrina permitiu uma melhoria sintomática subjetiva em 50% dos casos (p=0.07), resolução completa da IA noturna (n=4), diminuição da pontuação da escala de *Wexner* (p=0.015), aumento da PAR (p=0.012) e recuperação clínica superior ao placebo em todos os pacientes (p=0.04).³² Nenhum doente³² reportou efeitos adversos.

A oximetazolina (1%; intra-anal) é outro alfa agonista que foi investigado na IA neurogénica (n=19).³³ A IA diminuiu após intervenção (p=0.021), sobretudo IA para gases (p=0.046).³³ A pontuação da escala FISI não sofreu alterações, contrariamente à melhoria clínica relatada pelos pacientes.³³ Registaram-se melhorias na pontuação total da escala FIQOL (p=0.0868) e na subescala "Vergonha" (p=0.064). Os efeitos adversos foram equivalentes com oximetazolina e placebo.³³ A análise farmacocinética demonstrou que oximetazolina atua a nível local.³³

A clonidina é um alfa-2 agonista que aumenta a *compliance* e diminui o tónus e a sensibilidade cólica.³⁴ Bharucha *et al.*³⁴ (n=12) investigaram o efeitos da clonidina (0,2mg; transdérmica) no tratamento de mulheres obesas com IA de urgência. A clonidina diminuiu a frequência (p=0.03), aumentou a consistência das fezes (p<0.01), permitiu adiar a defecação durante mais tempo (p=0.03), aliviar os sintomas (p<0.001) e melhorar a pontuação da escala *Fecal Incontinence and Continence Assessment* (FICA) (p<0.01).³⁴ Verificou-se ainda aumento da *compliance* (p<0.05) e diminuição da sensibilidade (p=0.007) retais.³⁴ Os efeitos adversos (n=6) reportados foram dermatite alérgica, fadiga e sintomas ortostáticos.³⁴

Perante os resultados anteriores,³⁴ Bharucha *et al.*³⁵ (n=43) estudaram os efeitos da clonidina (0,2mg; oral)

no mesmo tipo de doentes. A severidade da IA, a consistência e frequência das fezes e os parâmetros anorretais foram semelhantes ao placebo.³⁵ Contudo, nas doentes com diarreia, a clonidina diminuiu a ocorrência de fezes líquidas ($p=0.018$) e de episódios de IA ($p=0.0825$).³⁵ O único efeito adverso significativo foi a xerostomia ($p<0.0001$).³⁵

Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Os ADT (amitriptilina) antagonizam recetores pré e pós-sinápticos (5-HT₁, H₁, M₁, α ₁, α ₂) e melhoram o TTC e a dor abdominal, podendo ser eficazes no tratamento da IA pela associação frequente com síndrome do intestino irritável (SII).³⁶

Santoro *et al.*³⁷ (n=18) investigaram o efeito da amitriptilina (20mg) no tratamento da IA idiopática. A amitriptilina melhorou as pontuações da escala de Miller ($p<0.001$), diminuiu os movimentos intestinais diários ($p<0.001$) e a frequência ($p<0.05$) e amplitude ($p<0.05$) dos complexos retais motores (CRM), em simultâneo com a otimização das pressões anais durante estes eventos ($p<0.001$).³⁷ Demonstrou-se melhoria sintomática em 89% dos doentes, sendo que 72% e 17% permaneceram incontinentes para gases e líquidos, respetivamente.³⁷ Ocorreram efeitos adversos (sonolência/xerostomia) em 22% sem necessidade de descontinuação.³⁷ A eficácia da amitriptilina³⁷ no tratamento da IA parece resultar da diminuição da motilidade retal e propriedades obstipantes. As pressões anorretais não se alteraram após tratamento, sugerindo uma farmacodinâmica distinta da loperamida.

Outros fármacos

Outros fármacos foram estudados com base na fisiopatologia da IA.

Tendo em conta que o alumínio contrai o músculo liso (via canais Ca²⁺), Pinedo *et al.*³⁸ (n=50) avaliaram o efeito do zinco-alumínio tópico (intra-retal) em mulheres com IA. Registaram uma melhoria das pontuações da escala de Wexner ($p<0.001$) e FIQOL ($p<0.001$) sem efeitos adversos relatados.³⁸

Irei *et al.*³⁹ (n=24) consideraram o hidrocloreto de propiverina (10-20mg), um anticolinérgico aprovado

no tratamento da IU, no tratamento da IA. Verificou-se diminuição da frequência da IA ($p=0.005$) e melhoria das pontuações das escalas de Wexner ($p<0.0001$), FISI ($p=0.003$) e FIQOL.³⁹ A função anorretal e a consistência das fezes não apresentaram alterações significativas.³⁹ Quatro doentes referiram efeitos adversos, sendo que apenas um descontinuou a terapêutica por tonturas.³⁹

A neuropatia do pudendo associa-se a trauma obstétrico e condiciona IA.³ Cundall *et al.*⁴⁰ (n=13) investigaram o papel do oxigénio hiperbárico na regeneração da função neurológica. As latências do nervo pudendo diminuíram ($p=0.003$), as pontuações da escala de Wexner melhoraram e as da FIQOL não sofreram alterações.⁴⁰ Contrariamente ao efeito neurofisiológico, as pontuações da escala de Wexner não se mantiveram após 6 meses.⁴⁰ A ausência de efeitos adversos⁴⁰ graves indica um bom perfil de segurança.

Comparação de modalidades terapêuticas

A fisiopatologia multifatorial da IA exige um conhecimento integrado das diferentes modalidades terapêuticas e da sua associação.

Norton *et al.*⁴¹ (n=171) compararam a eficácia de BFB, exercícios esfinterianos e medidas de estilo de vida associadas a tratamento farmacológico em doentes com IA. A melhoria da frequência de IA ($p<0.001$), continência ($p<0.001$), PAR ($p<0.002$), PC mantida ($p<0.002$) e escalas de QV foi semelhante em todos os grupos, sendo superior acima dos 60 anos e inferior nos obesos.⁴¹ O alívio e a resolução dos sintomas ocorreram em 74% e 6% dos participantes, respetivamente.⁴¹ Os autores⁴¹ salientam a influência da relação médico-doente, do seguimento diferenciado e valorizam a perceção subjetiva dos doentes.

Damon *et al.*⁴² (n=157) investigaram o benefício da associação de BFB e tratamento médico (dieta, laxantes, loperamida) em doentes com IA moderada/grave. O BFB registou maior sucesso terapêutico ($p=0.021$) e redução dos movimentos intestinais diários ($p=0.02$).⁴² A frequência da IA, IA de urgência e o uso de fraldas não foram significativamente diferentes entre grupos. Nenhum dos grupos melhorou as pontuações das escalas de IA, obstipação e QV.⁴²

Sjodahl *et al.*⁴³ (n=57) compararam a associação de

loperamida (2mg) e *psyllium* vs BFB vs associação dos tratamentos anteriores em mulheres com IA. A associação terapêutica aumentou a sensibilidade retal ($p < 0.01$) e diminuiu os episódios de IA passiva ($p = 0.04$), urgência fecal ($p = 0.001$), fezes líquidas ($p = 0.02$), perdas fecais ($p < 0.0001$) e PAR ($P = 0.04$).⁴³ Neste grupo,⁴³ a integridade esfinteriana não influenciou as perdas fecais. Nenhum tratamento⁴³ isolado teve impacto clínico ou na função anorretal. Os autores⁴³ consideraram o diário intestinal superior às escalas validadas e reconheceram benefício na associação de BFB e tratamento médico em doentes com IA e lesão estrutural.

Jelovsek *et al.*⁴⁴ ($n = 300$) compararam a eficácia da (1) educação; (2) BFB; (3) loperamida e educação; (4) loperamida e BFB; em mulheres com IA e consistência fecal normal. Todos os grupos melhoraram a pontuação da escala de *Vaizey*.⁴⁴ O grupo 2 foi superior ao grupo 1 na percepção de melhoria global ($p = 0.046$) e redução de 50% de IA diária ($p = 0.009$).⁴⁴ O grupo 4 necessitou de menos fraldas ($p = 0.036$) e aumentou a PC ($p = 0.00082$) comparativamente aos grupos 2 e 3, respetivamente.⁴⁴ As pontuações das escalas de QV foram semelhantes entre grupos.⁴⁴ A obstipação foi o efeito adverso mais reportado nos grupos tratados com loperamida ($p < 0.001$).⁴⁴ Estes resultados⁴⁴ sugerem que a supervisão terapêutica influencia a opinião subjetiva dos doentes e que a loperamida e o BFB otimizam a consistência das fezes e os parâmetros anorretais.

Cuicchi *et al.*⁴⁵ ($n = 12$) estudaram a associação da EPNT com o tratamento médico em doentes com síndrome de ressecção anterior baixa (SRAB). O silicato de alumínio, loperamida e exercícios do pavimento pélvico foram prescritos aos doentes com IA, enquanto que o *psyllium* e os laxantes osmóticos foram prescritos aos doentes com obstipação.⁴⁵ A EPNT melhorou as pontuações das escalas de SRAB ($p = 0.02$), IA ($p = 0.02$), obstipação ($p = 0.009$) e de algumas subescalas de QV.⁴⁵ Nenhum dos grupos⁴⁵ reportou efeitos adversos.

A IA severa (*Wexner* > 12) é frequentemente refratária.⁴⁶ Tjandra *et al.*⁴⁶ ($n = 120$) compararam o impacto do tratamento conservador e da ENS na QV de doentes com morbidade anorretal e IA passiva/urgência. A ENS diminuiu a frequência de IA ($p < 0.0001$), melhorou as

pontuações das escalas de *Wexner* e FIQOL, permitiu continência completa em 47.2% dos doentes e beneficiou doentes com antecedentes de ressecção retal anterior.⁴⁶ Contrariamente, o tratamento conservador não mostrou eficácia.⁴⁶ Salienta-se que a neuropatia do pudendo não influenciou o efeito da ENS⁴⁶ e a ausência de impacto anorretal sugere que a ENS não atua a nível esfinteriano. A ENS associou-se a dor local, seroma e parestesias vaginais, e a loperamida a obstipação.⁴⁶

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A IA é um distúrbio defecatório com impacto na QV dos doentes. O subdiagnóstico e a difícil gestão clínica motivam o estudo dos fármacos disponíveis.

Esta revisão reúne estudos sobre o tratamento da IA e salienta o impacto clínico segundo a classe farmacológica. Relativamente à revisão sistemática de Omar *et al.*¹⁶ foram incluídos estudos que compararam o tratamento médico com outras modalidades terapêuticas.

Considerando os antidiarreicos, a loperamida^{17,18,19,20,21,22} mostrou-se eficaz no tratamento da IA pela melhoria da consistência das fezes, diminuição do TTC e modulação da função anorretal, apesar deste último efeito não se verificar em dois estudos.^{19,21} O efeito lateral, dose-dependente, mais reportado foi a obstipação.^{17,18,19,22} Res-salva-se a possibilidade deste fármaco apresentar uma relação dose-efeito.²² A colestiramina^{23,24} foi considerada eficaz nos distúrbios da absorção/IA refratária. Outros antidiarreicos como o difenoxilato^{25,26} com atropina/codeína, não estão recomendados.

Os suplementos dietéticos podem ser eficazes na IA associada a diarreia, apesar da incerteza quanto à farmacodinâmica.^{19,21,28,27} As características da fibra parecem prever a eficácia.^{28,27} Apesar de bem toleradas, estas fibras exigem preparação prévia, atualmente indisponível para uso comercial.²⁷ A evidência é escassa para equiparar a loperamida às fibras alimentares.¹⁹ Nenhum estudo^{19,21,28,27} avaliou os efeitos anorretais destes suplementos, embora o aumento do volume fecal perante alterações esfinterianas/acomodação retal pudessem agravar a IA.⁴⁷ A associação destas fibras^{21,28,27} a outros tratamentos da IA dificulta o reconhecimento da sua eficácia.^{21,28,27}

Os anti-obstipantes³¹ são seguros e eficazes no tratamento da obstipação. O esvaziamento retal é relevante na melhoria da IA em contexto crónico (tratamento sintomático).³¹ Nos idosos com obstipação e IA considera-se a associação de laxantes orais e enemas pela multifatorialidade etiológica.³¹ Contudo, a associação de supositórios de glicerina com enemas não está recomendada em doentes institucionalizados.¹⁵

Os alfa agonistas^{32,33,34,35} são relativamente seguros no tratamento da IA. A fenilefrina parece ter impacto anorretal superior à oximetazolina.^{32,33} A clonidina pode beneficiar doentes com urgência/diarreia sem lesão esfinteriana, sendo que a farmacocinética da via transdérmica poderá justificar a disparidade de resultados.^{34,35} A associação com loperamida^{32,34,35} pode introduzir viés. As novas *guidelines*¹⁵ refutam o uso de oximetazolina na IA neurogénica e alfa agonistas na disfunção anorretal pós-operatória.

Os ADT (em baixa dose) são bem tolerados e encontram-se validados no tratamento dos distúrbios GI funcionais.³⁶ A extrapolação destes resultados para IA é limitada pelas disparidades etárias, comorbilidades e correlação escassa entre sintomas somáticos e emocionais.⁴ Contudo, a associação entre SII e IA sugere que os ADT podem resolver sintomas de incontinência. A ação antidiarreica da amitriptilina e diminuição da hipersensibilidade retal justificam a realização de estudos adicionais.³⁷

Relativamente à comparação de modalidades terapêuticas^{41,42,43,44} não se demonstrou superioridade do BFB sobre o tratamento médico. O acompanhamento dos doentes é considerado determinante na eficácia da terapêutica médica.⁴¹ Alguns autores^{43,41,42} consideram que o outcome de eficácia deve basear-se na opinião do doente ao invés de escalas validadas. Determinados estudos^{41,42,45,46} não seguem um protocolo farmacológico, o que pode explicar os resultados do tratamento médico. O efeito placebo resultante das expectativas dos doentes face aos tratamentos não médicos deve ser tido em conta.⁴⁵ O tratamento médico da IA é de fácil implementação comparativamente às outras modalidades^{45,46} (custos, recursos humanos e materiais). Contudo, perante IA multifatorial/idiopática a associação de BFB⁴³

deve ser considerada. Na IA severa/refratária a EPNT,⁴⁵ ENS,⁴⁶ ou cirurgia podem melhorar os sintomas e a QV dos pacientes.

Nesta revisão foram identificadas limitações transversais à maioria dos estudos. As amostras reduzidas e o predomínio do género feminino dificultam a generalização de resultados. A definição variável de IA e a inclusão de doentes com diferentes tipos de IA limitam uma abordagem sistematizada. Salienta-se a disparidade de critérios de exclusão entre estudos. Os fatores de risco para a IA (obesidade) são desvalorizados, mas poderiam potencialmente influenciar a decisão terapêutica. As escalas de gravidade e QV, validadas para IA, não são aplicadas em muitos estudos, sendo substituídas pela perceção subjetiva dos doentes, dificultando a integração de resultados. Verifica-se ainda liberalização do uso de antidiarreicos por vezes sem fixação de dose, o que pode ocultar efeitos sinérgicos ou traduzir falsa eficácia de outros fármacos. A função anorretal não foi avaliada em todos os estudos, embora pudesse contribuir para o estabelecimento de correlações clínicas e mecanismos de ação farmacológicos. A ausência de randomização em alguns estudos limita a valorização de resultados e requer novas investigações.

Em suma, uma avaliação clínica completa seguida de MCD esclarecedores da etiologia são fundamentais na gestão destes doentes. A perceção clínica dos doentes, associada à impressão clínica, podem complementar o uso de escalas validadas para IA. A escolha do fármaco deve considerar o tipo e etiologia da IA. Nos casos idiopáticos, a amitriptilina poderá constituir uma boa opção farmacológica. ■■■

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE

Os autores declaram que o manuscrito submetido é original e não se encontra publicado ou submetido para publicação noutra revista

DECLARAÇÃO DE CEDÊNCIA DOS DIREITOS DE PROPRIEDADE

Os autores cedem o direito de publicação à Revista Portuguesa de Coloproctologia

DECLARAÇÃO SOBRE A EXISTÊNCIA OU NÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Não existem quaisquer conflitos de interesse a declarar por qualquer dos autores deste artigo

CONTRIBUIÇÃO DE CADA AUTOR PARA O TRABALHO (PROJETO DO ESTUDO, ANÁLISE DOS DADOS, ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO, REVISÃO DO MANUSCRITO OU OUTRAS).

Os autores Carolina Pires e Paulo Salgueiro contribuíram de igual forma para a realização do presente manuscrito elaborando a investigação e redigindo a primeira versão; as autoras Daniela Falcão e Andreia Rei efetuaram a revisão do manuscrito; o autor Fernando Castro-Poças coordenou a investigação e redação do manuscrito

PATROCÍNIOS

O estudo não foi patrocinado

Correspondência:

Nome: Paulo Salgueiro

E-mail: paulosalgueiro@gmail.com

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Saldana Ruiz N, Kaiser AM. *Fecal incontinence - Challenges and solutions*. World J Gastroenterol. 2017;23:11-24.
- Rome Foundation. *Rome IV Diagnostic Criteria for FGIDs*. Rome Foundation [Internet]. Published January 16, 2016. Available from: <https://theromefoundation.org>
- Robson KM, Lembo AJ. *Fecal incontinence in adults: Etiology and evaluation*. In: Talley NJ, Ed. UpToDate [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com>
- Shah R, Villanueva-Herrero JA. *Fecal Incontinence*. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.statpearls.com>
- Ng KS, Sivakumaran Y, Nassar N, Gladman MA. *Fecal Incontinence: Community Prevalence and Associated Factors—A Systematic Review*. Dis Colon Rectum. 2015;58:1194-209.
- Menees SB, Almaro CV, Spiegel BMR, Chey WD. *Prevalence of and Factors Associated With Fecal Incontinence: Results From a Population-Based Survey*. Gastroenterology. 2018;154:1672-81.
- Garrido M, Guedes TP, Duarte A, Pais M, Castro-Poças F. *Recomendações na abordagem diagnóstica e terapêutica da incontinência fecal*. Rev Port Coloproctol. 2020;17:13-25.
- Wald A. *Update on the Management of Fecal Incontinence for the Gastroenterologist*. Gastroenterol Hepatol. 2016;12:155-64.
- Lembo AJ. *Patient education: Fecal incontinence (Beyond the Basics)*. In: Lamont JT, Ed. UpToDate [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com>
- Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. *ACG Clinical Guideline: Management of Benign Anorectal Disorders*. Am J Gastroenterol. 2014;109:1141-57.
- Sohl W, Wexner SD. *Scoring Systems*. In: Davila GW, Ghoniem GM, Wexner SD, Eds. *Pelvic Floor Dysfunction: A Multidisciplinary Approach*. Springer; 2009:p. 353-57.
- Jorge JM, Wexner SD. *Etiology and management of fecal incontinence*. Dis Colon Rectum. 1993;36:77-97.
- Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, et al. *Fecal incontinence quality of life scale: Quality of life instrument for patients with fecal incontinence*. Dis Colon Rectum. 2000;43:9-16.
- Norton C, Whitehead WE, Bliss DZ, Metsola P, Tries J. *Conservative and Pharmacological Management of Faecal Incontinence in Adults*. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, Eds. *Incontinence: 4th International Consultation on Incontinence*. Health Publications Ltd; 2009.
- Assmann SL, Keszhelyi D, Kleijnen J, Anastasiou F, Bradshaw E, Brannigan AE, et al. *Guideline for the diagnosis and treatment of Faecal Incontinence—A UEG/ESCP/ESNM/ESPCG collaboration*. United European Gastroenterology J. 2022;10:251-86.
- Omar MI, Alexander CE. *Drug treatment for faecal incontinence in adults*. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD002116.
- Read M, Read NW, Barber DC, Duthie HL. *Effects of loperamide on anal sphincter function in patients complaining of chronic diarrhea with fecal incontinence and urgency*. Dig Dis Sci. 1982;27:807-14.
- Sun WM, Read NW, Verlinden M. *Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function in patients with chronic diarrhoea and faecal incontinence*. Scand J Gastroenterol. 1997;32:34-8.
- Markland AD, Burgio KL, Whitehead WE, Richter HE, Wilcox CM, Redden DT, et al. *Loperamide Versus Psyllium Fiber for Treatment of Fecal Incontinence: The Fecal Incontinence Prescription (Rx) Management (FIRM) Randomized Clinical Trial*. Dis Colon Rectum. 2015;58:983-93.
- Hallgren T, Fasth S, Delbro DS, Nordgren S, Oresland T, Hultén L. *Loperamide improves anal sphincter function and continence after restorative proctocolectomy*. Dig Dis Sci. 1994;39:2612-18.
- Sze EHM, Hobbs G. *Efficacy of methylcellulose and loperamide in managing fecal incontinence*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88:766-71.
- Fox M, Stutz B, Menne D, Fried M, Schwizer W, Thumshirn M. *The effects of loperamide on continence problems and anorectal function in obese subjects taking orlistat*. Dig Dis Sci. 2005;50:1576-83.
- Remes-Troche JM, Ozturk R, Philips C, Stessman M, Rao SSC. *Cholestyramine—a useful adjunct for the treatment of patients with fecal incontinence*. Int J Colorectal Dis. 2008;23:189-94.
- Van der Hagen SJ, Soeters PB, Baeten CG, van Gemert WG. *Conservative treatment of patients with faecal soiling*. Tech Coloproctol. 2011;15:291-5.
- Harford WV, Krejs GJ, Santa Ana CA, Fordtran JS. *Acute effect of diphenoxylate with atropine (Lomotil) in patients with chronic diarrhea and fecal incontinence*. Gastroenterology. 1980;78:440-3.
- Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. *Double-blind cross-over study comparing loperamide, codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea*. Gastroenterology. 1980;79:1272-5.
- Bliss DZ, Savik K, Jung HJG, Whitebird R, Lowry A, Sheng X. *Dietary fiber supplementation for fecal incontinence: a randomized clinical trial*. Res Nurs Health. 2014;37:367-78.
- Bliss DZ, Jung HJ, Savik K, Lowry A, LeMoine M, Jensen L, et al. *Supplementation with dietary fiber improves fecal incontinence*. Nurs Res. 2001;50:203-13.
- Lauti M, Scott D, Thompson-Fawcett MW. *Fibre supplementation in addition to loperamide for faecal incontinence in adults: a randomized trial*. Colorectal Dis. 2008;10:553-62.
- Brown HW, Braun EJ, Wise ME, Myers S, Li Z, Sampene E, et al. *Small-Group, Community-Member Intervention for Urinary and Bowel Incontinence*. Obstet Gynecol. 2019;134:600-10.
- Chassagne P, Jégo A, Gloc P, Capet C, Trivalle C, Doucet J, et al. *Does treatment of constipation improve faecal incontinence in institutionalized elderly patients?* Age Ageing. 2000;29:159-64.
- Carapeti EA, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. *Randomized, controlled trial of topical phenylephrine for fecal incontinence in patients after ileoanal pouch construction*. Dis Colon Rectum. 2000;43:1059-63.
- Barak N, Geisce KB, Takács I. *Topical Oxymetazoline for Fecal Incontinence in Patients with Spinal Cord Injury: A Double-Blind Randomized Controlled Crossover Study*. Dis Colon Rectum. 2019;62:234-40.
- Bharucha AE, Seide BM, Zinsmeister AR. *The effects of clonidine on symptoms and anorectal sensorimotor function in women with faecal incontinence*. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:681-8.
- Bharucha AE, Fletcher JG, Camilleri M, Edge J, Carlson P, Zinsmeister AR. *Effects of Clonidine in Women With Fecal Incontinence*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12:843-51.
- Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törblom H, Van Oudenhove L. *Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report*. Gastroenterology. 2018;154:1140-71.

37. Santoro GA, Eitan BZ, Pryde A, Bartolo DC. *Open study of low-dose amitriptyline in the treatment of patients with idiopathic fecal incontinence.* Dis Colon Rectum. 2000;43:1676-81; discussion 1681-2.
38. Pinedo G, Zarate AJ, Inostroza G, Menezes X, Falloux E, Molina O, et al. *New treatment for faecal incontinence using zinc-aluminium ointment: a double-blind randomized trial.* Colorectal Dis. 2012;14:596-8.
39. Irei Y, Takano S, Yamada K. *Propiverine Hydrochloride as a Treatment for Fecal Incontinence.* Ann Coloproctol. 2020;36:88-93.
40. Cundall JD, Gardiner A, Chin K, Laden G, Grout P, Duthie GS. *Hyperbaric oxygen in the treatment of fecal incontinence secondary to pudendal neuropathy.* Dis Colon Rectum. 2003;46:1549-54.
41. Norton C, Chelvanayagam S, Wilson-Barnett J, Redfern S, Kamm MA. *Randomized controlled trial of biofeedback for fecal incontinence.* Gastroenterology. 2003;125:1320-9.
42. Damon H, Siproudhis L, Faucheron JL, Piche T, Abramowitz L, Eléouet M, et al. *Perineal retraining improves conservative treatment for faecal incontinence: a multicentre randomized study.* Dig Liver Dis. 2014;46:237-42.
43. Sjödahll J, Walter SA, Johansson E, Ingemansson A, Ryn AK, Hallböök O. *Combination therapy with biofeedback, loperamide, and stool-bulking agents is effective for the treatment of fecal incontinence in women - a randomized controlled trial.* Scand J Gastroenterol. 2015;50:965-74.
44. Jelovsek JE, Markland AD, Whitehead WE, Barber MD, Newman DK, Rogers RG, et al. *Controlling faecal incontinence in women by performing anal exercises with biofeedback or loperamide: a randomised clinical trial.* Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:698-710.
45. Cuicchi D, Di Fabio F, Guido A, Llimpe FLR, Morganti AG, Ardizzoni A, et al. *Randomized Pilot Trial of Percutaneous Posterior Tibial Nerve Stimulation Versus Medical Therapy for the Treatment of Low Anterior Resection Syndrome: One-Year Follow-up.* Dis Colon Rectum. 2020;63:1602-9.
46. Tjandra JJ, Chan MKY, Yeh CH, Murray-Green C. *Sacral nerve stimulation is more effective than optimal medical therapy for severe fecal incontinence: a randomized, controlled study.* Dis Colon Rectum. 2008;51:494-502.
47. 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;58:623-36.