

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Tratamento médico da incontinência fecal: ponto de partida para validação dos efeitos terapêuticos da amitriptilina**

Carolina Isabel Gomes Pires

**M**

2022



# **Tratamento médico da incontinência fecal: ponto de partida para validação dos efeitos terapêuticos da amitriptilina**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Aluna: Carolina Isabel Gomes Pires**

6.º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP)

Nº de aluna: 201603141

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: [carolinapires09@gmail.com](mailto:carolinapires09@gmail.com)

## **Orientador: Paulo Sérgio Durão Salgueiro**

Colaborador externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP)

Assistente hospitalar de Especialidade: Gastrenterologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Endereço: [paulosalgueiro@gmail.com](mailto:paulosalgueiro@gmail.com)

## **Coorientador: Fernando Manuel Castro Poças**

Professor Catedrático Convidado com agregação do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP)

Assistente hospitalar graduado sénior do Serviço de Gastrenterologia - Centro Hospitalar Universitário do Porto

Endereço: [fmocas@icbas.up.pt](mailto:fmocas@icbas.up.pt)

**Coorientadora: Tânia Daniela Teixeira Falcão**

Interna de Formação Específica em Gastreenterologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Endereço: [daniela Teixeira Falcão@gmail.com](mailto:daniela Teixeira Falcão@gmail.com)

Porto, Maio 2022

Carolina Isabel Gomes Pires

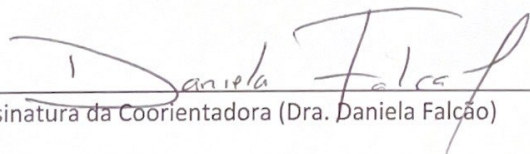
Assinatura da aluna (Carolina Isabel Gomes Pires)



Assinatura do Orientador (Dr. Paulo Salgueiro)

Fernando Castro Poças

Assinatura do Coorientador (Prof. Doutor Fernando Castro Poças)



Assinatura da Coorientadora (Dra. Daniela Falção)

Porto, Maio de 2022

## Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Paulo Salgueiro pela partilha de conhecimento científico e pelo voto de confiança na integração desta investigação.

Ao meu coorientador Prof. Doutor Castro-Poças pela inspiração e rigor pedagógico.

À minha coorientadora Dra. Daniela Falcão pela disponibilidade constante e orientação.

A todos aqueles que enriqueceram o meu percurso académico e inculcaram em mim valores humanos e profissionais.

Aos familiares e amigos pelo amor, carinho e paciência em todas as ocasiões.

## Resumo

A incontinência fecal (IF) é definida como a perda involuntária de conteúdo fecal pelo canal anal sob a forma de fezes líquidas/sólidas ou gases. A sua prevalência e o seu impacto na qualidade de vida (QV) dos doentes são significativos. O estigma que lhe está associado correlaciona-se com o número reduzido de pacientes que relatam os sintomas e que realizam tratamento adequado.

Tendo em conta as diferentes causas da IF, existem várias modalidades terapêuticas. O tratamento médico desta patologia inclui diferentes classes farmacológicas apesar de, em alguns casos, o grau de evidência da sua eficácia não estar totalmente esclarecido.

Este trabalho tem como objetivo principal realizar uma revisão bibliográfica do tratamento médico da IF, no sentido de analisar a evidência científica existente. Como perspetiva futura, pretendem os autores contribuir para o conhecimento relativamente a este tema, através da elaboração de um protocolo de um estudo científico com o objetivo de avaliar a eficácia da amitriptilina no tratamento da IF.

A revisão bibliográfica foi realizada pela pesquisa de publicações existentes na base de dados eletrónica *Pubmed-Medline*, publicadas nos últimos 20 anos nos idiomas português, inglês e espanhol.

O tratamento da IF deve ser sempre dirigido à causa etiológica suspeita de forma a garantir a diminuição da gravidade e frequência dos sintomas e a melhoria da QV dos pacientes. Embora estejam disponíveis diferentes fármacos para o tratamento dos doentes com IF, é fundamental verificar a sua eficácia e segurança para que seja possível aplica-los na prática clínica. Os antidiarreicos e os antiobstipantes são fármacos com maior evidência no tratamento da IF em pacientes que apresentam diarreia e obstipação, respetivamente. Outros fármacos como os antidepressivos tricíclicos (ADT) parecem ser eficazes no tratamento da IF independentemente das comorbilidades dos pacientes, embora sejam necessários mais estudos para fundamentar a sua prescrição.

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

## Abstract

Fecal Incontinence (FI) is defined as the involuntary loss of fecal content by the anal canal in the form of liquid and/or solid feces or gases. Its prevalence and impact on the quality of life (QoL) of patients are significant. The stigma associated with it correlates with the reduced number of patients who report symptoms and who undergo appropriate treatment.

Considering the different causes of FI, there are several therapeutic modalities. The medical treatment of this pathology includes different pharmacological classes although, in some cases, the degree of evidence of its efficacy is not fully known.

The main objective of this work is to make a literature review of the medical treatment of FI, to analyze the existing scientific evidence. As a future perspective, the authors intend to contribute to the knowledge regarding this topic, through the elaboration of a protocol of a clinical trial with the objective of evaluating the effectiveness of amitriptyline in the treatment of FI.

The literature review was carried out by searching existing publications available in the *Pubmed-Medline electronic* database, published in the last 20 years in the Portuguese, English, and Spanish languages.

The treatment of FI should always be directed towards the suspected etiological cause in order to guarantee a reduction in the severity and frequency of symptoms and an improvement in the patients' QoL. Although different drugs are available for the treatment of patients with FI, it is essential to verify their efficacy and safety so that they can be applied in clinical practice. Antidiarrheals and laxatives are drugs with greater evidence in the treatment of FI in patients who have diarrhea and constipation, respectively. Other drugs such as tricyclic antidepressants (TCAs) seem to be effective in the treatment of FI regardless of patients' comorbidities, although more studies are needed to support their prescription.

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

## Lista de abreviaturas

ADT: Antidepressivos tricíclicos  
CMC: Carboximetilcelulose  
DM: Diabetes mellitus  
EA: Ecoendoscopia anal  
EAE: Esfíncter anal externo  
EAI: Esfíncter anal interno  
ENS: Estimulação Nervosa Sagrada  
EPNT: Estimulação Percutânea Do Nervo Tibial  
FICA: Fecal Incontinence and Continence Assessment  
FIQOL: Fecal Incontinence Quality Of Life Score  
FISI: Fecal Incontinence Severity Index  
GA: Goma arábica  
GI: Gastrointestinais  
IF: Incontinência Fecal  
IFFSR: Incontinência fecal funcional sem retenção  
IU: Incontinência urinária  
MCD: Meios complementares de diagnóstico  
OL: Óxido de Loperamida  
PAR: Pressão anal de repouso  
PC: Pressão de contração  
QV: Qualidade de vida  
RM: Ressonância magnética  
SII: Síndrome do intestino irritável  
SRAB: Síndrome de ressecção anterior baixa  
TTC: Tempo de Trânsito Cólico

# Índice

<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>I</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>III</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>IV</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>V</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>VI</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
DEFINIÇÃO.....	1
EPIDEMIOLOGIA .....	1
FISIOLOGIA ANORRETAL .....	1
<i>Mecanismos de continência anal .....</i>	<i>1</i>
<i>Mecanismo da defecação.....</i>	<i>2</i>
DIAGNÓSTICO DA INCONTINÊNCIA ANAL .....	3
<i>Classificação e etiologia .....</i>	<i>3</i>
<i>Avaliação clínica.....</i>	<i>3</i>
<i>Meios complementares de diagnóstico.....</i>	<i>3</i>
<i>Avaliação da gravidade da IF .....</i>	<i>4</i>
TRATAMENTO.....	4
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>6</b>
<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>7</b>
<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO TRATAMENTO MÉDICO DA INCONTINÊNCIA FECAL .....</b>	<b>8</b>
ANTIDIARREICOS .....	8
<i>Loperamida.....</i>	<i>8</i>
<i>Colestiramina.....</i>	<i>10</i>
<i>Outros antidiarreicos.....</i>	<i>10</i>
SUPLEMENTOS DIETÉTICOS .....	10
ANTI-OBSTIPANTES .....	12
ALFA AGONISTAS .....	13
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS .....	15
OUTROS FÁRMACOS .....	16
COMPARAÇÃO DE MODALIDADES TERAPÊUTICAS .....	18
<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....</b>	<b>21</b>
<b>PERSPETIVAS FUTURAS.....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS 1: TABELAS .....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS 2: PROPOSTA DE PROTOCOLO DE ENSAIO CLÍNICO .....</b>	<b>36</b>

## Lista de Tabelas

Tabela I: Etiologia da incontinência fecal <sup>8</sup> .....	31
Tabela II: Escala de Wexner. (Adaptado, Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum. 1993;36(1):77-97. <sup>20</sup> ) .....	32
Tabela III: Escala <i>Fecal Incontinence Quality of Life</i> (Adaptado, Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al. Fecal incontinence quality of life scale: Quality of life instrument for patients with fecal incontinence. Diseases of the Colon & Rectum. 2000;43(1):9-16.) .....	33

# Introdução

## Definição

A Incontinência fecal<sup>i</sup> (IF) é um distúrbio defecatório que se caracteriza pela perda involuntária e recorrente de conteúdo fecal (fezes/gases), durante pelo menos 3 meses em indivíduos com controlo de esfíncteres previamente adquirido.<sup>1,2</sup> Os doentes podem apresentar apenas perda de gases (incontinência menor) ou perda completa de conteúdo fecal (incontinência maior).<sup>3</sup>

## Epidemiologia

A prevalência mundial da IF (7,7%) é, provavelmente, subestimada pelo estigma social, embora a incidência esteja a aumentar.<sup>4,5</sup> A prevalência é superior em idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes com doença inflamatória intestinal, doença celíaca, síndrome do intestino irritável (SII) e Diabetes *Mellitus* (DM).<sup>6</sup> A IF é uma das causas de institucionalização de idosos e pode ocorrer até 25-35% dos casos.<sup>4</sup>

Os fatores de risco conhecidos são diarreia, incontinência urinária (IU), terapêutica hormonal, obesidade, cirurgia anorretal, parto traumático.<sup>7,8</sup>

O sentimento de vergonha e a fobia social implicam que um número reduzido de doentes relate os sintomas nos cuidados de saúde primários, embora 66% destes reconheça a necessidade de tratamento.<sup>9</sup> A ansiedade e depressão concomitantes resultam no aumento da prescrição de psicofármacos nestes doentes.<sup>10</sup>

Os custos económicos diretos estão relacionados com o tratamento médico, enquanto os custos indiretos resultam principalmente do absentismo laboral associado.<sup>4,10</sup> Podem ainda considerar-se custos relativos ao tratamento de sequelas.<sup>10</sup>

## Fisiologia anorretal

### *Mecanismos de continência anal*

A continência é considerada um elemento básico da QV e reflete segurança em diferir a micção e a defecação para momentos socio-temporais oportunos.<sup>1</sup>

A continência anal impede a perda contínua de conteúdo fecal através da interação entre complexo esfíncteriano, consistência e volume das fezes, capacidade de armazenamento retal e função

---

<sup>i</sup> Fez-se uso do termo incontinência fecal pela proximidade linguística com o inglês “*fecal incontinence*”. Embora, o termo incontinência anal seja utilizado por outros autores portugueses.

nerológica.<sup>1,4,11</sup> Outros fatores relevantes incluem a função cognitiva, trânsito cólico, integridade estrutural e funcional do pavimento pélvico.<sup>8</sup> As estruturas anatómicas envolvidas são o reto, os esfíncteres anal interno (EAI) e externo (EAE) e os músculos do pavimento pélvico, elevador do ânus e puborretal.<sup>8</sup>

O reto atua como canal de passagem e armazenamento de fezes.<sup>12,13</sup> Estabelece um ângulo reto com o ânus que reforça a continência e reconhece o conteúdo fecal pela inervação parassimpática (S2-S4) do músculo liso.<sup>4,8</sup> A vontade de defecar ocorre para volumes fecais superiores a 300mL.<sup>4</sup>

O EAI resulta do espessamento circular da camada muscular lisa do reto ao nível do ânus e é innervado pelo sistema nervoso entérico, contribuindo para 80-85% do tônus de repouso.<sup>4,12</sup>

O reflexo anorretal inibitório consiste no relaxamento transitório do EAI em resposta à distensão da ampola retal por acumulação de fezes e permite a discriminação do conteúdo fecal (sólido/liquido/gasoso).<sup>8</sup>

O EAE localiza-se externamente ao EAI e é innervado pelo nervo pudendo.<sup>12</sup> O EAE mantém uma contração contínua que pode ser inibida voluntariamente.<sup>11</sup> A distensão da ampola retal estimula o EAE antes da ocorrência do reflexo anorretal inibitório.<sup>12</sup> A contração voluntária promove adaptação com conseqüente diminuição da pressão e vontade de defecar.<sup>12</sup> Contudo, a contração sustentada deste esfíncter pode causar fadigabilidade e perda de tônus no complexo esfíncteriano.<sup>12</sup> O EAE é fundamental na prevenção da IF passiva.<sup>12</sup>

O músculo puborretal, innervado pelos ramos pélvicos S3-S4, dispõe-se em ângulo obtuso que atua como barreira à passagem das fezes, independentemente da integridade esfíncteriana.<sup>8,12</sup> A lesão isolada do músculo elevador do ânus não condiciona IF, mas agrava a IF por outras causas.<sup>8,12</sup>

### ***Mecanismo da defecação***

A defecação é um fenômeno fisiológico desencadeado por reflexos de defecação.<sup>11</sup> O reflexo intrínseco é iniciado pela presença de fezes na ampola retal que estimulam o plexo mioentérico a gerar peristalse e a descender as fezes até aos ânus.<sup>11</sup> Perante a decisão de defecar deve ser adotada a posição sentada/cócaras para retilinizar o ângulo anorretal e facilitar a passagem das fezes.<sup>4,14</sup> A propulsão depende da contração retal e aumento da pressão intra-abdominal durante a manobra de Valsalva.<sup>14</sup> Em simultâneo ocorre descida do pavimento pélvico e relaxamento voluntário do músculo puborretal e EAE, diminuindo a resistência no canal anal.<sup>14</sup>

O reflexo de encerramento corresponde à contração reflexa dos músculo puborretal e EAE, fechando o canal anal.<sup>14</sup>

## Diagnóstico da incontinência anal

### *Classificação e etiologia*

Relativamente à classificação da IF, a IF passiva caracteriza-se pela perda impercetível de conteúdo fecal (doenças neurológicas/disfunção esfíncteriana); a IF de urgência traduz vontade de defecar inadiável (lesão esfíncteriana/compromisso de armazenamento); a IF mista reúne características dos tipos anteriores; a *seepage* fecal consiste na perda fecal involuntária após movimentos cólicos com continência preservada; a incontinência de *overflow* ocorre por impactação fecal e escorrência anal; a IF idiopática é mais frequente em mulheres e pode resultar de alterações neuromusculares do pavimento pélvico (neuropatia do pudendo).<sup>8,4,15</sup>

O compromisso de qualquer elemento envolvido na continência pode causar IF (tabela I).<sup>8</sup> A etiologia mais comum é IF multifatorial.<sup>8</sup>

### *Avaliação clínica*

O primeiro passo na avaliação de um doente com IF deve ser a colheita da história clínica, complementada por exame objetivo.<sup>15</sup>

A anamnese deve incluir o rastreio da IF; subtipo e gravidade de IF; história ginecológica-obstétrica; antecedentes de cirurgia anorretal; medicação habitual; sintomas associados (diarreia/obstipação); e as comorbilidades (patologia neurológica/tiroideia/DM/IU).<sup>4,8</sup>

O exame objetivo deve incluir o exame proctológico.<sup>7</sup> Na inspeção da região perianal deve investigar-se: patologia hemorroidária, fezes, cicatrizes, lesões cutâneas (dermatite química) ou prolapsos.<sup>4</sup> Devem pesquisar-se manchas fecais (soiling) na roupa íntima.<sup>7</sup> A integridade neuromuscular perianal avalia-se pela realização do reflexo ano-cutâneo bilateralmente.<sup>7</sup> O toque retal pode reconhecer patologia anal e integridade esfíncteriana e do pavimento pélvico em repouso ou durante manobras de simulação da defecação.<sup>8</sup>

### *Meios complementares de diagnóstico*

Na maioria dos casos, o diagnóstico etiológico da IF vai depender de meios complementares de diagnóstico (MCD) dirigidos à(s) causas suspeitas.<sup>16</sup>

A presença de diarreia justifica exames às fezes, rastreio de intolerâncias alimentares e de outras patologias (DM/disfunção tiroidea).<sup>4</sup> O estudo endoscópico é recomendado na suspeita de patologia inflamatória/neoplásica.<sup>4</sup> Após excluir causas secundárias de IF, ou em casos refratários às medidas iniciais, recomenda-se ecoendoscopia anal (EA) ou ressonância magnética (RM) e manometria.<sup>7, 17</sup>

A EA e a RM avaliam aspetos anatómicos e têm boa correlação com os dados manométricos.<sup>8,18</sup> A EA é o exame de primeira linha, estando a RM reservada para circunstâncias específicas (planeamento cirúrgico).<sup>7</sup>

A manometria anorretal determina a pressão anal de repouso (PAR), amplitude e duração de pressão de contração (PC), reflexo anal inibitório, limiar de sensibilidade e *compliance* retais.<sup>8</sup> A diminuição da PAR e PC, em doentes com IF, correlaciona-se com a função do EAI e do EAE, respetivamente.<sup>7</sup>

Outros exames disponíveis para o estudo da IF são: a defecografia (anomalias estruturais do canal anal); o teste de expulsão do balão (dissinergia defecatória); a eletromiografia (desnervação esfíncteriana) e os potenciais de latência do nervo pudendo.<sup>7,8,17</sup>

### ***Avaliação da gravidade da IF***

A utilização de escalas de gravidade e de QV validadas para IF é necessária para uniformizar critérios, avaliar resposta ao tratamento e correlacionar aspetos objetivos e subjetivos.<sup>1,19</sup>

A escala de Wexner (*The Cleveland Clinic Florida Scoring System*) é das mais usadas e pontua a frequência dos sintomas de IF (fezes sólidas e/ou líquidas, gases e necessidade de uso de fraldas) e as alterações no estilo de vida (tabela II).<sup>20</sup>

A escala *Fecal Incontinence Quality of Life* (FIQOL), proposta por Rockwood avalia o impacto da IF na QV dos doentes através de quatro escalas psicossociais (estilo de vida/estratégias de  *coping*/depressão/ vergonha) (tabela III) e considera-se fidedigna, reproduzível e comparável.<sup>9,21</sup>

## **Tratamento**

O tratamento da IF deve ser individualizado e dirigido à etiologia, proporcionando uma melhoria dos sintomas e da QV dos doentes.

O tratamento da IF inclui medidas dietéticas e de estilo de vida, fármacos, *biofeedback* (BFB); *bulking agents*, estimulação nervosa sagrada e cirurgia.

As medidas dietéticas e de estilo de vida são recomendadas a todos os doentes e incluem cuidados de higiene, regularização dos hábitos intestinais, hidratação oral, prática de exercício físico regular e controlo de peso.<sup>22</sup>

O tratamento médico da IF será analisado no ponto seguinte.

O BFB capacita o paciente na regulação da função anorretal através da melhoria da força, coordenação muscular e sensibilidade anorretal.<sup>7</sup>

Os *bulking agents* (ácido hialurónico) aumentam o tónus do canal anal e estão contraindicados em doenças inflamatórias ou patologia anorretal estrutural.<sup>23,17</sup>

A estimulação percutânea do nervo tibial (EPNT) neuromodula o reto e os esfíncteres, constituindo a 2ª linha de tratamento conservador.<sup>7,24</sup>

A estimulação nervosa sagrada (ENS) modula o reflexo somato-visceral, as aferências e os esfíncteres anais e está indicada na falência do tratamento conservador.<sup>7,24</sup>

O tratamento cirúrgico está indicado nos casos refratários ou com defeito estrutural.<sup>4,23</sup> Existem várias técnicas descritas, sendo a colostomia, o último recurso.<sup>4,23</sup>

## Objetivos

O tratamento médico da IF inclui uma grande variedade de fármacos, alguns dos quais sem grande evidência científica e, como tal, utilizados de forma “*off-label*”. Um dos exemplos é a amitriptilina (ADT), cuja eficácia no tratamento da IF foi demonstrada em apenas um estudo com poucos doentes incluídos e não aleatorizado. Neste sentido, este trabalho tem como objetivo a revisão bibliográfica do tratamento médico da IF para averiguar a eficácia e segurança dos fármacos disponíveis. Como perspetiva futura, pretendem os autores contribuir para o conhecimento relativamente a este tema, através da elaboração de um protocolo de um estudo científico com o objetivo de avaliar a eficácia da amitriptilina no tratamento da IF.

## Metodologia

Esta dissertação foi desenvolvida com base na revisão bibliográfica do tratamento médico da IF e envolveu a pesquisa e levantamento de artigos da base de dados eletrônica *PubMed-Medline*. A maioria dos artigos consultados 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 discussão de artigos publicados em datas anteriores, pela grande 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 IF 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.

A elaboração do protocolo do ensaio clínico seguiu as orientações da plataforma *ClinicalTrials.gov* e *CONSORT 2010 checklist* <sup>25</sup> e teve como principal linha orientadora o artigo de Santoro *et al.*<sup>26</sup> “Open Study of Low-Dose Amitriptyline in the Treatment of Patients with idiopathic Fecal Incontinence”.

## Revisão bibliográfica do tratamento médico da incontinência fecal

A pesquisa da informação foi realizada entre setembro e novembro de 2021, com levantamento de 82 artigos, dos quais foram selecionados 56.

No sentido de facilitar a leitura e integração da evidencia científica optou-se por organizar os resultados por classe farmacológica. Assim discute-se neste ponto os fármacos antidiarreicos, suplementos dietéticos, anti-obstipantes, alfa agonistas, ADT, outros medicamentos que não incluem nenhuma categoria anterior e a comparação do tratamento farmacológico com outras modalidades terapêuticas.

### Antidiarreicos

#### *Loperamida*

A loperamida é um agonista dos recetores mu-opioides intestinais. Atua como antidiarreico ao diminuir o tempo de trânsito cólico (TTC), inibir a peristalse e impedir a perda de eletrólitos.<sup>27,28</sup> A sua eficácia na IF motivou a avaliação<sup>29,30</sup> do seu impacto na função anorretal.

Read *et al.*<sup>29</sup> (n=26) estudaram o efeito da loperamida (12mg/dia) no EAI em pacientes com diarreia e IF para líquidos e urgência.<sup>29</sup> Este antidiarreico reduziu o peso fecal ( $p<0.001$ ), frequência de IF ( $p<0.01$ ) e urgência ( $p<0.001$ ).<sup>29</sup> Registou-se uma melhoria da continência ( $p<0.005$ ), aumento da PAR máxima ( $p<0.05$ ) e do volume necessário para abolir a recuperação do reflexo anal inibitório ( $p<0.005$ ).<sup>29</sup> A obstipação ligeira foi o principal efeito lateral registado.<sup>29</sup> Estes resultados<sup>29</sup> mostram melhoria da continência por ação da loperamida no EAI.

Considerando os efeitos da loperamida,<sup>29</sup> Sun *et al.*<sup>30</sup> (n=11) estudaram efeito do óxido de loperamida (OL) (8mg/dia) em doentes com diarreia, seguindo uma metodologia semelhante à anterior.<sup>29</sup> O OL mostrou-se inferior à loperamida na redução do peso fecal ( $p=0.11$ ) e na melhoria da continência ( $p<0.07$ ).<sup>29,30</sup> Apenas o OL aumentou a PAR mínima ( $p=0.02$ ) e o TTC sem interferir com o do intestino delgado.<sup>30</sup> Ressalva-se que a dose e duração do tratamento com OL foram inferiores aos da loperamida.<sup>29</sup> O principal efeito adverso reportado foi a obstipação.<sup>30</sup> Estes resultados corroboram a eficácia do OL através da regularização do TTC e aumento do tónus do EAI.<sup>30</sup> Contudo, não é possível comparar a severidade da IF, urgência e QV pela disparidade de instrumentos<sup>29,30</sup> de avaliação utilizados.

Markland *et al.*<sup>31</sup> (n=80) compararam a loperamida (2mg/dia) com *psyllium* (3,4mg/dia), uma fibra alimentar,<sup>32</sup> no tratamento da IF. Ambas as substâncias diminuíram os episódios de incontinência

( $p=0.001$  vs  $p=0.04$ ) e a severidade dos sintomas ( $p=0.0005$  vs  $p=0.05$ ).<sup>31</sup> Apesar da loperamida ter melhorado a QV ( $p=0.02$ ), o aumento da PAR não foi reproduzido.<sup>29,30</sup> Os resultados sugerem que a loperamida e o *psyllium* podem ser eficazes na IF sem fezes líquidas.<sup>31</sup> No entanto, a baixa percentagem de mulheres (33%) e a exclusão de pacientes com obstipação limita a generalização dos resultados.<sup>31</sup> O IMC médio de  $30\text{kg}/\text{m}^2$  dos participantes denota o impacto da obesidade sobre a IF.<sup>7</sup> A obstipação foi frequente com a loperamida, enquanto que o *psyllium* provocou diarreia (23,3%).<sup>31</sup>

O efeito da loperamida (6-16mg) na função anorretal também foi estudado por Hallgren *et al.*<sup>33</sup>( $n=30$ ) em pacientes com DII e proctocolectomia restaurativa. Verificou-se uma associação entre o aumento da PAR ( $p<0.05$ ) e a diminuição dos episódios de IF/*spotting* noturnos ( $p<0.05$ ).<sup>33</sup> Contudo, a *compliance*, contratilidade e a função sensitiva da bolsa ileal não sofreram alterações.<sup>33</sup> Por oposição aos estudos anteriores,<sup>29,30,31</sup> não foram reportados efeitos adversos.<sup>33</sup> Alguns participantes utilizaram *psyllium* durante o período de *washout*, facto que é digno de nota pelos seus efeitos no tratamento da IF.<sup>31</sup> Embora não hajam estudos que comparem vias de administração da loperamida no tratamento da IF, Cohen *et al.*<sup>34</sup> mostraram que os supositórios de loperamida (12mg) são mais eficazes do que a via oral na supressão da contratilidade da bolsa ileal nestes doentes.

SZE *et al.*<sup>35</sup> ( $n=69$ ) avaliaram a eficácia da associação da loperamida e metilcelulose (fibra alimentar) no tratamento de mulheres com IF para líquidos e sólidos. O grupo de tratamento registou uma taxa de cura da IF de 46%, relativamente a 0% no grupo de controlo ( $p<0.01$ ).<sup>35</sup> Apenas uma participante referiu obstipação como efeito adverso.<sup>35</sup> Apesar destes resultados serem equiparados à reparação cirúrgica esfinteriana,<sup>35</sup> ressalva-se a ausência de randomização.

Fox *et al.*<sup>36</sup> ( $n=10$ ) investigaram os efeitos da loperamida (2,4,6 mg) na continência e função anorretal em obesos sob *orlistat* (terapêutica da obesidade que tem como efeitos adversos esteatorreia e urgência defecatória).<sup>36</sup> Verificou-se uma relação linear entre aumento da consistência das fezes ( $p=0.07$ ) e da continência ( $p<0.05$ ), com a dose de loperamida.<sup>36</sup> No entanto, a PAR, PC ( $p<0.01$ ) e volumes de percepção retal e de urgência ( $p<0.01$ ) foram superiores para 2 e 4 mg de loperamida.<sup>36</sup> A diminuição do volume de percepção retal perante pressões esfinterianas reduzidas sugere uma tentativa de manutenção da continência.<sup>36</sup> Os efeitos da loperamida na consistência fecal foram superiores aos efeitos anorretais.<sup>36</sup> Doses mais elevadas de loperamida<sup>29</sup> causaram mais efeitos adversos, sem efeito anorretal adicional.<sup>36</sup>

## *Colestiramina*

A colestiramina é uma resina que excreta ácidos biliares do trato GI, estando indicada no tratamento da diarreia crônica por distúrbios da absorção.<sup>37</sup>

Remes-Troche *et al.*<sup>37</sup> (n=42) investigaram o papel da colestiramina (2g a titular) como adjunto do BFB em pacientes com IF refratária a outros antidiarreicos. A diminuição da frequência ( $p<0.01$ ) e consistência das fezes ( $p=0.001$ ) ocorreu apenas com BFB e colestiramina.<sup>37</sup> A diminuição do número de episódios de IF ( $p<0.04$ ), o aumento da PAR ( $p<0.05$ ) e PC ( $p<0.05$ ) e os volumes de continência ( $p<0.05$ ) foram significativos e semelhantes em ambos os grupos.<sup>37</sup> O efeito adverso mais frequente e dose-dependente foi a obstipação,<sup>37</sup> tal como descrito para a loperamida.<sup>29</sup> A metodologia<sup>40</sup> não esclarece a consistência fecal para a qual os pacientes são incontinentes, o que dificulta a sua prescrição.

A colestiramina (4g) foi estudada<sup>38</sup> (n=50) como última linha de tratamento de doentes com *soiling*. As queixas de *soiling* resolveram em 79% dos pacientes após tratamento sequencial com psyllium, dieta rica em fibra, irrigação retal e colestiramina.<sup>38</sup> Apenas um doente necessitou de colestiramina para resolução completa dos sintomas.<sup>38</sup> Estes resultados mostram que a evacuação anal completa é eficaz no tratamento do *soiling*.<sup>38</sup> No estudo anterior,<sup>37</sup> a melhoria dos sintomas poderá atribuir-se ao BFB e não à colestiramina, pelo envolvimento da percepção retal e relaxamento anal na fisiopatologia do *soiling*.<sup>39</sup>

## *Outros antidiarreicos*

Outros antidiarreicos<sup>40,41,42,43</sup> foram considerados no tratamento da IF. O uso de difenoxilato associado a atropina ou codeína, tornou-se obsoleto pelo facto da loperamida ser um fármaco com perfil farmacodinâmico superior, melhor resposta clínica e menos efeitos laterais.<sup>40,41</sup> O sucralfato agravou a diarreia pós-radioterapia em alguns doentes, apesar da sua ação protetora de mucosa.<sup>43</sup> O subsalicilato de bismuto tem apenas efeito moderado no tratamento da diarreia.<sup>42</sup>

## Suplementos dietéticos

Os suplementos dietéticos incluem fibras alimentares que aumentam o volume fecal em pacientes com fezes líquidas. Estas fibras diferem na solubilidade, extensão de fermentação e resíduo fecal.<sup>44</sup>

Bliss *et al.*<sup>45</sup> (n=39), analisaram o efeito da goma arábica (GA) (25g) e *psyllium* (7g) em pacientes com IF para líquidos.<sup>45</sup> Comparativamente ao placebo, associado à ocorrência de fezes moles

( $p=0.002$ ), ambas as fibras diminuíram a frequência da IF abaixo dos 50% ( $p<0.002$ ).<sup>45</sup> O *psyllium* reteve mais água total e por sólidos insolúveis nas fezes ( $p<0.001$ ).<sup>45</sup> Nenhum suplemento alterou a fibra total, pH e ácidos gordos fecais, o que sugere fermentação completa.<sup>45</sup> Apenas dois pacientes mencionaram flatulência como efeito adverso.<sup>45</sup> Oito pacientes utilizaram antidiarreicos em simultâneo,<sup>45</sup> o que pode ter implicações nos resultados. A severidade da IF e o impacto na QV dos doentes<sup>45</sup> não foram averiguadas.

Outro estudo<sup>44</sup> ( $n=189$ ) avaliou os efeitos das fibras supramencionadas e da carboximetilcelulose (CMC) (16g/dia) numa população semelhante.<sup>45</sup> Apenas o *psyllium* diminuiu a frequência de IF em 50% ( $p=0.048$ ) e aumentou a fibra fecal por formação de gel nas fezes.<sup>44</sup> A CMC aumentou a frequência da IF ( $p<0.02$ ).<sup>44</sup> O *psyllium* causou mais cólica abdominal do que GA e placebo ( $p=0.03$ ).<sup>44</sup> A consistência das fezes não sofreu alterações, contrariamente ao estudo anterior<sup>45</sup> e à loperamida.<sup>29,36</sup> Esta intervenção não teve impacto na QV dos doentes (FIQOL),<sup>44</sup> o que foi atribuído a fragilidades da escala utilizada.<sup>44</sup> A dose de fibra utilizada nos dois estudos<sup>44,45</sup> pode explicar disparidades na frequência da IF e fibra fecal, sugerindo efeito dose-dependente. O tratamento<sup>44</sup> concomitante com antidiarreicos ( $n=4$ ) e BFB ( $n=28$ )<sup>29,37</sup> e a avaliação da gravidade da IF por escala não validada, limitam a generalização dos resultados. Os autores<sup>44</sup> reconheceram baixo poder estatístico em investigações prévias<sup>35,38,46</sup> relativas a estes suplementos.

Apenas um estudo<sup>46</sup> ( $n=63$ ) comparou a dieta pobre em fibra e a suplementação com *psyllium* em pacientes sob loperamida (4mg). Foram incluídos pacientes com defeitos esfínterianos e IF para sólidos, líquidos, muco.<sup>46</sup> A pontuação das escalas *Fecal Incontinence Severity Index* (FISI), FIQOL e SF-36 melhoraram e foram semelhantes nos dois grupos.<sup>46</sup> Segundo estes resultados a quantidade de fibra não influencia a resposta clínica em pacientes sob loperamida e as disparidades encontradas podem atribuir-se à etiologia da IF.<sup>46</sup> Destacam-se como fragilidades do estudo baixo poder estatístico, perdas de seguimento e dose de *psyllium* desconhecida.<sup>46</sup>

Outras investigações<sup>47,48,49</sup> suportam a prescrição de fibras alimentares. Markland *et al.*<sup>47</sup> ( $n=336$ ) demonstraram uma correlação entre a elevada prevalência de IF mensal e o baixo aporte de fibras dietéticas em mulheres com excesso de peso/obesas. Nestes casos a suplementação poderia ser uma forma de tratamento eficaz.<sup>47</sup> Bliss *et al.*<sup>48</sup> ( $n=189$ ) identificaram diversos sintomas GI, em pacientes com IF, cuja severidade e impacto emocional podem influenciar a tolerância às fibras e a participação nos estudos. Apesar disto, os suplementos parecem ser bem tolerados.<sup>48</sup> Brown *et al.*<sup>49</sup> ( $n=121$ ) concluíram que um programa de intervenção conservador, incluindo suplementação de fibra, em mulheres com >50 anos foi eficaz no tratamento da IF e IU.

## Anti-obstipantes

A obstipação e a IF podem manifestar-se em simultâneo e o tratamento com laxantes (lactulose/polietilenoglicol [PEG]) e enemas pode melhorar os sintomas de IF.<sup>17,50,51</sup> Os laxantes<sup>52,53</sup> amolecem as fezes e os enemas<sup>54</sup> ajudam a eliminar fezes impactadas (bisacodilo/glicerina).

A obstipação funcional é comum em crianças e pode evoluir para impactação fecal e IF.<sup>55</sup> O PEG e o leite de magnésio foram igualmente seguros e eficazes na diminuição dos episódios de IF ( $p < 0.05$ ) em crianças com obstipação e IF, sendo o primeiro melhor tolerado.<sup>56</sup> Cassettari *et al.*<sup>57</sup> ( $n=80$ ) mostraram que a biomassa da banana verde (30g/dia) associada a PEG ou picossulfato de sódio diminuiu a frequência da IF ( $p < 0.05$ ) em crianças com obstipação funcional sem causar efeitos adversos. Por um lado, Bekkali *et al.*<sup>55</sup> ( $n=90$ ) concluíram que o tratamento com enemas e PEG foi igualmente eficaz na desimpactação fecal ( $p=0.28$ ), embora a IF tenha sido superior em pacientes sob PEG ( $p < 0.01$ ). Por outro lado, Bongers *et al.*<sup>58</sup> ( $n=100$ ) consideraram que a associação de PEG com enemas foi superior ao PEG oral nos sintomas de obstipação ( $p=0.02$ ), apesar de terem sido equivalentes na redução dos episódios de IF ( $p=0.49$ ).

A IF funcional sem retenção (IFFSR) não cursa com patologia orgânica ou obstipação e o seu tratamento é conservador.<sup>51</sup> Burgers *et al.*<sup>51</sup> ( $n=71$ ) compararam a associação de enemas e terapêutica conservadora, com esta última em crianças com IFFSR.<sup>51</sup> Concluíram que a frequência de IF diminuiu em ambos os grupos ( $p < 0.001$ ) com sucesso terapêutico semelhante ( $p=0.99$ ).<sup>51</sup> A melhoria sintomática foi superior com os enemas ( $p=0.02$ ), mas não se manteve durante o seguimento ( $p=0.51$ ).<sup>51</sup> O principal efeito adverso foi dor abdominal ao defecar, nos dois grupos.<sup>51</sup> Destaca-se o incumprimento das doses de enemas como possível confundidor.

Nos idosos institucionalizados a IF por impactação fecal é prevalente (30%).<sup>59</sup> Chassagne *et al.*<sup>59</sup> ( $n=206$ ) investigaram o efeito do tratamento da obstipação nos sintomas de IF destes pacientes. Um grupo foi tratado com lactulose (30g/dia) e outro com lactulose (30g/dia), supositórios de glicerina (1/dia) e irrigação retal (1x/semana).<sup>59</sup> A frequência da IF foi semelhante nos dois grupos ( $p=0.9$ ).<sup>59</sup> Os participantes responsivos à terapêutica apresentaram uma diminuição da frequência da IF ( $p < 0.02$ ) e da sujidade da roupa ( $p < 0.001$ ) relativamente aos não responsivos.<sup>59</sup> Nestes doentes verifica-se diminuição do limiar de distensibilidade e sensibilidade retais.<sup>59</sup> Este estudo demonstra que o esvaziamento retal completo por laxantes e/ou enemas diminui os episódios de IF e a carga de trabalho de enfermagem.<sup>59</sup> Contudo, as perdas por seguimento ( $p < 0.05$ ) traduzem dificuldades na implementação destes estudos.<sup>59</sup>

## Alfa agonistas

O EAI apresenta recetores  $\alpha/\beta$  adrenérgicos, onde atuam os alfa-agonistas, promovendo contração.<sup>60</sup>

*Carapeti et al.*<sup>60</sup> (n=36) avaliaram a eficácia da fenilefrina (10%, margem anal) na IF passiva. A degenerescência esfíncteriana primária do EAI (atrofia/fibrose) foi a principal causa de IF identificada.<sup>60</sup> Não se verificaram melhorias significativas na pontuação de Wexner, PAR e fluxo sanguíneo anodérmico entre os grupos de tratamento e placebo.<sup>60</sup> Seis pacientes sob fenilefrina e dois sob placebo, com uma menor duração de IF, reportaram melhoria subjetiva de 75%.<sup>60</sup> A fenilefrina causou dermatite alérgica local (n=3).<sup>60</sup> É possível que a degenerescência diminua os recetores-alfa e que a resposta à fenilefrina esteja dependente da severidade e dose aplicada.<sup>60</sup> Os autores<sup>60</sup> consideraram que o uso de loperamida (n=15) não influenciou os resultados, por ter uma ação mínima a nível anorretal, o que é contrariado por outros estudos.<sup>29,30</sup>

*Cheetham et al.*<sup>61</sup> (n=10) estudaram o efeito da fenilefrina (10%,20%,30%,40%; intra-anal) sobre a PAR na IF passiva. Apenas as concentrações 30% (p=0.02) e 40% (p=0.06) elevaram a PAR para níveis normais.<sup>61</sup> Apesar de na primeira hora de tratamento a resposta ser dose-dependente, na segunda hora o efeito foi equivalente para concentrações superiores a 20%.<sup>61</sup> A fenilefrina não interferiu no sistema cardiovascular e o único efeito adverso relatado foi desconforto anorretal transitório.<sup>61</sup> A amostra reduzida impediu a comparação entre doentes responsivos e não responsivos ao tratamento.<sup>61</sup> Os autores<sup>61</sup> consideram que PAR reduzidas podem implicar doses de fenilefrina superiores e que esta pode produzir efeito na presença de lesão estrutural. A ausência de dados clínicos e de QV dificultam a validação desta terapêutica.<sup>61</sup>

Contrariamente às conclusões de *Carapeti et al.*,<sup>60</sup> *Park et al.*<sup>62</sup> (n=15) admitem que a fenilefrina pode não aumentar a PAR na presença de lesão esfíncteriana, na IF por ressecção anterior baixa (neoplasia retal). A fenilefrina (30%, margem anal) não melhorou as pontuações das escalas FISI e FIQOL nem aumentou a PAR.<sup>62</sup> Foram reportadas cefaleias (n=2) e dermatite alérgica (n=5).<sup>62</sup> As características demográficas dos pacientes<sup>62</sup> poderiam justificar a disparidade destes resultados.<sup>60,62</sup>

*Carapeti et al.*<sup>63</sup> (n=12) avaliaram também a eficácia da fenilefrina (10%, margem anal) em pacientes com DII e bolsa ileoanal. A fenilefrina permitiu uma melhoria sintomática subjetiva em 50% dos pacientes (p=0.07), resolução completa da IF 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).<sup>63</sup> Nenhum paciente reportou efeitos adversos.<sup>63</sup> A fenilefrina parece mimetizar a inervação simpática, compensando a disfunção do EAI induzida pela cirurgia.<sup>63</sup>

A PAR normal pré-intervenção sugere que este não foi o mecanismo de ação da fenilefrina.<sup>63</sup> A disparidade de resultados<sup>60,63</sup> pode estar relacionada com a etiologia da IF.

Lumie *et al.*<sup>64</sup> (n=12) foi incapaz de reproduzir os resultados anteriores<sup>63</sup> no mesmo grupo de doentes sob fenilefrina (10%, margem anal). A frequência da IF e IF noturna não sofreram alterações significativas.<sup>64</sup> A amostra reduzida e a aplicação de dose única deste fármaco podem explicar estes resultados.<sup>64</sup> Ressalva-se que os participantes restringiram a hidratação e foram tratados com *psyllium*, cuja ação<sup>32</sup> peristáltica e laxante pode explicar o agravamento da IF em alguns doentes.<sup>64</sup>

A oximetazolina (1%, intra-anal) é outro alfa agonista que foi investigado na IF neurogénica (n=19).<sup>65</sup> A IF mensal diminuiu após intervenção (p=0.021), sobretudo para gases (p=0.046).<sup>65</sup> A pontuação da escala FISI não sofreu alterações, contrariamente à melhoria clínica relatada pelos pacientes.<sup>65</sup> Registaram-se melhorias na pontuação total da escala FIQOL (p=0.0868) e na subescala “Vergonha” (p=0.064).<sup>65</sup> Os efeitos adversos foram equivalentes com oximetazolina e placebo.<sup>65</sup> A análise farmacocinética demonstrou que oximetazolina atua a nível local.<sup>65</sup> A generalização destes resultados<sup>65</sup> deve considerar a amostra reduzida e suas particularidades clínicas.

O 1R,2S estereoisómero do hidrocloreto de metoxamina (NRL001) é um alfa agonista superior à fenilefrina no aumento do tónus do EAI.<sup>66</sup> Bell *et al.*<sup>66,67</sup> e Simpson *et al.*<sup>68</sup> investigaram os efeitos anorretais de NRL001 (supositório) em adultos saudáveis. Verificaram absorção sistémica de NRL001 independente do tamanho do supositório, relação dose-dependente entre as variáveis farmacocinéticas e aumento da PAR até 10 mg de NRL001 e ausência de doses cumulativas.<sup>66,67,68</sup> Os efeitos adversos mais frequentes foram a sensação de frio, piloereção, parestesia e bradicardia, sem impacto clínico.<sup>66,67,68</sup>

O estudo Libertas<sup>69</sup> (n=466) baseou-se nos resultados anteriores<sup>66,67,68</sup> para esclarecer o efeito do NRL001 (5mg,7.5mg,10mg; supositório) no tratamento da IF. O efeito do tratamento não foi significativo (p>0.05), porque a pontuação das escalas de *Wexner* (p<0.0001), *Vaizey* e a satisfação dos pacientes foi semelhante com NRL001 e placebo.<sup>69</sup> A melhoria da subescala “depressão” (p=0.0102) (FIQOL) só se verificou com NRL001 5mg.<sup>69</sup> Os efeitos adversos mais frequentes foram parestesias, piloereção e o mais grave foi insuficiência cardíaca (n=1).<sup>69</sup> O efeito placebo pode resultar do uso de outros fármacos (n=17) para distúrbios GI e terapêutica prévia com BFB.<sup>69</sup>

A clonidina é um alfa-2 agonista que aumenta a *compliance* e diminui o tónus e a sensibilidade cólica.<sup>70</sup> Bharucha *et al.*<sup>70</sup> (n=12) investigaram se estes efeitos da clonidina (0.2mg; transdérmica) eram eficazes no tratamento de mulheres obesas com IF de urgência. A clonidina diminuiu a frequência (p=0.03) e número de dias com IF (p=0.02), 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) ( $p<0.02$ ).<sup>70</sup> Verificou-se ainda aumento da *compliance* ( $p<0.05$ ) e diminuição da sensibilidade ( $p=0.007$ ) retais.<sup>70</sup> Os efeitos adversos ( $n=6$ ) reportados foram dermatite alérgica, fadiga e sintomas ortostáticos.<sup>70</sup>

Perante os resultados anteriores,<sup>70</sup> Bharucha *et al.*<sup>71</sup> ( $n=43$ ) estudaram os efeitos da clonidina oral (0,2mg/dia) no mesmo tipo de doentes, num estudo randomizado. As pontuações da escala FICA diminuíram nos grupos de tratamento e placebo.<sup>71</sup> A severidade da IF, a consistência e frequência das fezes e os parâmetros anorretais não se alteraram durante o tratamento.<sup>71</sup> Contudo, nas pacientes com diarreia a clonidina diminuiu a proporção de fezes líquidas ( $p=0.018$ ) e dias com IF ( $p=0.0825$ ).<sup>71</sup> Este fármaco mostrou-se mais eficaz na ausência de lesão esfíncteriana.<sup>71</sup> O único efeito adverso significativo foi a xerostomia ( $p<0.0001$ ).<sup>71</sup> A necessidade de loperamida diminuiu (1%) com a clonidina e aumentou (1%) com placebo.<sup>71</sup> Este antidiarreico pode explicar o efeito placebo e o impacto da clonidina na consistência fecal.<sup>71</sup> A disparidade de resultados<sup>70</sup> pode resultar de viés, dose/via de administração, ou fibrose retal que diminua a *compliance*.

### Antidepressivos tricíclicos

Os ADT (amitriptilina) antagonizam recetores pré e pós-sinápticos (5-HT, H1, M1,  $\alpha_1, \alpha_2$ ) e melhoram o TTC e a dor abdominal, podendo ser eficazes no tratamento da IF pela associação frequente com SII.<sup>72</sup>

Siproudhis *et al.*<sup>73</sup> ( $n=12$ ) demonstraram que a amitriptilina (80mg) diminuiu a PAR ( $p=0.0001$ ) e a PC ( $p=0.0008$ ) sem alterar a percepção visceral, em indivíduos saudáveis.

Neste sentido, Vahedi *et al.*<sup>74</sup> ( $n=54$ ) avaliaram o efeito da amitriptilina (10mg) em pacientes com SII e predomínio de diarreia. A amitriptilina foi superior ao placebo na diminuição da ocorrência de fezes líquidas, sensação de evacuação incompleta ( $p<0.05$ ) e resolução completa dos sintomas ( $p=0.01$ ).<sup>74</sup> Os efeitos adversos foram semelhantes entre grupos.<sup>74</sup> O número reduzido de participantes com IF e o efeito placebo para muitos sintomas GI dificultam a extrapolação dos resultados.<sup>74</sup>

Thoua *et al.*<sup>75</sup> ( $n=19$ ) avaliaram o efeito da amitriptilina (25-50mg) em pacientes com SII na resposta ao stress agudo. A melhoria dos sintomas correlacionou-se com a diminuição da hipersensibilidade visceral após tratamento ( $p<0.01$ ).<sup>75</sup> Estes resultados traduzem aumento do limiar da dor e da percepção do conteúdo retal,<sup>75</sup> relevantes para o tratamento da IF. A ausência de efeitos adversos

nos pacientes<sup>75</sup> com SII e predomínio de obstipação, permite considerar a amitriptilina em pacientes com IF e obstipação.

O estudo de Morgan *et al.*<sup>76</sup> (n=19) realizado em mulheres com SII, verificou que a amitriptilina (50mg) diminuiu a ativação do córtex parietal associativo/sistema límbico pela dor no contexto de stress (ação central). Contudo, este fármaco também atua sobre recetores 5HT<sub>3</sub> e 5HT<sub>4</sub> do sistema nervoso entérico, diminuindo a diarreia e a obstipação, respetivamente.<sup>76</sup> Esta evidência<sup>76</sup> sugere ação central e periférica simultâneas para doses superiores, que podem enquadrar a gestão do doente com IF multifatorial.

Perante os efeitos da amitriptilina em doentes com SII, Santoro *et al.*<sup>26</sup> (n=18) desenvolveram um estudo não randomizado sobre o efeito deste fármaco (20mg) no tratamento da IF idiopática. Foram incluídos pacientes (16 mulheres) com IF de urgência, alterações esfínterianas, antecedentes obstétricos e neuropatia do pudendo.<sup>26</sup> 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).<sup>26</sup> Verificou-se melhoria sintomática em 89% dos pacientes, sendo que 72% resolveram as queixas de *soiling*, urgência e IF para sólidos e líquidos e 17% permaneceram incontinentes para líquidos.<sup>26</sup> Ocorreram efeitos adversos (sonolência/xerostomia) sem necessidade de descontinuação terapêutica (n=4).<sup>26</sup> A eficácia da amitriptilina no tratamento da IF parece resultar da diminuição da motilidade retal, embora a diminuição da frequência da IF seja concordante com propriedades obstipantes.<sup>26</sup> As pressões anorretais não se alteraram após tratamento,<sup>26</sup> o que sugere uma farmacodinâmica distinta da loperamida e alfa agonistas. A manometria em ambulatório<sup>26</sup> foi inovadora e reconheceu importância dos CRM no mecanismo da IF.

Nos pacientes com IF de urgência/disfunção do EAE, a hipersensibilidade retal pode ocorrer até 50% dos casos mais graves.<sup>77</sup> Chan *et al.*<sup>77</sup> (n=52) investigaram a relação entre os sintomas da IF de urgência e a função sensitivo-motora rectosigmoideia. Apenas os indivíduos com hipersensibilidade retal apresentaram reduzida *compliance* retal e aumento da frequência dos CRM.<sup>77</sup> Estes resultados enfatizam o potencial benefício da amitriptilina na diminuição da amplitude e frequência dos CRM, nestes doentes.<sup>26</sup> A mesma ideia é corroborada pela resolução da clínica de urgência após este tratamento.<sup>26</sup>

## Outros fármacos

Outros fármacos<sup>78,79,80,81,82</sup> foram estudados com base na fisiopatologia da IF.

Pindeo *et al.*<sup>81</sup> (n=36) avaliaram o efeito dos estrogénios tópicos (mucosa anal) em mulheres pós-menopausa com IF. A pontuação da escala de Wexner melhorou (p=0.002 vs p=0.013) e a da FIOQL não se alterou nos grupos de tratamento e placebo.<sup>81</sup> Apesar do efeito placebo<sup>81</sup> e do desconhecimento dos efeitos anorretais, os resultados suportam o uso de estrogénios nestas pacientes.

Tendo em conta que o alumínio contrai o músculo liso (via canais de cálcio), Pinedo *et al.*<sup>78</sup> (n=50) avaliaram o efeito do zinco-alumínio tópico (intra-retal) em mulheres com IF. Verificaram uma melhoria das pontuações da escala de Wexner (p<0.001) e FIQOL (p<0.001) sem efeitos adversos relatados.<sup>78</sup> Como a lesão esfinteriana grave foi o único critério de exclusão,<sup>78</sup> esta pomada poderá ser utilizada em pacientes com comorbilidades ou contra-indicação para outros tratamentos (alfa-agonistas/loperamida). Contudo, a avaliação farmacodinâmica, doses e duração deste tratamento são importantes na validação do seu uso.<sup>78</sup>

Bharucha *et al.*<sup>79</sup> (n=32) verificaram que a nifedipina (30mg + 10mg), bloqueador dos canais de cálcio, diminuiu a PAR, mas não influenciou a distensibilidade retal em mulheres saudáveis ou com IF.<sup>79</sup> Tal denota que a diminuição da distensibilidade retal não é predominantemente mediada por canais de cálcio. As concentrações plasmáticas deste fármaco correlacionaram-se com o aumento da *compliance* retal (p=0.02) em todas as participantes.<sup>79</sup> As pacientes com IF apresentaram pressão retal média (p=0.024) superior e capacidade retal (p=0.052) e PC (p<0.01) inferiores relativamente ao placebo, antes da intervenção.<sup>79</sup> Estes resultados indicam que a IF cursa com rigidez retal e fraqueza anal.<sup>79</sup> A nifedipina<sup>79</sup> diminuiu a tensão arterial, aumentou a frequência cardíaca e o seu impacto clínico e na QV não foi mencionado. À semelhança do NRL001,<sup>66,67,68</sup> este fármaco pode estar contra-indicado perante patologia cardiovascular.

Irei *et al.*<sup>82</sup> (n=24) propuseram que o hidrocloreto de propiverina (10-20mg), um anticolinérgico aprovado no tratamento da IU, fosse eficaz no tratamento da IF. Verificou-se diminuição da frequência da IF (p=0.005) e da IU (p=0.001).<sup>82</sup> Os pacientes (n=14) com redução semanal da IF ≥50% tinham mais idade e comorbilidades face aos não responsivos.<sup>82</sup> Esta análise sugere que este fármaco é mais eficaz em pacientes com distúrbios GI funcionais e associados a IU.<sup>82</sup> Registou-se melhoria das pontuações das escalas de Wexner (p<0.0001), FISI (p=0.003) e FIQOL (exceto a subescala “estilo de vida”).<sup>82</sup> Embora, a valorização desta última esteja limitada pela reduzida amostra<sup>82</sup> em que foi aplicada. A função anorretal e a consistência das fezes não registaram alterações significativas.<sup>82</sup> Quatro pacientes referiram efeitos adversos, sendo que apenas um descontinuou a terapêutica por tonturas.<sup>82</sup> A avaliação manométrica não corroborou a hipótese<sup>82</sup> deste fármaco diminuir a hiperatividade retal e impedir o relaxamento do EAI. A validação destes resultados<sup>82</sup> exige estudos randomizados e controlados.

A neuropatia do pudendo condiciona IF e resulta frequentemente de trauma obstétrico.<sup>80</sup> Cundall *et al.*<sup>80</sup> (n=13) investigaram o papel do oxigênio hiperbárico (O<sub>2</sub>-100%) na regeneração da função neurológica. As latências do nervo pudendo diminuíram à direita (p=0.003) e à esquerda (p=0.003), as pontuações da escala de Wexner melhoraram e as da FIQOL não sofreram alterações.<sup>80</sup> Contrariamente ao efeito neurofisiológico, as pontuações da escala de Wexner não se mantiveram após 6 meses, salientando fragilidades deste questionário.<sup>80</sup> A ausência de efeitos adversos graves indica bom perfil de segurança.<sup>80</sup> Apesar deste estudo não ser randomizado, os resultados sugerem uma opção terapêutica eficaz e minimamente invasiva.<sup>80</sup>

## Comparação de modalidades terapêuticas

A fisiopatologia<sup>83</sup> multifatorial da IF exige conhecimento integrado das diferentes modalidades terapêuticas e da sua associação.

Norton *et al.*<sup>84</sup> (n=171) compararam a eficácia de BFB ambulatório, BFB hospitalar, exercícios esfínterianos e medidas farmacológicas e de estilo de vida em doentes com IF. A melhoria da frequência de IF (p<0.001), continência (p<0.001), PAR (p<0.002), PC mantida (p<0.002) e escalas de QV, ansiedade e depressão foi semelhante em todos os grupos, sendo superior acima dos 60 anos e inferior nos obesos.<sup>84</sup> O alívio e a resolução dos sintomas ocorreu em 74% e 6% dos participantes, respetivamente.<sup>84</sup> O BFB não foi superior ao tratamento e aconselhamento médicos, salientando a importância da relação médico-doente e das expectativas dos doentes com seguimento diferenciado.<sup>84</sup> Os autores<sup>84</sup> sugerem que a resolução da IF depende da perceção subjetiva dos doentes, segundo escalas numéricas. O uso de antidiarreicos em todos os grupos<sup>84</sup> impede exclusão de viés e comparações entre o tratamento médico e BFB.

Damon *et al.*<sup>85</sup> (n=157) investigaram a associação BFB e tratamento médico (dieta, laxantes, loperamida) relativamente a este último em monoterapia, em pacientes com IF moderada/grave. O BFB registou maior sucesso terapêutico (p=0.021) e redução dos movimentos intestinais diários (p=0.002). A frequência da IF, IF de urgência e uso de fraldas não foram significativamente diferentes entre grupos.<sup>85</sup> Nenhum dos grupos melhorou as pontuações das escalas de IF, obstipação e QV, o que sugere baixa sensibilidade destes instrumentos.<sup>85</sup> Os efeitos adversos não foram mencionados.<sup>85</sup> Os autores<sup>85</sup> salientam que o BFB pode associar-se a maior satisfação clínica e, em simultâneo, a mais perdas por seguimento. A prescrição farmacológica individualizada e o desconhecimento da função anorretal limitam a valorização destes resultados.<sup>85</sup>

Sjodahl *et al.*<sup>83</sup> (n=57) compararam a loperamida (1-2mg) e *psyllium* (2g) com BFB e esta associação em mulheres com IF, num estudo randomizado. A associação terapêutica aumentou a sensibilidade

retal ( $p < 0.01$ ) e diminuiu os episódios de IF passiva ( $p = 0.04$ ), urgência fecal ( $p = 0.001$ ), fezes líquidas ( $p = 0.02$ ), perdas fecais ( $p < 0.0001$ ) e PAR ( $P = 0.04$ ).<sup>83</sup> Neste grupo, as perdas fecais foram equivalentes independentemente da integridade esfinteriana.<sup>83</sup> Nenhum tratamento isolado melhorou sintomas ou parâmetros anorretais, embora o baixo poder estatístico possa influenciar estes resultados.<sup>83</sup> Os efeitos adversos e o impacto na QV não foram reportados.<sup>83</sup> Os autores consideraram o diário intestinal superior às escalas validadas e reconheceram benefício na associação BFB e tratamento médico em pacientes com IF e lesão estrutural.<sup>83</sup>

Perante fragilidades metodológicas de estudos anteriores, Jelovsek *et al.*<sup>86</sup> ( $n = 300$ ) desenvolveram o estudo CAPABLE em mulheres com IF e consistência fecal normal. As participantes<sup>86</sup> foram distribuídas pelos grupos, (1) placebo e educação; (2) placebo e BFB; (3) loperamida e educação; (4) loperamida e BFB. As pontuações da escala de *Vaizey* foram semelhantes nos grupos de tratamento médico e BFB, tratamentos isolados e combinação de terapêuticas, apesar da melhoria dos diários intestinais.<sup>86</sup> O grupo 2 foi superior ao grupo 1 na percepção da melhoria global do doente ( $p = 0.046$ ) e redução de 50% de IF diária ( $p = 0.0009$ ).<sup>86</sup> O grupo 4 necessitou de menos fraldas ( $p = 0.036$ ) e aumentou a PC ( $p = 0.00082$ ) comparativamente aos grupos 2 e 3, respetivamente.<sup>86</sup> A melhoria clínica do grupo 1 sugere eficácia dos panfletos educativos.<sup>86</sup> As pontuações das escalas de QV foram semelhantes entre grupos.<sup>86</sup> A obstipação foi o efeito adverso mais reportado nos grupos tratados com loperamida ( $p < 0.001$ ).<sup>86</sup> Estes resultados<sup>86</sup> sugerem que a supervisão terapêutica influencia a percepção de melhoria dos doentes e que a loperamida e o BFB otimizam a consistência das fezes e os parâmetros anorretais. Os autores<sup>86</sup> propõem associação terapêutica na IF, apesar do benefício poder ser negligenciável.

A partir do ensaio CAPABLE foi investigado<sup>50</sup> o impacto do tratamento da IF nos sintomas de obstipação. Estes sintomas foram avaliados através de uma escala validada, que não registou melhoria em nenhum dos grupos.<sup>50</sup> Contudo, as pacientes que diminuíram  $\geq 5$  pontos na escala de *Vaizey* ( $p < 0.01$ ) registaram melhor pontuação.<sup>50</sup> A loperamida não agravou a obstipação na presença de fezes com consistência normal.<sup>50</sup> Esta investigação sugere que a loperamida é segura em pacientes obstipados e que o tratamento de IF alivia sintomas de obstipação.<sup>50</sup> O reduzido poder estatístico e a ausência de avaliação da disfunção defecatória limitam a generalização de resultados.<sup>50</sup>

Cuicchi *et al.*<sup>87</sup> ( $n = 12$ ) estudaram a associação da EPNT ao tratamento médico em doentes com síndrome de ressecção anterior baixa (SRAB). O SRAB é uma complicação da cirurgia poupadora de esfíncteres e caracteriza-se pela presença de  $\geq 1$  sintoma de disfunção anorretal (IF/alteração da consistência das fezes ou movimentos intestinais/urgência/*soiling*/defecação dolorosa).<sup>87,88</sup> O silicato de alumínio, loperamida e exercícios do pavimento pélvico foram prescritos aos pacientes

com IF, urgência ou defecação fracionada, enquanto que o *psyllium* e os laxantes osmóticos foram prescritos aos pacientes com obstipação.<sup>87</sup> A EPNT melhorou as pontuações das escalas de SRAB ( $p=0.02$ ), IF ( $p=0.02$ ), obstipação ( $p=0.009$ ) e de algumas subescalas de QV.<sup>87</sup> Nenhum dos grupos reportou efeitos adversos.<sup>87</sup> O baixo poder estatístico do estudo limita a valorização dos resultados.<sup>87</sup>

A IF severa (Wexner $>12$ ) é frequentemente refratária.<sup>89</sup> Tjandra *et al.*<sup>89</sup> ( $n=120$ ) compararam o impacto da terapêutica médica e da ENS na QV de pacientes com morbidade anorretal e IF passiva e de urgência. A ENS diminuiu a frequência diária ( $p<0.0001$ ) e semanal ( $p<0.0001$ ), de IF, melhorou as pontuações das escalas de Wexner e FIQOL e permitiu continência completa em 47.2% dos pacientes.<sup>89</sup> O tratamento médico (dieta, BFB, loperamida) não teve impacto em nenhum parâmetro avaliado, o que indica gravidade clínica.<sup>89</sup> A função anorretal não se alterou em nenhum dos grupos, pelo que a ENS não parece atuar a nível esfinteriano.<sup>89</sup> A neuropatia do pudendo não influenciou o efeito da ENS.<sup>89</sup> A ENS mostrou benefício em pacientes com antecedentes de ressecção retal anterior, podendo estar indicada, tal como a EPNT. A ENS associou-se a dor local, seroma e parestesias vaginais, e a loperamida a obstipação.<sup>89</sup> A ENS poderá constituir-se primeira linha terapêutica da IF severa pelas vantagens face à cirurgia.<sup>89</sup> Apesar do equipamento da ENS ser dispendioso foi demonstrada uma elevada relação custo-eficácia<sup>89</sup> que pode validar a sua implementação clínica. Salienta-se a falta de uniformização na prescrição médica como limitação deste estudo.<sup>89</sup>

## Discussão e Conclusões

A IF é um distúrbio defecatório com grande impacto na QV dos pacientes. O subdiagnóstico e a difícil gestão clínica exigem o estudo da eficácia dos fármacos disponíveis e a investigação de novos fármacos para a IF.

Esta revisão permitiu reunir investigações científicas recentes sobre o tratamento da IF e trazer para discussão fragilidades na decisão terapêutica destes doentes através da análise sequencial de diferentes classes farmacológicas. Relativamente à revisão sistemática de Omar *et al.*<sup>28</sup> foi possível incluir estudos que compararam o tratamento médico com outras modalidades terapêuticas.

No que diz respeito aos antidiarreicos, a loperamida<sup>29,30,31,33,35,36</sup> mostrou-se eficaz no tratamento da IF pela melhoria da consistência das fezes, diminuição do TTC e modulação da função anorretal, apesar deste último efeito não ter sido esclarecido em dois estudos.<sup>31,35</sup> O efeito lateral, dose-dependente, mais reportado foi a obstipação ligeira.<sup>29,30,31,36</sup> A baixa taxa de obstipação no estudo de SZE *et al.*<sup>35</sup> pode resultar da associação com anti-obstipantes. Ressalva-se a possibilidade deste fármaco apresentar uma relação entre a dose e o tipo de efeito produzido.<sup>36</sup> A colestiramina<sup>37,38</sup> foi considerada um antidiarreico eficaz em distúrbios da absorção dos ácidos biliares ou IF refratária a outras terapêuticas. Outros antidiarreicos como, difenoxilato<sup>40,41</sup> com atropina/codeína, sucralfato<sup>43</sup> e subsalicilato de bismuto,<sup>42</sup> não estão recomendados pela falta de evidencia científica.

Os suplementos dietéticos constituem uma opção terapêutica para IF associada a diarreia, apesar da discordância dos mecanismos de ação.<sup>31,35,45,44</sup> A dose, fermentação e solubilidade da fibra parecem ser preditores de eficácia.<sup>45,44</sup> Apesar de bem toleradas, estas fibras exigem preparação prévia, atualmente indisponível para uso comercial.<sup>44</sup> A manutenção da dieta habitual dos participantes<sup>31,35,45,44</sup> aumenta a variabilidade de fibra fecal, mas é mais realista e facilita generalização de resultados.<sup>44</sup> Como discutido anteriormente, a evidência é escassa para equiparar a loperamida às fibras alimentares nestes doentes.<sup>31</sup> Nenhum estudo<sup>31,35,45,44</sup> avaliou os efeitos anorretais destes suplementos, embora o aumento do volume fecal perante alterações esfínterianas ou da acomodação retal pudessem agravar a IF.<sup>23</sup> A abordagem<sup>35,45,44</sup> sob intenção de tratar implica associação destas fibras com outros tratamentos da IF, pelo que a caracterização destes doentes seria fundamental.<sup>35,45,44</sup>

Os anti-obstipantes<sup>51,56,57,58,59</sup> são seguros e eficazes no tratamento da obstipação. O esvaziamento retal é relevante na melhoria da IF em pacientes com obstipação crónica.<sup>59</sup> Nenhum dos estudos<sup>51,56,57,58,59</sup> foi conclusivo quanto ao fármaco ou associações farmacológicas mais eficazes. A

generalização dos resultados<sup>51,56,57,58</sup> é limitada pelo predomínio de estudos em crianças. A IFFSR não parece beneficiar da associação de terapêuticas.<sup>51</sup> Nos idosos com obstipação e IF são necessários programas terapêuticos, incluindo laxantes orais e enemas pela multifatorialidade etiológica.<sup>59</sup> Contudo, a associação de supositórios de glicerina com enemas não está recomendada em pacientes institucionalizados.<sup>24</sup>

Os alfa agonistas<sup>60,61,63,66,67,68,69,70,71</sup> representam uma opção terapêutica relativamente segura para a IF. O aumento da PAR pela fenilefrina na presença de lesão esfíncteriana não está estabelecido, porque esta condição é critério de exclusão da maioria dos estudos.<sup>60,61,62,63,64</sup> A evidência sugere que a fenilefrina<sup>61</sup> e oximetazolina<sup>65</sup> são mais eficazes por via intra-anal, comparativamente à administração na margem anal.<sup>60,62,64</sup> Tal sugere que o modo de administração tem implicações terapêuticas. Os efeitos sistêmicos do NRL001 podem limitar a sua prescrição em pacientes com patologia cardiovascular.<sup>69</sup> Apenas a clonidina<sup>70</sup> aumentou a *compliance* e diminuiu a percepção retal, sugerindo maior benefício em pacientes com IF de urgência, diarreia e sem lesão esfíncteriana. A inclusão de pacientes<sup>60,63,70,71</sup> sob loperamida pode significar viés de confundimento ou efeito sinérgico em pacientes com disfunção esfíncteriana/diarreia. As novas *guidelines*<sup>24</sup> refutam o uso de oximetazolina na IF neurogénica e de alfa agonistas na disfunção anorretal pós-operatória.

Os ADT (baixa dose) são bem tolerados e validados para distúrbios GI funcionais.<sup>26,72,74,75,76</sup> A extrapolação destes resultados para IF é limitada pelas disparidades etárias,<sup>4</sup> manifestação de comorbilidades<sup>4</sup> e correlação escassa entre sintomas somáticos e emocionais.<sup>4</sup> Contudo, a associação entre SII e IF sugere que os ADT podem resolver sintomas de incontinência. A ação antidiarreica<sup>74</sup> da amitriptilina, diminuição da hipersensibilidade retal<sup>75</sup> e modulação nervosa periférica/central<sup>76</sup> suportam a sua aplicabilidade no tratamento da IF. Os resultados de Santoro *et al.*<sup>26</sup> justificam investigações adicionais para aprovação do uso da amitriptilina na IF.

Os outros fármacos<sup>78,79,80,81,82</sup> apresentaram resultados equiparáveis aos tratamentos recomendados para IF, embora muitos mecanismos de ação sejam desconhecidos. A investigação<sup>80,81,82</sup> assente na fisiopatologia da IF simplifica a prescrição e potencia a resposta clínica. Atualmente, os estrogénios tópicos não estão recomendados no tratamento da IF.<sup>24</sup>

Relativamente à comparação de modalidades terapêuticas<sup>83,84,85,86</sup> não se demonstrou a superioridade do BFB sobre o tratamento médico. Norton *et al.*<sup>84</sup> reforçam que o acompanhamento dos pacientes é determinante na eficácia da terapêutica médica. Alguns autores<sup>83,84,85</sup> defendem que a eficácia terapêutica deve basear-se na opinião do doente ao invés de escalas validadas, sugerindo fragilidades destes instrumentos e dificultando integração de resultados. Certas

investigações<sup>84,85,87,89</sup> 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<sup>87</sup> deve ter-se em conta. O tratamento médico da IF é de fácil implementação comparativamente às outras modalidades<sup>90,87,89</sup> em termos de custos, recursos humanos e materiais. Contudo, perante IF multifatorial/idiopática a associação de BFB<sup>83</sup> deve ser considerada. Na IF severa e refratária a EPNT,<sup>87</sup> ENS,<sup>89</sup> ou cirurgia podem melhorar os sintomas e a QV dos pacientes.

Ao longo desta 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 IF e a inclusão de pacientes com diferentes tipos de IF limitam uma abordagem sistematizada. Saliencia-se também a disparidade de critérios de exclusão entre estudos relativamente a lesões estruturais e à necessidade de referenciação cirúrgica. A obesidade é um fator de risco para IF que não é referido em todas as investigações, mas que poderia contribuir para uma melhor orientação terapêutica. As escalas de gravidade e QV, validadas para IF, não são aplicadas em muitos estudos, sendo substituídas por outras escalas/fórmulas, ou perceção subjetiva dos doentes. 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 estabelecer correlações clínicas e mecanismos de ação farmacológicos.

Em suma, uma boa anamnese e exame físico com exame proctológico seguidos de MCD esclarecedores da etiologia são fundamentais na gestão destes doentes. A perceção clínica dos doentes, associada à opinião médica, podem complementar escalas validadas para IF. Os estudos com a intenção de tratar implicam que a melhoria clínica seja o fator mais importante na validação de resultados. Assim, a escolha do fármaco deve ser ajustada ao tipo e etiologia da IF. Destaca-se a amitriptilina pelo bom perfil de segurança e ação sobre a consistência das fezes e função anorretal, à semelhança da loperamida.

## Perspetivas futuras

Considerando a análise realizada salienta-se a importância de desenvolver novos estudos aleatorizados e controlados para os fármacos com eficácia não comprovada no tratamento da IF. Os autores deste trabalho destacam os resultados de Santoro *et al.*<sup>26</sup> e propõem um protocolo de um estudo para avaliar o papel da amitriptilina no tratamento da IF, que se anexa nesta dissertação. Os resultados desta revisão serão partilhados com a comunidade científica através de um artigo a submeter à Revista da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia.

## Referências bibliográficas

1. Saldana Ruiz N, Kaiser AM. Fecal incontinence - Challenges and solutions. *World J Gastroenterol*. 2017;23(1):11-24. doi:10.3748/wjg.v23.i1.11
2. Rome Foundation. Rome IV Diagnostic Criteria for FGIDs. Rome Foundation. Published January 16, 2016. Accessed April 4, 2021. <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
3. Lazarescu A, Turnbull GK, Vanner S. Investigating and treating fecal incontinence: When and how. *Can J Gastroenterol*. 2009;23(4):301-308.
4. Shah R, Villanueva Herrero JA. Fecal Incontinence. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed October 18, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459128/>
5. Ng KS, Sivakumaran Y, Nassar N, Gladman MA. Fecal Incontinence: Community Prevalence and Associated Factors—A Systematic Review. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2015;58(12):1194-1209. doi:10.1097/DCR.0000000000000514
6. Menees SB, Almario CV, Spiegel BMR, Chey WD. Prevalence of and Factors Associated With Fecal Incontinence: Results From a Population-Based Survey. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1672-1681.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.062
7. Garrido M, Guedes TP, Duarte A, Pais M, Castro-Poças F. Recomendações na abordagem diagnóstica e terapêutica da incontinência fecal. Published online 2020:13.
8. Kristen M Robson, Anthony J Lembo. *Fecal Incontinence in Adults: Etiology and Evaluation - UpToDate*. Nicholas J Talley.; 2020. Accessed August 2, 2021. [https://www.uptodate.com/contents/fecal-incontinence-in-adults-etiology-and-evaluation?search=fecal%20incontinence&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_ty pe=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/fecal-incontinence-in-adults-etiology-and-evaluation?search=fecal%20incontinence&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_ty pe=default&display_rank=1)
9. Nevler A. The epidemiology of anal incontinence and symptom severity scoring. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(2):79-84. doi:10.1093/gastro/gou005
10. Miner PB. Economic and personal impact of fecal and urinary incontinence. *Gastroenterology*. 2004;126:S8-S13. doi:10.1053/j.gastro.2003.10.056
11. Hall JE. *Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th Edition. Elsevier; 2016.
12. Bajwa A, Fellow R, Emmanuel A. The physiology of continence and evacuation. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009;23(4):477-485. doi:10.1016/j.bpg.2009.06.002
13. Wang YHW, Wiseman J. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Rectum. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed August 2, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537245/>
14. Wald A. Defecation. In: Johnson LR, ed. *Encyclopedia of Gastroenterology*. Elsevier; 2004:545-548. doi:10.1016/B0-12-386860-2/00173-8
15. Wald A. Update on the Management of Fecal Incontinence for the Gastroenterologist. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016;Volume 12:10.
16. Lembo AJ. Patient education: Fecal incontinence (Beyond the Basics). In: *UpToDate*. J Thomas Lamont. ; 2020.
17. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG Clinical Guideline: Management of Benign Anorectal Disorders. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2014;109(8):1141-1157. doi:10.1038/ajg.2014.190
18. Duelund-Jakobsen J, Worsoe J, Lundby L, Christensen P, Krogh K. Management of patients with faecal incontinence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):86-97. doi:10.1177/1756283X15614516
19. Solh W, Wexner SD. Scoring Systems. In: Davila GW, Ghoniem GM, Wexner SD, eds. *Pelvic Floor Dysfunction: A Multidisciplinary Approach*. Springer; 2009:353-357. doi:10.1007/978-1-84800-348-4\_60
20. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(1):77-97. doi:10.1007/BF02050307

21. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al. Fecal incontinence quality of life scale: Quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2000;43(1):9-16. doi:10.1007/BF02237236
22. Norton C, Whitehead WE, Bliss DZ, Metsola P, Tries J. Conservative and Pharmacological Management of Faecal Incontinence in Adults. In: *Incontinence-4th International Consultation on Incontinence*. Paul Abrams. Health Publications Ltd; 2009.
23. 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: *Diseases of the Colon & Rectum*. 2015;58(7):623-636. doi:10.1097/DCR.0000000000000397
24. Assmann SL, Keszthelyi D, Kleijnen J, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of Faecal Incontinence—A UEG/ESCP/ESNM/ESPCG collaboration. *United European Gastroenterology Journal*. doi:10.1002/ueg2.12213
25. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332. doi:10.1136/bmj.c332
26. 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(12):1676-1681; discussion 1681-1682. doi:10.1007/BF02236848
27. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(DB00836):D1074-D1082. doi:10.1093/nar/gkx1037
28. Omar MI, Alexander CE. Drug treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD002116. doi:10.1002/14651858.CD002116.pub2
29. 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(9):807-814. doi:10.1007/BF01391374
30. 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(1):34-38. doi:10.3109/00365529709025060
31. Markland AD, Burgio KL, Whitehead WE, 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(10):983-993. doi:10.1097/DCR.0000000000000442
32. EMA. Plantaginis ovatae seminis tegumentum. European Medicines Agency- Science Medicines Health. Published November 26, 2021. Accessed April 5, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/plantaginis-ovatae-seminis-tegumentum>
33. 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(12):2612-2618. doi:10.1007/BF02087698
34. Cohen LD, Levitt MD. A comparison of the effect of loperamide in oral or suppository form vs placebo in patients with ileo-anal pouches. *Colorectal Dis*. 2001;3(2):95-99. doi:10.1046/j.1463-1318.2001.00204.x
35. Sze EHM, Hobbs G. Efficacy of methylcellulose and loperamide in managing fecal incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(7):766-771. doi:10.1080/00016340902993320
36. 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(9):1576-1583. doi:10.1007/s10620-005-2900-6
37. 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(2):189-194. doi:10.1007/s00384-007-0391-y
38. Van der Hagen SJ, Soeters PB, Baeten CG, van Gemert WG. Conservative treatment of patients with faecal soiling. *Tech Coloproctol*. 2011;15(3):291-295. doi:10.1007/s10151-011-0709-1
39. Hoffmann BA, Timmcke AE, Gathright JBJ, Hicks TC, Opelka FG, Beck DE. Fecal seepage

- and soiling: A problem of rectal sensation. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1995;38(7):746-748. doi:10.1007/BF02048034
40. 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(6):1272-1275.
  41. 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(3):440-443.
  42. Chowdhury HR, Yunus M, Zaman K, et al. The efficacy of bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhoea and the prevention of persistent diarrhoea. *Acta Paediatr*. 2001;90(6):605-610.
  43. Martenson JA, Bollinger JW, Sloan JA, et al. Sucralfate in the prevention of treatment-induced diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: A North Central Cancer Treatment Group phase III double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1239-1245. doi:10.1200/JCO.2000.18.6.1239
  44. 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(5):367-378. doi:10.1002/nur.21616
  45. Bliss DZ, Jung HJ, Savik K, et al. Supplementation with dietary fiber improves fecal incontinence. *Nurs Res*. 2001;50(4):203-213. doi:10.1097/00006199-200107000-00004
  46. 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(6):553-562. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01439.x
  47. Markland AD, Richter HE, Burgio KL, Bragg C, Hernandez AL, Subak LL. Fecal incontinence in obese women with urinary incontinence: prevalence and role of dietary fiber intake. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(5):566.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2008.11.019
  48. Bliss DZ, Savik K, Jung HJG, Whitebird R, Lowry A. Symptoms Associated with Dietary Fiber Supplementation over Time in Individuals with Fecal Incontinence. *Nurs Res*. 2011;60(3 Suppl):S58-S67. doi:10.1097/NNR.0b013e3182186d8c
  49. Brown HW, Braun EJ, Wise ME, et al. Small-Group, Community-Member Intervention for Urinary and Bowel Incontinence. *Obstet Gynecol*. 2019;134(3):600-610. doi:10.1097/AOG.0000000000003422
  50. Andy UU, Jelovsek JE, Carper B, et al. Impact of treatment for fecal incontinence on constipation symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):590.e1-590.e8. doi:10.1016/j.ajog.2019.11.1256
  51. Burgers R, Reitsma JB, Bongers MEJ, Lorijn F de, Benninga MA. Functional Nonretentive Fecal Incontinence: Do Enemas Help? *The Journal of Pediatrics*. 2013;162(5):1023-1027. doi:10.1016/j.jpeds.2012.10.037
  52. Cerner Multum. Lactulose Uses, Side Effects & Warnings. Drugs.com [Internet]. Published September 1, 2021. Accessed October 31, 2021. <https://www.drugs.com/mtm/lactulose.html>
  53. Cerner Multum. Polyethylene glycol 3350 Uses, Side Effects & Warnings. Drugs.com [Internet]. Published May 26, 2021. Accessed October 31, 2021. <https://www.drugs.com/mtm/polyethylene-glycol-3350.html>
  54. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(DBCAT002539):D1074-D1082. doi:10.1093/nar/gkx1037
  55. Bekkali NLH, van den Berg MM, Dijkgraaf MGW, et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1108-1115. doi:10.1542/peds.2009-0022
  56. Loening-Baucke V, Pashankar DS. A randomized, prospective, comparison study of polyethylene glycol 3350 without electrolytes and milk of magnesia for children with constipation and fecal incontinence. *Pediatrics*. 2006;118(2):528-535. doi:10.1542/peds.2006-0220

57. Cassettari VM, Machado NC, Lourenção PL, Carvalho MA, Ortolan EV. Combinations of laxatives and green banana biomass on the treatment of functional constipation in children and adolescents: a randomized study. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(1):27-33. doi:10.1016/j.jped.2017.10.011
58. Bongers MEJ, van den Berg MM, Reitsma JB, Voskuil WP, Benninga MA. A randomized controlled trial of enemas in combination with oral laxative therapy for children with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1069-1074. doi:10.1016/j.cgh.2009.06.018
59. Chassagne P, Jeco A, Gloc P, et al. Does treatment of constipation improve faecal incontinence in institutionalized elderly patients? *Age Ageing*. 2000;29(2):159-164. doi:10.1093/ageing/29.2.159
60. Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK. Randomized controlled trial of topical phenylephrine in the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg*. 2000;87(1):38-42. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01306.x
61. Cheetham MJ, Kamm MA, Phillips RK. Topical phenylephrine increases anal canal resting pressure in patients with faecal incontinence. *Gut*. 2001;48(3):356-359. doi:10.1136/gut.48.3.356
62. Park JS, Kang SB, Kim DW, Namgung HW, Kim HL. The efficacy and adverse effects of topical phenylephrine for anal incontinence after low anterior resection in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(11):1319-1324. doi:10.1007/s00384-007-0335-6
63. 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(8):1059-1063. doi:10.1007/BF02236550
64. Lumi CM, La Rosa L, Coraglio MF, Muñoz JP, Gualdrini UA, Masciangioli G. [Prospective, double-blind study of topical phenylephrine treatment for nocturnal fecal incontinence in patients after ileoanal pouch construction]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39(3):179-183.
65. Barak N, Gecse 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(2):234-240. doi:10.1097/DCR.0000000000001265
66. Bell D, Duffin A, Jacobs A, Pediconi C, Gruss HJ. A double-blind, placebo-controlled, randomised, parallel-group, dose-escalating, repeat dose study in healthy volunteers to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of the once daily rectal application of NRL001 suppositories for 14 days. *Colorectal Dis*. 2014;16 Suppl 1:36-50. doi:10.1111/codi.12544
67. Bell D, Pediconi C, Jacobs A. Randomised clinical trial: study of escalating doses of NRL001 given in rectal suppositories of different weights. *Colorectal Dis*. 2014;16 Suppl 1:16-26. doi:10.1111/codi.12542
68. Simpson JAD, Bush D, Gruss HJ, Jacobs A, Pediconi C, Scholefield JH. A randomised, controlled, crossover study to investigate the safety and response of 1R,2S-methoxamine hydrochloride (NRL001) on anal function in healthy volunteers. *Colorectal Dis*. 2014;16 Suppl 1:5-15. doi:10.1111/codi.12541
69. Siproudhis L, Graf W, Emmanuel A, et al. Libertas: a phase II placebo-controlled study of NRL001 in patients with faecal incontinence showed an unexpected and sustained placebo response. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(6):1205-1216. doi:10.1007/s00384-016-2585-7
70. 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(5):681-688. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04391.x
71. 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(5):843-851.e2. doi:10.1016/j.cgh.2013.06.035
72. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-1171.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.11.279

73. Siproudhis L, Dinasquet M, Sébille V, Reymann JM, Bellissant E. Differential effects of two types of antidepressants, amitriptyline and fluoxetine, on anorectal motility and visceral perception. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2004;20(6):689-695. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02151.x>
74. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(8):678-684. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03633.x
75. Thoua NM, Murray CDR, Winchester WJ, et al. Amitriptyline modifies the visceral hypersensitivity response to acute stress in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):552-560. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03918.x
76. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2005;54(5):601-607. doi:10.1136/gut.2004.047423
77. Chan CLH, Lunniss PJ, Wang D, Williams NS, Scott SM. Rectal sensorimotor dysfunction in patients with urge faecal incontinence: evidence from prolonged manometric studies. *Gut*. 2005;54(9):1263-1272. doi:10.1136/gut.2005.071613
78. Pinedo G, Zarate AJ, Inostroza G, et al. New treatment for faecal incontinence using zinc-aluminium ointment: a double-blind randomized trial. *Colorectal Dis*. 2012;14(5):596-598. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02728.x
79. Bharucha AE, Edge J, Zinsmeister AR. Effect of nifedipine on anorectal sensorimotor functions in health and fecal incontinence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(1):G175-180. doi:10.1152/ajpgi.00557.2010
80. 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(11):1549-1554. doi:10.1007/s10350-004-6812-x
81. Pinedo G, García E, Zárata AJ, et al. Are topical oestrogens useful in faecal incontinence? Double-blind randomized trial. *Colorectal Dis*. 2009;11(4):390-393. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01624.x
82. Irei Y, Takano S, Yamada K. Propiverine Hydrochloride as a Treatment for Fecal Incontinence. *Ann Coloproctol*. 2020;36(2):88-93. doi:10.3393/ac.2019.09.30.2
83. Sjö Dahl 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(8):965-974. doi:10.3109/00365521.2014.999252
84. Norton C, Chelvanayagam S, Wilson-Barnett J, Redfern S, Kamm MA. Randomized controlled trial of biofeedback for fecal incontinence. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1320-1329. doi:10.1016/j.gastro.2003.09.039
85. Damon H, Siproudhis L, Faucheron JL, et al. Perineal retraining improves conservative treatment for faecal incontinence: a multicentre randomized study. *Dig Liver Dis*. 2014;46(3):237-242. doi:10.1016/j.dld.2013.11.002
86. Jelovsek JE, Markland AD, Whitehead WE, et al. Controlling faecal incontinence in women by performing anal exercises with biofeedback or loperamide: a randomised clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(9):698-710. doi:10.1016/S2468-1253(19)30193-1
87. Cuicchi D, Di Fabio F, Guido 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(12):1602-1609. doi:10.1097/DCR.0000000000001614
88. Martellucci J. Low anterior resection syndrome (LARS). In: *UpToDate*. Martin Weiser. ; 2021. Accessed December 11, 2021. [https://www.uptodate.com/contents/low-anterior-resection-syndrome-lars?search=anterior%20resection%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1~62&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/low-anterior-resection-syndrome-lars?search=anterior%20resection%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~62&usage_type=default&display_rank=1)

89. 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(5):494-502. doi:10.1007/s10350-007-9103-5
90. Norton C, Chelvanayagam S, Wilson-Barnett J, Redfern S, Kamm MA. Randomized controlled trial of biofeedback for fecal incontinence. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1320-1329. doi:10.1016/j.gastro.2003.09.039

## Anexos 1: Tabelas

Tabela I: Etiologia da incontinência fecal <sup>8</sup>

<b>Mecanismo de continência alterado</b>	<b>Causas</b>
Disfunção do complexo esfinteriano	Não traumática: patologias neurológicas (diabetes <i>mellitus</i> , lesão medula espinal) e patologias infiltrativas (esclerose sistêmica)
	Traumática: parto vaginal, cirurgia anorretal (fístulas, patologia hemorroidária, após injeção de toxina botulinica)
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

Tabela II: Escala de Wexner. (Adaptado, Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum. 1993;36(1):77-97.<sup>20</sup>)

Tipos de Incontinência	Frequência				
	Nunca	Raramente	Por vezes	Habitualmente	Sempre
Sólido	0	1	2	3	4
Líquido	0	1	2	3	4
Gases	0	1	2	3	4
Uso de fralda	0	1	2	3	4
Alteração de estilo de vida	0	1	2	3	4
	Nunca, 0; raramente, <1/mês; por vezes, <1/semana, >1/mês; habitualmente, <1/dia, >1/semana; sempre >1/dia. 0, perfeitamente continente; 20 incontinência completa				

Tabela III: Escala *Fecal Incontinence Quality of Life* (Adaptado, Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al. Fecal incontinence quality of life scale: Quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2000;43(1):9-16.)

<b>Q1- Estilo de vida</b>				
Como classifica a sua saúde?				
Excelente	Muito boa	Boa	Aceitável	Má
1	2	3	4	5

<b>Q2-Coping/Comportamento</b>					
Devido as perdas fecais acidentais:	Maioria das vezes	Parte das vezes	Poucas vezes	Nunca	Não aplicável*
a. Tenho receio de sair de casa	1	2	3	4	
b. Evito visitar amigos	1	2	3	4	
c. Evito passar a noite fora de casa	1	2	3	4	
d. É-me difícil sair para ir ao cinema/igreja	1	2	3	4	
e. Reduzo a alimentação antes de sair	1	2	3	4	
f. Quando saio de casa procuro ficar próximo do WC tanto quanto possível	1	2	3	4	
g. É importante planear as minhas atividades diárias conforme os meus hábitos intestinais	1	2	3	4	
h. Evito viajar	1	2	3	4	
i. Tenho receio de não chegar ao WC atempadamente	1	2	3	4	
j. Sinto que não tenho controlo sobre os movimentos intestinais	1	2	3	4	
k. Não consigo controlar os movimentos intestinais até chegar ao WC	1	2	3	4	
l. Tenho perdas fecais impercetíveis	1	2	3	4	
m. Tento prevenir perdas fecais acidentais, estando muito perto de um WC	1	2	3	4	

<b>Q3- Depressão/ percepção subjetiva</b>					
Devido as perdas fecais acidentais:	Concordo totalmente	Concordo parcialmente	Discordo parcialmente	Discordo totalmente	Não aplicável*
a. Sinto-me envergonhado	1	2	3	4	
b. Não consigo fazer muitas das coisas que gostaria	1	2	3	4	
c. Preocupo-me com os meus movimentos intestinais	1	2	3	4	
d. Sinto-me deprimido	1	2	3	4	
e. Preocupo-me que os outros percebam que cheiro a fezes	1	2	3	4	
f. Não me sinto saudável	1	2	3	4	
g. Sinto menos prazer na vida diária	1	2	3	4	
h. Sou menos ativo sexualmente do que queria	1	2	3	4	
i. Sinto-me diferente dos outros	1	2	3	4	
j. A possibilidade de perdas fecais involuntárias está sempre no meu pensamento	1	2	3	4	
k. Tenho receio da atividade sexual	1	2	3	4	
l. Evito viajar de avião ou comboio	1	2	3	4	
m. Evito refeições fora de casa	1	2	3	4	
n. Quando vou a um lugar novo localizo imediatamente o WC mais próximo	1	2	3	4	

<b>Q4- Vergonha</b>					
Durante o último mês alguma vez se sentiu triste, desanimado, sem esperança, ou com tantos problemas que o fizessem questionar se alguma coisa valia a pena?					
Extremamente- a ponto de desistir	Muitas vezes	Bastantes vezes	Algumas vezes	Poucas vezes	Nunca
1	2	3	4	5	6
<p><b>Pontuação:</b> escalas variam de 1 a 5, com 1 a traduzir baixo estado funcional de qualidade de vida. As pontuações das escalas são a resposta média a todos os itens da escala (ex., adicionar as respostas em todas as questões de uma escala e dividir pelo número de itens dessa escala. “Não aplicável” é considerado <i>missing</i> na análise de todas as questões.</p>					
<b>Escala 1 – Estilo de vida</b>			10 itens- Q2a, Q2b, Q2c, Q2d, Q2e, Q2g, Q2h, Q3b, Q3l, Q3m		
<b>Escala 2- Coping/Comportamento</b>			9 itens- Q2f, Q2i, Q2j, Q2k, Q2m, Q3d, Q3h, Q3j, Q3n		
<b>Escala 3- Depressão/ Percepção subjetiva</b>			7 itens- Q1, Q3d, Q3f, Q3g, Q3i, Q3k, Q4 (Q1 tem codificação reversa)		
<b>Escala 4 – Vergonha</b>			3 itens- Q2l, Q3a, Q3e		
*Se existe outro motivo de preocupação além da perda fecal acidental assinale o quadrado “não aplicável”					

## Anexos 2: Proposta de protocolo de ensaio clínico

Título: Amitriptilina no Tratamento da Incontinência Fecal – Estudo aleatorizado, multicêntrico

### Introdução

A incontinência fecal (IF) é um distúrbio defecatório caracterizado pela perda involuntária de fezes (líquidas, sólidas, gasosas) através do ânus.<sup>1</sup> A IF é uma condição debilitante pelo seu impacto negativo na qualidade de vida (QV) e estado emocional dos pacientes.<sup>1</sup> O estigma social associado à IF subestima os valores de incidência.<sup>1</sup> A prevalência da IF varia entre 2-21% na população mundial, sendo superior após os 65 anos de idade e em indivíduos residentes em lares, ou com comorbidades, nomeadamente síndrome do intestino irritável (SII), Diabetes *Mellitus* (DM) e doença inflamatória intestinal.<sup>2,3</sup>

A continência fecal resulta de conjugação de fatores como função cognitiva, motilidade intestinal, volume e consistência das fezes, integridade do complexo esfinteriano, distensibilidade rectal e da inervação neuronal.<sup>4</sup> Qualquer condição que comprometa algum dos fatores envolvidos na continência pode desencadear IF.<sup>4</sup> Em termos clínicos a IF é habitualmente multifactorial.<sup>2</sup> No sexo feminino o trauma obstétrico é uma causa revelante de IF e pode ter implicações na decisão terapêutica.<sup>2,5</sup> Lesões esfinterianas ou nervosas causadas por trauma perineal (cirurgia anorectal) devem ser consideradas no diagnóstico etiológico de IF.<sup>5</sup> Patologias com repercussões neuromusculares como DM, esclerose múltipla, distrofias musculares, amiloidose, *miastenia gravis* ou demência estão também associadas à IF.<sup>5</sup> A limitação da distensibilidade retal resultante de proctite ulcerosa, rádica ou prolapso rectal é uma das causas de IF sem atingimento esfinteriano.<sup>5</sup> A IF pode estar presente em pacientes com SII com predomínio de diarreia pela diminuição da distensibilidade rectal e presença de fezes líquidas.<sup>5</sup>

A abordagem inicial destes pacientes deve incluir uma anamnese detalhada e exame físico completo, incluindo exame proctológico.<sup>6</sup> O estudo adicional para esclarecimento etiológico pode incluir meios complementares de diagnóstico, nomeadamente, colonoscopia, manometria anorretal, ecoendoscopia anal (EA), ressonância magnética pélvica, defecografia e/ou tempo de trânsito cólico (TTC).<sup>6</sup>

O diagnóstico de IF é clínico e é estabelecido pelos critérios de Roma IV em pacientes que apresentam perda descontrolada e recorrente de conteúdo fecal e neurodesenvolvimento igual ou superior a 4 anos de idade.<sup>7</sup> Estes critérios devem estar presentes durante os últimos 3 meses.<sup>7</sup>

Nos doentes com IF é importante realizar uma avaliação objetiva e uniformizada do grau de incontinência e do impacto na QV.<sup>8</sup> Esta necessidade justifica a utilização de escalas validadas.<sup>8</sup> A escala de Wexner avalia a frequência dos episódios de incontinência para fezes líquidas, sólidas e gases; a necessidade de utilizar fralda e alterações de estilo de vida.<sup>9</sup> Cada um dos critérios previamente mencionados pontua de 0 a 4 (1- raramente; 2- às vezes; 3-semanalmente; 4-diariamente), variando o resultado total de 0 a 20 pontos.<sup>9</sup> O impacto na qualidade de vida dos doentes com IF pode ser estimado através da escala *Fecal Incontinence Quality of Life* (FIQOL) que reúne 29 itens relacionados com o estado psicológico e percepção subjetiva dos doentes face à IF.<sup>10</sup> Este instrumento está dividido em quatro categorias (estilo de vida, estratégias de *coping*, depressão e vergonha).<sup>10</sup>

A abordagem terapêutica da IF deve ser individualizada, dirigida à causa subjacente e eficaz na melhoria dos sintomas e da QV dos doentes.<sup>11</sup> As modalidades terapêuticas disponíveis englobam medidas de estilo de vida e dietéticas, terapêutica farmacológica, *biofeedback* (BFB), *bulking agents*, estimulação nervosa sagrada e cirurgia.<sup>11</sup> O tratamento farmacológico inclui fármacos antidiarreicos (loperamida), antiobstipantes, moduladores do tónus esfinteriano (alfa agonistas) e antidepressivos tricíclicos (ADT), que atuam na motilidade intestinal e função anorretal.<sup>11</sup>

A amitriptilina é um ADT, que bloqueia a recaptção dos neurotransmissores serotonina e norepinefrina e que está aprovado no tratamento da depressão e distúrbios gastrointestinais funcionais.<sup>12</sup> Neste sentido, Santoro *et al.*<sup>13</sup> (n=18) estudaram a aplicabilidade deste fármaco, em baixa dose, no tratamento da IF.<sup>13</sup> Demonstraram uma melhoria sintomática da IF na maioria dos doentes (89%) e diminuição da amplitude e frequência dos complexos retais motores associada ao aumento da pressão anal de repouso.<sup>13</sup> Estes resultados<sup>13</sup> são promissores no âmbito do tratamento farmacológico da IF, pelo que a implementação de estudos randomizados e multicêntricos é essencial na validação dos mesmos.

## **Objetivos**

O principal objetivo deste ensaio é a avaliação da eficácia e segurança da amitriptilina na melhoria dos sintomas e QV dos pacientes com IF, tendo por base a investigação de Santoro *et al.*<sup>13</sup> Pretende-se ainda analisar o impacto da amitriptilina a nível dos parâmetros anorretais, TTC e descrever os outcomes de segurança.

## **Metodologia**

### *CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO*

Estudo prospetivo, randomizado, multicêntrico, com ocultação simples. Os pacientes serão distribuídos aleatoriamente (1:1) entre o grupo de controlo e o grupo de intervenção.

### *PARTICIPANTES*

Serão incluídos pacientes, que satisfaçam os critérios de inclusão para o estudo, inscritos na consulta externa de proctologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPORTO) e de outras instituições que aceitem fazer parte da investigação.

#### - Critérios de inclusão

Este estudo inclui doentes com IF que cumpram os critérios de Roma IV, com idade igual ou superior a 18 anos.

#### - Critérios de exclusão

1. Pacientes com patologia cardiovascular grave;
2. Pacientes com hipertiroidismo;
3. Pacientes com retenção urinária;
4. Pacientes a realizar antidepressivos;
5. Hipersensibilidade ou intolerância conhecida à amitriptilina;
6. Incontinência fecal com indicação para terapia cirúrgica;
7. Consumo ativo de álcool e/ou drogas ilícitas;
8. Mulheres grávidas ou a amamentar;
9. Pacientes a sob cimetidina;
10. Mulheres a realizar contraceptivos orais;
11. Diagnóstico prévio de doença inflamatória intestinal, doença perianal supurativa ou doença hemorroidária;
12. Pacientes sob outras terapias dirigidas à incontinência fecal, nomeadamente, BFB, estimulação elétrica dos músculos do pavimento pélvico ou reabilitação do pavimento pélvico;
13. Sem domínio da língua portuguesa;
14. Incapacidade/recusa em facultar/aceitar o consentimento informado.

## **Procedimentos e Técnicas**

### *INTERVENÇÃO*

O grupo de intervenção será tratado com 1 comprimido (PO) de amitriptilina 25mg ao deitar, durante 4 semanas, mantendo a dose diária habitual de loperamida de acordo com as necessidades (até 12mg/dia). Os comprimidos de amitriptilina serão entregues em envelopes selados.

O grupo de controlo deverá efetuar a toma de loperamida de acordo com as necessidades (até 12mg/dia, PO).

### *VISITAS E RECOLHA DE DADOS*

Durante o estudo estão previstos seis momentos de contacto com os pacientes, que são referidos neste protocolo, como visitas: 0, 1, 2, 3, 4 e 5 (figura 1).

Na visita 0 será realizada a randomização dos pacientes, assinatura do consentimento informado e avaliação das características demográficas e clínicas: idade; sexo; história ginecológica e obstétrica; etnia; antecedentes cirúrgicos, medicação habitual, tratamento prévio com BFB, cálculo do índice de comorbilidade de Charlson<sup>14</sup> (tabela I); hábitos intestinais; características das fezes de acordo com a escala de Bristol; exame proctológico; colonoscopia, manometria anorretal, TTC e EA mais recentes; pontuação da escala de Wexner; pontuação da escala FIQL.

Na visita 1 serão entregues aos participantes do grupo de intervenção os comprimidos de amitriptilina (30 x 25mg) e as instruções para preenchimento do diário intestinal.

A visita 2 pretende avaliar os participantes no final do período de intervenção. Serão calculadas as pontuações das escalas de Wexner e FIQOL, registado o diário intestinal, realizada manometria anorretal (em repouso e em esforço defecatório), TTC e avaliação da consistência das fezes (escala de Bristol). Os efeitos secundários atribuíveis à amitriptilina serão questionados no grupo de intervenção.

As visitas 3, 4 e 5 terão lugar 1, 3 e 6 meses após o final da intervenção, respetivamente. Em todas as visitas serão aplicadas as escalas de Wexner e FIQOL e registados o diário intestinal e possíveis efeitos secundários da amitriptilina.

## **Condições para a realização do estudo**

A implementação deste estudo baseia-se nas capacidades já instaladas e nos recursos disponíveis. As várias fases serão realizadas nas instalações das instituições hospitalares acima referidas com o equipamento e recursos humanos existentes.

## **Outcomes**

### *OUTCOMES DE EFICÁCIA*

Os outcomes de eficácia consistem da avaliação da melhoria da gravidade clínica da IF e da QV dos pacientes através da aplicação das escalas de Wexner e FIQOL, respetivamente.

Os outcomes secundários incluem o impacto do tratamento na necessidade de utilização de loperamida, alteração da consistência das fezes (escala de Bristol), alterações da função anorretal e cólica (manometria anorretal e TTC) e registo do diário intestinal.

### *OUTCOMES DE SEGURANÇA*

Os outcomes de segurança resultam do registo de efeitos secundários ou intercorrências durante o estudo, no grupo de intervenção.

## **Tamanho da amostra e análise estatística**

Pela escassez de publicações não é possível calcular previamente a dimensão da amostra. Assim, o tamanho da amostra será definido apenas pelo período de inclusão (12 meses).

A base de dados e a análise estatística será realizada no software SPSS™ versão 26.0.

## **Randomização e ocultação**

A randomização será efetuada em blocos permutados, gerada por computador e estabelecida por um estatístico independente.

Trata-se de um estudo com ocultação simples, pelo facto do investigador que avalia os dados recolhidos não ter acesso ao grupo terapêutico dos participantes.

## **Referências**

1. Nevler A. The epidemiology of anal incontinence and symptom severity scoring. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(2):79-84. doi:10.1093/gastro/gou005
2. Shah R, Villanueva Herrero JA. Fecal Incontinence. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020. Accessed October 18, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459128/>
3. Menees SB, Almario CV, Spiegel BMR, Chey WD. Prevalence of and Factors Associated

- With Fecal Incontinence: Results From a Population-Based Survey. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1672-1681.e3. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.062
4. Kristen M Robson, Anthony J Lembo. *Fecal Incontinence in Adults: Etiology and Evaluation - UpToDate*. Nicholas J Talley.; 2020. Accessed August 2, 2021. [https://www.uptodate.com/contents/fecal-incontinence-in-adults-etiology-and-evaluation?search=fecal%20incontinence&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/fecal-incontinence-in-adults-etiology-and-evaluation?search=fecal%20incontinence&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  5. J. Leite, F. Poças. Tratamento da Incontinência Fecal. *Revista Portuguesa de Coloproctologia*. Published online 2010:68-72.
  6. Wald A. Update on the Management of Fecal Incontinence for the Gastroenterologist. *Gastroenterology & Hepatology*. 2016;Volume 12:10.
  7. Rome Foundation. Rome IV Diagnostic Criteria for FGIDs. Rome Foundation. Published January 16, 2016. Accessed April 4, 2021. <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
  8. Solh W, Wexner SD. Scoring Systems. In: Davila GW, Ghoniem GM, Wexner SD, eds. *Pelvic Floor Dysfunction: A Multidisciplinary Approach*. Springer; 2009:353-357. doi:10.1007/978-1-84800-348-4\_60
  9. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(1):77-97. doi:10.1007/BF02050307
  10. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al. Fecal incontinence quality of life scale: Quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2000;43(1):9-16. doi:10.1007/BF02237236
  11. Garrido M, Guedes TP, Duarte A, Pais M, Castro-Poças F. Recomendações na abordagem diagnóstica e terapêutica da incontinência fecal. Published online 2020:13.
  12. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-1171.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.11.279
  13. 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(12):1676-1681; discussion 1681-1682. doi:10.1007/BF02236848
  14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8

## Anexos

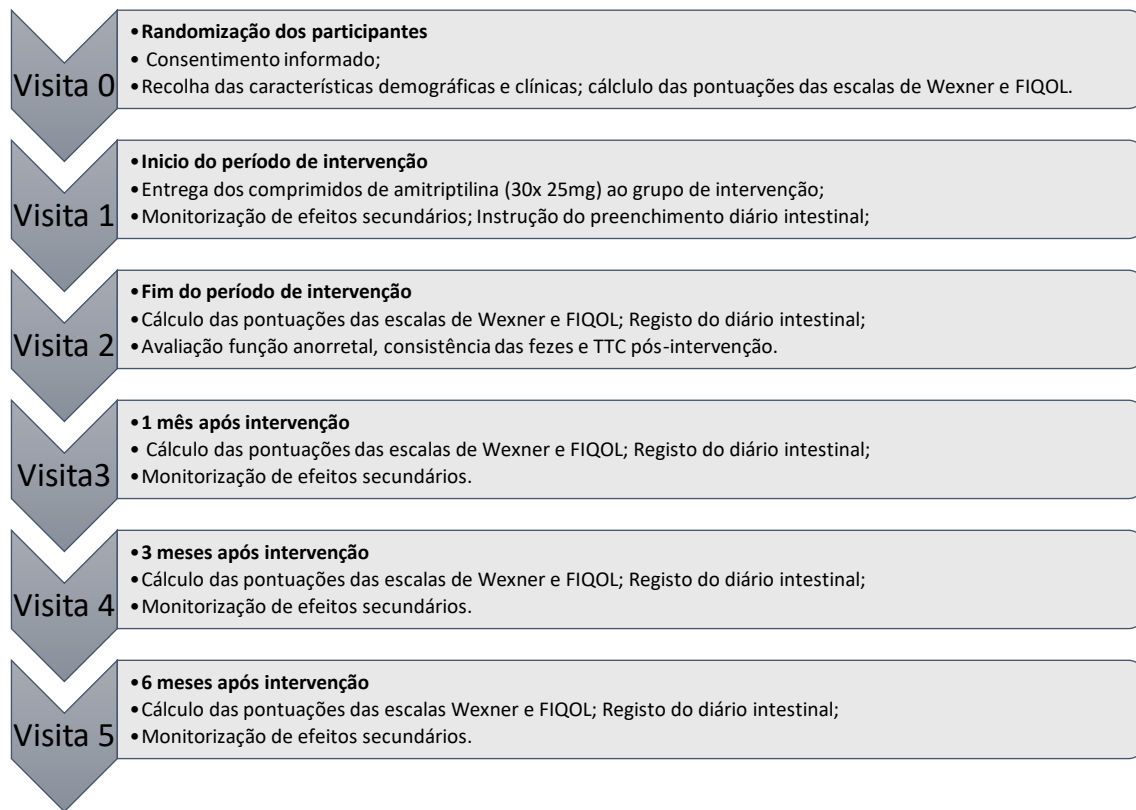


Figura 1: Fluxograma das visitas dos participantes

Tabela I: Índice de Comorbilidade de Charlson (Adaptado, Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373-383.<sup>14</sup>)

<b>Comorbilidade</b>	<b>Pontuação</b>
Enfarte agudo miocárdio prévio	1
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Doença vascular periférica	1
Doença cerebrovascular	1
Demência	1
Doença pulmonar crônica	1
Doença reumatológica	1
Doença ulcerosa péptica	1
Doença hepática ligeira	1
Diabetes	1
Hemiplegia cerebrovascular	2
Doença renal moderada-severa	2
Diabetes com lesão de órgão alvo	2
Neoplasia não metastática	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Doença hepática moderada-severa	3
Neoplasia sólida metastizada	6
Síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA)	6