

Obstructed defecation - is it a pelvic or colorectal disorder?

Obstipação terminal – disfunção do pavimento pélvico ou disfunção coloretal?

M. EUSÉBIO¹, J. RAMOS²

RESUMO

Introdução: A obstipação terminal, um dos subtipos de obstipação mais comuns, refere-se à dificuldade na expulsão de fezes a partir do reto. A sua base fisiopatológica não está esclarecida. **Objetivo:** revisão da evidência científica deste tipo de obstipação e dos avanços recentes da sua fisiopatologia.

Métodos: Revisão da literatura publicada no Pubmed desde novembro de 1965 a setembro de 2015.

Resultados: Classicamente a obstipação terminal era atribuída a uma disfunção ou alteração estrutural anorectal ou do pavimento pélvico. Estudos recentes de manometria cólica e análise histopatológica apontam para a existência de alterações cólicas num subgrupo de doentes. As alterações manométricas incluem a abolição do aumento normal da frequência e amplitude das sequências de propagação motora no período pré-defecatório e o aumento da frequência das sequências de propagação de sentido retrógrado no cólon esquerdo. Histologicamente foi documentada uma diminuição das células gliais nos plexos mioentérico e submucoso.

Conclusões: A obstipação terminal pode resultar de alterações anorectais ou do pavimento pélvico mas também de alterações cólicas, o que poderá explicar casos de refratariedade terapêutica. O reconhecimento de uma possível origem neuroglio-pática pode ser o impulso para uma melhor compreensão da fisiopatologia da obstipação terminal e o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos.

ABSTRACT

Introduction: Obstructed defecation is a common subtype of constipation and refers to the difficulty in expelling stools from the rectum. Its pathophysiological basis is incompletely understood.

Aims: review of the scientific evidence regarding this subtype of constipation and the recent advances in its pathophysiology.

Methods: Review of the Literature published in Pubmed from November 1965 to September 2015.

Results: Traditionally, obstructed defecation has been associated with structural abnormalities or dysfunction of the anorectum or pelvic floor. Recent studies using colonic manometry and histopathological analysis indicate the presence of colonic changes in a subset of patients. The manometric changes include the lack of the normal predefecatory augmentation in frequency and amplitude of propagating pressure waves and the increase in the frequency of retrograde propagating sequences in the left colon. Histopathological analysis evidenced a reduction of glial cells in the myenteric and submucosal plexus.

Conclusions: Obstructed defecation can result from anorectal and pelvic floor abnormalities but also from colonic disorders, which may explain cases of treatment resistance. The recognition of a possible enteric neuro-gliopathy may be the stimulus for a better understanding of the pathophysiology of obstructed defecation and for the development of new therapeutic targets.

INTRODUÇÃO

A obstipação crónica é um dos problemas gastrointestinais mais comuns estimando-se uma prevalência entre 2 e 27%.^{1,2} A maioria dos doentes não necessita de tratamento ou requer intervenção terapêutica mínima, como medidas dietéticas ou suplementos de fibras.^{3,4} No entanto, um grupo de doentes apresenta sintomas com impacto negativo na sua qualidade de vida, refratários a estas medidas terapêuticas iniciais, o que pode condicionar um desafio terapêutico.^{3,5} O conhecimento da fisiopatologia da obstipação é fundamental para uma abordagem terapêutica eficaz.^{3,5} Este artigo tem como objetivo rever a evidência científica existente sobre as alterações fisiopatológicas subjacentes à obstipação terminal.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed e de livros científicos utilizando as seguintes combinações de palavras-chave: *constipation, obstructed defecation, pelvic outlet obstruction, dyssynergic defecation, colonic manometry*. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor bem como artigos que, após leitura do título, resumo ou leitura integral, se revelassem inadequados para o tema. Foram incluídas as publicações desde novembro de 1965 a setembro de 2015.

RESULTADOS

Definição de obstipação

A obstipação é definida pela presença de critérios de Roma III nos três meses prévios e com início pelo

¹Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Faro, Centro Hospitalar do Algarve, E.P.E.; ²Serviço de Gastrenterologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E.

Correspondência: Marta Eusébio • E-mail: martaeusebio@gmail.com • Morada: Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Faro, Centro Hospitalar do Algarve, E.P.E. • Rua Leão Penedo, 8000 - 386 Telefone: 289 891 100

Os autores declaram que este trabalho não teve patrocínios.

■ QUADRO 1

Critérios de diagnóstico de obstipação funcional – Roma III

Presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios*:
1. < 3 dejectões por semana
2. Fezes duras em pelo menos 25% das dejectões
3. Manobras manuais para facilitar a evacuação em $\geq 25\%$ dejectões (por exemplo, extracção digital, apoio do pavimento pélvico)
4. Esforço excessivo em pelo menos 25% das dejectões
5. Sensação de evacuação incompleta em $\geq 25\%$ dejectões
6. Sensação de obstrução ou bloqueio anorectal em $\geq 25\%$ dejectões

*Critérios presentes nos últimos 3 meses e com início pelo menos 6 meses antes do diagnóstico. Os doentes devem cumprir critérios insuficientes para síndrome do intestino irritável.

menos seis meses antes do diagnóstico (Quadro 1).⁶

Etiologia

A obstipação pode ser manifestação de doença coloretal, endócrino-metabólica, neurológica, mio-pática, ter causa dietética ou ser secundária a fármacos.^{7,8} No entanto, mais frequentemente, não se identifica uma causa pelo que se classifica como primária, funcional ou idiopática.⁸ Esta pode ser dividida em três subtipos: obstipação de trânsito lento, de trânsito normal e alteração da defecação ou obstipação “terminal”.^{3,7,8} Num estudo com cerca de 1000 doentes avaliados por obstipação primária, 59% apresentavam obstipação de trânsito normal, 25% obstipação terminal, 13% obstipação de trânsito lento e em 3% coexistiam os dois últimos subtipos.⁹

Na população em geral, estima-se que a prevalência da obstipação terminal seja de 7%.¹⁰

Para melhor compreensão desta entidade são descritos, de forma sucinta, os mecanismos normais do funcionamento cólico e da defecação.

Função cólica

O resíduo alimentar não absorvido e não digerido é submetido a fermentação por ação da flora bacteriana e a um processo de desidratação no cólon, sendo absorvidos cerca de 1000-1500mL de água e electrólitos por dia. A musculatura cólica desempenha um papel essencial nestes mecanismos: atrasa a passagem do conteúdo ao longo do cólon, promove a sua mistura e contacto com a mucosa, favorecendo assim a absorção de água. Além disso, permite o armazenamento de fezes entre as defecações e a

sua propulsão em direção ao ânus. Estima-se que o tempo de trânsito cólico num indivíduo saudável seja, em média, de 35 horas.³

O cólon possui uma inervação extrínseca, através dos nervos simpáticos e parassimpáticos, e uma inervação intrínseca. Esta última provém do sistema nervoso entérico e funciona como principal regulador da motilidade cólica por mecanismos independentes de estímulos cerebrais ou medulares. O sistema nervoso entérico engloba uma rede nervosa única, constituída por diferentes tipos de neurónios que se organizam em diversos plexos. Destes, o plexo mioentérico, situado entre as camadas musculares longitudinal e circular, controla o funcionamento da musculatura cólica, enquanto que o plexo submucoso regula a função de transporte e absorção através da mucosa.¹¹ Este sistema nervoso tem como principais constituintes os neurónios e as células gliais entéricas.¹² Além da função de suporte, as células gliais parecem desempenhar um papel na homeostasia deste sistema.^{13,14}

As células intersticiais de Cajal representam outro tipo de população celular existente no cólon, sendo capazes de gerar estímulos eléctricos e, portanto, contrações da musculatura lisa, de um modo rítmico. Além desta função de *pacemaker* intestinal, medeiam a sinalização neuronal entre os nervos entéricos e a musculatura cólica, desempenhando um papel essencial na regulação da atividade peristáltica intestinal.³

A manometria cólica, exame em que se utiliza um catéter com múltiplos sensores para medir a pressão intraluminal do cólon, permitiu um crescente conhecimento da motilidade cólica. Estudos

com recurso a esta técnica permitiram identificar padrões complexos de propagação motora, que ocorrem na maior parte do cólon, sendo a defecação o resultado final deste processo.¹⁵⁻²⁰

A manometria cólica inicialmente desenvolvida, de baixa resolução, identificou quatro padrões de propagação motora: sequências propagadoras de elevada amplitude, sequências propagadoras de baixa amplitude, sequências motoras “não propagadoras” e raros eventos de propagação retrógrada.¹⁶

O aperfeiçoamento tecnológico, com a elaboração de catéteres com maior número de sensores separados por distâncias mais curtas, permitiu aprimorar a deteção de alterações na pressão intraluminal cólica. Esta técnica, designada de manometria de alta resolução, demonstrou que muitos dos eventos classificados como sequências não propagadoras na manometria de baixa resolução, correspondem, na verdade, a sequências de propagação de curta distância e, frequentemente, de sentido retrógrado. Assim, com este método mais recente e de maior capacidade discriminativa, determinaram-se cinco padrões de propagação motora: sequências propagadoras de elevada amplitude e padrões motores de menor amplitude (cíclicos, isolados de curta propagação, isolados de longa propagação e de propagação retrógrada lenta).¹⁵

As sequências propagadoras de elevada amplitude correspondem a ondas propulsoras (amplitude pico-vale superior a 116mmHg), com origem no cólon proximal, de sentido anterógrado e com uma longa extensão de propagação.¹⁵

Estas sequências são ativadas pela distensão luminal e por estímulos químicos (bisacodil, entre outros)^{21,22} e aumentam com a refeição.^{15,18,21}

Os padrões motores cíclicos são ondas propagadoras repetitivas de menor amplitude ($23,1 \pm 21,4$ mmHg) e de sentido anterógrado, retrógrado ou síncrono, tendo a maioria destes eventos origem no cólon sigmóide. Estes padrões aumentam com a refeição, particularmente os com origem no cólon sigmóide e de sentido retrógrado.¹⁵

Os padrões motores isolados, por sua vez, correspondem a eventos únicos, dissociados de outras sequências propagadoras. Os de curta propagação apresentam sentido anterógrado ou retrógrado e podem ter origem no cólon proximal ou sigmóide. Os de longa propagação têm, na maioria dos casos,

origem no cólon proximal e sentido anterógrado atingindo o cólon descendente ou sigmóide.

Os padrões motores de propagação retrógrada lenta são eventos raros, com origem no cólon sigmóide, percorrendo uma longa distância mas a uma reduzida velocidade.¹⁵

Defecação

O mecanismo da defecação depende de uma função sensoriomotora integrada e coordenada na qual participam o sistema nervoso central, a medula espinhal, os nervos periféricos (viscerais e somáticos) e o sistema nervoso entérico.²³

O processo da defecação inicia-se com um período pré-defecatório, com duração inferior ou igual a uma hora, durante o qual ocorre um aumento da frequência e amplitude das ondas de propagação e propulsão das fezes no sentido dista.^{13,11,24}

Quando as fezes alcançam a sigmóide e o reto, verifica-se distensão luminal que induz o reflexo retoanal inibitório e conseqüente relaxamento do esfíncter anal interno. Concomitantemente, ocorre ativação dos nervos esplâncnicos, com posterior condução da informação através da medula espinhal até ao córtex cerebral. Em situações normais e socialmente adequadas, são transmitidos estímulos nervosos eferentes cerebrais que, através do nervo pudendo, conduzem ao relaxamento do pavimento pélvico incluindo o músculo puborectalis, com abertura do ângulo retoanal, descida do períneo e relaxamento do esfíncter anal externo facilitando a evacuação.²⁵

Obstipação terminal

A obstipação terminal resulta de um mecanismo defecatório alterado e traduz, em termos gerais, a dificuldade na expulsão de fezes a partir do reto.^{4,26,27}

Sintomas como sensação de evacuação incompleta, esforço defecatório prolongado e recurso a extração digital das fezes, compressão do períneo ou apoio vaginal para auxiliar a evacuação são muito sugestivos de obstipação terminal.^{8,28}

Este subtipo de obstipação pode resultar de alterações estruturais, funcionais ou de uma combinação de ambas. As causas estruturais englobam o retocelo, enterocelo, sigmoidocelo, invaginação retal e síndrome do períneo descido. Por sua vez, são consideradas causas funcionais a dissenergia

do pavimento pélvico ou anismo e a hipossensibilidade retal. Contudo, existe evidência crescente de que alterações estruturais do plexo mioentérico cólico coexistirão com alterações estruturais do pavimento pélvico ou estarão na base de causas consideradas funcionais de obstipação terminal^{29,30}.

Causas estruturais

Retocelo

O retocelo corresponde a herniação do reto através do septo retovaginal, conduzindo a uma protusão na parede posterior da vagina.^{3,28,31,32,33,34} É considerado clinicamente relevante quando possui dimensões superiores a 2cm, e/ou associado a necessidade de compressão vaginal ou perineal para esvaziamento do seu conteúdo.²⁸

O tratamento dirigido é cirúrgico, com vista à reparação do septo retovaginal.²⁸

No entanto, esta alteração estrutural pode estar presente em até 81% das mulheres assintomáticas³¹ e a sua presença não se correlaciona com a gravidade da obstrução defecatória.^{4,31,32} Por outro lado, frequentemente o retocelo será “a ponta do iceberg”³⁵ e os resultados cirúrgicos a longo prazo podem ser insatisfatórios.^{34,36}

Tendo em conta os aspectos supracitados questiona-se se o retocelo será causa ou consequência da dificuldade defecatória.^{32,35}

Enterocelo e sigmoidocelo

O enterocelo e sigmoidocelo correspondem a herniação de intestino delgado ou sigmóide, respetivamente, através dos ligamentos uterosagrados causando uma separação do septo retovaginal.^{28,37,38,39}

Se clinicamente significativos, a cirurgia é uma opção terapêutica com elevado sucesso na reparação do defeito anatómico.^{35,37,40,41}

No entanto, a presença destas alterações estruturais também foi documentada em doentes com incontinência anal,³⁹ alguns autores não constataram associação entre a sua presença e a dificuldade defecatória e os resultados funcionais da cirurgia são variáveis.^{31,34,35,37,40}

Assim, também surgem dúvidas de que estas alterações sejam a causa da obstipação ou o resultado de alteração defecatória pré-existente.³⁸

Invaginação e prolapso retal

A invaginação da parede retal pode limitar-se ao

reto (intra-retal), prolongar-se para o canal anal (intra-anal) ou exteriorizar-se através do ânus denominando-se, neste caso, de prolapso retal completo.^{4,42} Estes diferentes graus não são necessariamente sequenciais,^{28,43} sendo que apenas 2% dos doentes com invaginação desenvolvem prolapso retal completo.^{34,43}

Os sintomas de dificuldade defecatória surgem habitualmente nos casos de invaginação intra-anal ou prolapso retal completo.⁴

Num estudo,⁴⁴ em doentes com obstipação e prolapso retal, foi avaliado o tempo de trânsito cólico por cintigrafia, antes e após cirurgia de correção. Os autores constataram que a maioria destes doentes apresenta alteração da motilidade cólica e que esta se mantém após cirurgia. Além disso, em até 75% dos casos pode ocorrer incontinência anal.⁴⁵⁻⁴⁷

Síndrome do períneo descido

A síndrome do períneo descido é uma entidade clínica caracterizada por uma descida excessiva do períneo durante a defecação, embora também possa ocorrer em repouso.^{3,4,48-51} Considera-se que resulta de uma diminuição da tonicidade da musculatura do pavimento pélvico por idade avançada,^{52,53} lesão muscular ou do nervo podendo durante o parto^{4,53,54} bem como por esforço defecatório excessivo e repetitivo.^{4,49,50}

O tratamento consiste na correção do esforço defecatório excessivo e técnica de *biofeedback*.^{49,55}

O significado clínico desta entidade tem sido, no entanto, discutido.^{50,51} Foi identificada apenas associação entre o grau de descida perineal e os sintomas resultantes do prolapso de órgãos pélvicos e não se constatou correlação entre o grau de extensão desta síndrome e os sintomas anoretais referidos por estes doentes.⁵⁰ Por outro lado, foi constatado que a descida perineal excessiva, determinada radiologicamente, não é indicativa de sintomatologia mais grave ou de pior qualidade de vida.⁵¹

Causas funcionais

Dissnergia do pavimento pélvico/anismo

A dissnergia pélvica ou anismo traduz a contração paradoxal ou a ausência de relaxamento do esfíncter anal externo ou do músculo puborectal durante a defecação.^{28,34,56,57}

Esta alteração tem sido identificada em doentes

com alterações motoras extrapiramidais como na Doença de Parkinson, pelo que alguns autores a consideram um fenómeno distónico focal.⁵⁸⁻⁶⁰

O seu diagnóstico baseia-se nos achados ao toque retal, na manometria anorectal ou na defecografia.^{56,61}

No entanto, vários autores têm colocado em questão a existência desta entidade.^{61,62} Alguns estudos mostraram que a contração paradoxal do esfíncter anal é um achado comum em indivíduos normais,^{61,63,64} indivíduos com obstipação crónica^{61,63,64} mas também com incontinência fecal.^{61,65,66} Por outro lado, num estudo efetuado com manometria anorectal em ambiente de laboratório e em ambulatório, 80% dos doentes com suspeita de anismo no laboratório apresentava manometria normal em ambulatório sugerindo que esta entidade poderá ser um artefacto laboratorial.⁶³ Tendo em conta estes aspetos, vários autores sugerem que o anismo, como verdadeira entidade, é uma alteração rara^{61,63}.

Hipossensibilidade retal

Define-se hipossensibilidade retal como uma diminuição da sensibilidade do reto a diversos estímulos, nomeadamente distensão retal pelo conteúdo fecal.⁶⁷⁻⁶⁹

A hipossensibilidade retal foi identificada em até 23% dos doentes com obstipação e sem disfunção neurológica clinicamente identificada, mas também em 10% dos doentes com incontinência fecal,⁷⁰ sendo a patogénese destas associações pouco esclarecida.^{67,69,71}

Esta entidade pode ser subdividida em “secundária”, “primária” ou podem coexistir ambas as alterações. O primeiro caso resulta de uma alteração das propriedades biomecânicas do reto como, por exemplo, no megareto, sendo necessária uma maior distensão retal para induzir o mesmo estímulo sensorial.^{67,68} A “primária” surge por disrupção ou disfunção da via neuronal aferente, desde os quimio ou baroreceptores no sistema nervoso mioentérico ao córtex cerebral.

Permanece por confirmar inequivocamente se a hipossensibilidade retal é causa ou consequência desta disfunção evacuatória.⁶⁷

DISCUSSÃO

Na atualidade, a obstipação terminal é considerada uma entidade heterogénea, de fisiopatologia não

totalmente esclarecida^{29,30,72} e caracterizada por disfunção ou alteração estrutural anorectal ou do pavimento pélvico.^{4,26,73} Contudo, questiona-se se as diversas alterações serão a causa ou consequência deste subtipo de obstipação.^{27,31,32,35} Além disso, existe evidência crescente de que a obstipação terminal não resulta apenas de uma disfunção anorectal ou do pavimento pélvico.^{16,29,30}

Sabe-se que a defecação surge na sequência de um padrão peculiar de propagação de contrações cólicas de elevada amplitude,^{15,74,75} com início uma hora antes da expulsão de fezes.²⁴ Num estudo¹⁶ de manometria cólica em indivíduos saudáveis e doentes com obstipação terminal, verificou-se que ambos apresentavam uma frequência global de sequências de propagação motora anterógrada semelhante. Porém, enquanto que os indivíduos saudáveis apresentavam um gradiente descendente da frequência destas contrações no sentido distal, os doentes, pelo contrário, apresentavam um aumento destas sequências no cólon esquerdo e de amplitude significativamente menor. Em ambos os grupos, todos os episódios de defecação foram precedidos por sensação de urgência defecatória. No entanto, os doentes apresentavam abolição do aumento normal da frequência e amplitude de sequências de propagação no período pré-defecatório. Constatou-se também que o grupo de doentes apresentava um aumento da frequência das sequências de propagação retrógrada, sobretudo no cólon esquerdo. Assim, nos doentes com obstipação terminal parece existir uma dissociação sensorio-motora, ou seja, manutenção do impulso defecatório não acompanhado das sequências de propagação motora correspondentes¹⁶.

Estudos recentes sugerem a existência de uma etiologia neurogliopática em alguns casos^{29,30}. Bassoti G. *et al*³⁰ estudaram os aspetos neuropatológicos de peças operatórias de doentes com obstipação terminal e sintomas refratários, submetidos a cirurgia de ressecção cólica, sem alterações inflamatórias, da musculatura lisa ou displasia neuronal intestinal. Com recurso a métodos imunohistoquímicos, os autores identificaram uma expressão significativamente diminuída de S100, marcador de células gliais, nos plexos mioentérico e submucoso. Além disso, constataram uma expressão diminuída da enolase específica do neurónio, utilizada como marcador do sistema

nervoso entérico, no plexo submucoso, não se observando alterações nas células intersticiais de Cajal, comparativamente ao grupo controlo. Estes achados são consistentes com uma perda significativa de células gliais entéricas em ambos os plexos e uma diminuição dos neurónios entéricos no plexo submucoso.¹³ As células gliais são a população celular mais abundante do sistema nervoso entérico sendo classicamente associadas a função de suporte.^{12,76,77} Além disso, diversos estudos têm demonstrado um papel na neurotransmissão entérica, nomeadamente na promoção de sinapses^{78,79} e na manutenção da homeostasia dos neurónios entéricos.¹⁴ Estes dados, no seu conjunto, sugerem que as células gliais entéricas podem orquestrar a atividade motora gastrointestinal.³⁰ Foi sugerido ainda que a manutenção das células de Cajal e dos neurónios motores a nível do plexo mioentérico, pode explicar a preservação de alguma atividade motora cólica identificada neste grupo de doentes.³⁰

Num outro estudo,²⁹ analisaram-se amostras de parede retal de doentes com obstipação terminal e invaginação retal, submetidos a ressecção retal transanal, por insucesso terapêutico. O estudo imunohistoquímico das amostras permitiu verificar uma diminuição das células gliais e um aumento das células intersticiais de Cajal nos plexos mioentérico e submucoso. Não foram identificadas diferenças no número de neurónios entéricos entre os doentes e o grupo controlo. Uma vez que a perda de células gliais parece ser um elemento constante em várias formas de obstipação “funcional”,^{30,80–82} foi proposta uma origem neurogliopática nestes casos. Em modelos animais, a perda seletiva destas células foi atribuída a gliotoxinas específicas,⁸³ causas infecciosas^{84–86} ou alterações do ambiente entérico,⁸⁷ no entanto, a documentação destes fatores etiológicos é difícil nos humanos. Neste estudo, foi avaliada paralelamente a influência das hormonas sexuais na motilidade cólica.²⁹ De acordo com dados existentes na Literatura, estas hormonas podem estar envolvidas em alguns tipos de obstipação por efeitos inibitórios na musculatura lisa.^{88–90} A análise imunohistoquímica das amostras retais demonstrou uma diminuição dos receptores de estrogénios nas células gliais, o que poderia representar um mecanismo compensatório em resposta a um aumento de estrogénios. Relativamente aos receptores de progesterona, estes apenas

estavam expressos nas células intersticiais de Cajal, tanto nos doentes como no grupo controlo, o que pode sugerir um papel minor da progesterona na fisiopatologia da obstipação terminal.²⁹

Deste modo, alterações no circuito neuroentérico podem estar na base fisiopatológica deste tipo de doença.^{16,29,30,91,92}

Em resumo, numa proporção de doentes com obstipação terminal, as alterações estruturais podem localizar-se no cólon. Este conhecimento permitirá antever que alguns casos não responderão à terapêutica médico-cirúrgica tradicional.^{16,30} Ter em mente estes conceitos possibilita uma melhor gestão das expectativas do doente e do médico face às intervenções terapêuticas propostas.

Esta nova perspetiva da fisiopatologia da obstipação terminal poderá ser o impulso para a pesquisa de novos alvos terapêuticos, com vista ao restabelecimento da função do sistema nervoso entérico.^{30,77} ■

BIBLIOGRAFIA

1. Sanchez MIP, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Can J Gastroenterol.* 2011;25:11–15.
2. Higgins PDR, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:750–9.
3. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10th edition. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016. p. 270-295.
4. Ganeshan A, Anderson EM, Upponi S, Planner AC, Slater A, Moore N, et al. Imaging of obstructed defecation. *Clin Radiol.* 2008;63:18–26.
5. Bassotti G, Blandizzi C. Understanding and treating refractory constipation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5:77–85.
6. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480–1491.
7. Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, Boeckxstaens G, Kamm MA, Simren M, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:697–710.
8. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology.* 2013;144:211–7.
9. Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM, Rath DM. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:273–9.
10. D'Hoore A, Penninckx F. Obstructed defecation. *Colorectal Dis.* 2003;5:280–7.
11. Szmulowicz UM, Hull LT. Colonic physiology. Beck DE, Roberts PL, Saclariades TJ, Senagore AJ, Stamos MJ, Nasseri Y. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. 2nd edition. London: Springer; 2011. p. 23-39.
12. Gershon MD, Rothman TP. Enteric glia. *Glia.* 1991;4:195–204.
13. Bassotti G, Villanacci V, Fisogni S, Rossi E, Baronio P, Clerici C, et al. Enteric glial cells and their role in gastrointestinal motor abnormalities: introducing the neuro-gliopathies. *World J Gastroenterol.* 2007;13:4035–41.
14. Bush TG. Enteric glial cells. An upstream target for induction of necrotizing enterocolitis and Crohn's disease? *Bioessays.* 2002;24:130–40.
15. Dinning PG, Wiklendt L, Maslen L, Gibbins I, Patton V, Arkwright JW, et al. Quantification of in vivo colonic motor patterns in healthy humans before and after a meal revealed by high-resolution fiber-optic manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1443-1457.
16. Dinning PG, Bampton P a., Andre J, Kennedy ML, Lubowski DZ, King DW, et al. Abnormal predefecatory colonic motor patterns define constipation in obstructed defecation. *Gastroenterology.* 2004;127:49–56.
17. Dinning PG, Di Lorenzo C. Colonic dysmotility in constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25:89–101.
18. Bampton PA, Dinning PG, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ. Prolonged multi-point recording of colonic manometry in the unprepared human colon: providing insight into potentially relevant pressure wave parameters. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1838–48.
19. Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C, Hasler WL, Prather CM, Rao SS, et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20:1269–82.
20. Bassotti G, Gaburri M, Imbimbo BP, Rossi L, Farroni F, Pelli MA, et al. Colonic mass movements in idiopathic chronic constipation. *Gut.* 1988;29:1173–9.
21. De Schryver AMP, Samsom M, Smout AIPM. Effects of a meal and bisacodyl on colonic motility in healthy volunteers and patients with slow-transit constipation. *Dig Dis Sci.* 2003;48:1206–12.

22. Kamm MA, van der Sijp JR, Lennard-Jones JE. Observations on the characteristics of stimulated defecation in severe idiopathic constipation. *Int J Colorectal Dis.* 1992;7:197-201.
23. Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1445-64.
24. Bampton PA, Dinning PG, Kennedy ML, Lubowski DZ, deCarle D, Cook IJ. Spatial and temporal organization of pressure patterns throughout the unprepared colon during spontaneous defecation. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1027-35.
25. Beck DE, Wexner SD. *Fundamentals of Anorectal Surgery.* Malvern: McGraw Hill, Inc; 1992. p. 1-22.
26. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG Clinical Guideline: Management of Benign Anorectal Disorders. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1141-57.
27. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology.* 2005;129:86-97.
28. Hedrick TL, Friel CM. Constipation and pelvic outlet obstruction. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:863-876.
29. Bassotti G, Villanacci V, Bellomi A, Fante R, Cadei M, Vicenzi L, et al. An assessment of enteric nervous system and estrogenic receptors in obstructed defecation associated with rectal intussusception. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:e155-61.
30. Bassotti G, Villanacci V, Nascimbeni R, Asteria CR, Fisogni S, Nesi G, et al. Colonic neuropathological aspects in patients with intractable constipation due to obstructed defecation. *Mod Pathol.* 2007;20:367-74.
31. Shorvon PJ, McHugh S, Diamant NE, Somers S, Stevenson GW. Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut.* 1989;30:1737-49.
32. Hicks CW, Weinstein M, Wakamatsu M, Pulliam S, Savitt L, Bordeianou L. Are rectoceles the cause or the result of obstructed defecation syndrome? A prospective anorectal physiology study. *Colorectal Dis.* 2013;15:993-9.
33. Carter D, Gabel MB. Rectocele-does the size matter? *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:975-80.
34. Ellis CN, Essani R. Treatment of obstructed defecation. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25:24-33.
35. Podzemny V, Pescatori LC, Pescatori M. Management of obstructed defecation. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1053-1060.
36. Khaikin M, Wexner S-D. Treatment strategies in obstructed defecation and fecal incontinence. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3168-73.
37. Gosselink MJ, van Dam JH, Huisman WM, Ginai AZ, Schouten WR. Treatment of enterocele by obliteration of the pelvic inlet. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:940-4.
38. Halligan S, Bartram C, Hall C, Wingate J. Enterocele revealed by simultaneous evacuation proctography and peritoneography: does 'defecation block' exist? *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167:461-6.
39. Mellgren A, Bremner S, Johansson C, Dolk A, Udén R, Ahlback SO, et al. Defecography. Results of investigations in 2,816 patients. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:1133-41.
40. Tulikangas PK, Piedmonte MR, Weber AM. Functional and anatomic follow-up of enterocele repairs. *Obstet Gynecol.* 2001;98:265-8.
41. Miklos JR, Kohli N, Lucente V, Saye WB. Site-specific fascial defects in the diagnosis and surgical management of enterocele. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1418-22; discussion 1822-3.
42. Hatch Q, Steele SR. Rectal Prolapse and Intussusception. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:837-861.
43. Mellgren A, Schultz I, Johansson C, Dolk A. Internal rectal intussusception seldom develops into total rectal prolapse. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:817-20.
44. El Muhtaseb MS, Bartolo DCC, Zayia D, Salem T. Colonic transit before and after resection rectopexy for full-thickness rectal prolapse. *Tech Coloproctol.* 2013;18:273-276.
45. Kim DS, Tsang CB, Wong WD, Lowry AC, Goldberg SM, Madoff RD. Complete rectal prolapse: evolution of management and results. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:460-6; discussion 466-9.
46. Hiltunen KM, Matikainen M, Auvinen O, Hietanen P. Clinical and manometric evaluation of anal sphincter function in patients with rectal prolapse. *Am J Surg.* 1986;151:489-92.
47. Keighley MR, Fielding JW, Alexander-Williams J. Results of Marlex mesh abdominal rectopexy for rectal prolapse in 100 consecutive patients. *Br J Surg.* 1983;70:229-32.
48. Harewood GC, Coulie B, Camilleri M, Rath-Harvey D, Pemberton JH. Descending perineum syndrome: audit of clinical and laboratory features and outcome of pelvic floor retraining. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:126-30.
49. Parks AG, Porter NH, Hardcastle J. The syndrome of the descending perineum. *Proc R Soc Med.* 1966;59:477-82.
50. Broekhuis SR, Hendriks JCM, Fütterer JJ, Vierhout ME, Barentsz JO, Kluijvers KB. Perineal descent and patients' symptoms of anorectal dysfunction, pelvic organ prolapse, and urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2010;21:721-9.
51. Alves-Ferreira PC, Gurland B, Zutshi M, Hull T. Perineal descent does not imply a more severe clinical disorder. *Colorectal Dis.* 2012;14:1372-9.
52. Lauberg S, Swash M. Effects of aging on the anorectal sphincters and their innervation. *Dis Colon Rectum.* 1989;32:737-42.
53. Ryhammer AM, Lauberg S, Sørensen FH. Effects of age on anal function in normal women. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12:225-9.
54. Ryhammer AM, Lauberg S, Hermann AP. Long-term effect of vaginal deliveries on anorectal function in normal perimenopausal women. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:852-9.
55. Rao SSC, Go JT. Treating pelvic floor disorders of defecation: management or cure? *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:278-87.
56. Zhang Y, Wang Z-N, He L, Gao G, Zhai Q, Yin Z-T, et al. Botulinum toxin type-A injection to treat patients with intractable anismus unresponsive to simple biofeedback training. *World J Gastroenterol.* 2014;20:12602-7.
57. Bassotti G, Chistolini F, Sietchiping-Nzema F, de Roberto G, Morelli A, Chiarioni G. Biofeedback for pelvic floor dysfunction in constipation. *BMJ.* 2004;328:393-6.
58. Mathers SE, Kempster PA, Swash M, Lees AJ. Constipation and paradoxical puborectalis contraction in anismus and Parkinson's disease: a dystonic phenomenon? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:1503-7.
59. Sung HY, Choi M-G, Kim Y-I, Lee K-S, Kim J-S. Anorectal manometric dysfunctions in newly diagnosed, early-stage Parkinson's disease. *J Clin Neurol.* 2012;8:184-9.
60. Tolosa E, Compta Y. Dystonia in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006;253 Suppl :VII7-13.
61. Voderholzer W a, Neuhaus D a, Klauser A G, Tzavella K, Müller-Lissner S a, Schindlbeck NE. Paradoxical sphincter contraction is rarely indicative of anismus. *Gut.* 1997;41:258-262.
62. Jones PN, Lubowski DZ, Swash M, Henry MM. Is paradoxical contraction of puborectalis muscle of functional importance? *Dis Colon Rectum.* 1987;30:667-70.
63. Duthie GS, Bartolo DC. Anismus: the cause of constipation? Results of investigation and treatment. *World J Surg.* 16:831-5.
64. Barnes PR, Lennard-Jones JE. Function of the striated anal sphincter during straining in control subjects and constipated patients with a radiologically normal rectum or idiopathic megacolon. *Int J Colorectal Dis.* 1988;3:207-9.
65. Bielefeldt K, Enck P, Zamboglou N, Moedder U, Erckenbrecht JF. Anorectal manometry and defecography in the diagnosis of fecal incontinence. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13:661-5.
66. Johanson JF, Sonnenberg A, Koch TR, McCarty DJ. Association of constipation with neurologic diseases. *Dig Dis Sci.* 1992;37:179-86.
67. Burgell RE, Mark Scott S. Rectal hyposensitivity. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18:373-384.
68. Gladman MA, Aziz Q, Scott SM, Williams NS, Lunniss PJ. Rectal hyposensitivity: pathophysiological mechanisms. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:508-16, e4-5.
69. Remes-Troche JM, De-Ocampo S, Valestin J, Rao SSC. Rectoanal reflexes and sensorimotor response in rectal hyposensitivity. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:1047-54.
70. Gladman MA, Scott SM, Chan CLH, Williams NS, Lunniss PJ. Rectal hyposensitivity: prevalence and clinical impact in patients with intractable constipation and fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2003;46:238-46.
71. Gladman MA, Lunniss PJ, Scott SM, Swash M. Rectal hyposensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1140-51.
72. Dinning PG, Bampton PA, Andre J, Kennedy ML, Lubowski DZ, King DW, et al. Abnormal predefecatory colonic motor patterns define constipation in obstructed defecation. *Gastroenterology.* 2004;127:49-56.
73. Bharucha AE, Fletcher JG, Seide B, Riederer SJ, Zinsmeister AR. Phenotypic variation in functional disorders of defecation. *Gastroenterology.* 2005;128:1199-210.
74. Bassotti G, Iantorno G, Fiorella S, Bustos-Fernandez L, Bilder CR. Colonic motility in man: features in normal subjects and in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1760-70.
75. Bassotti G, Gaburri M. Manometric investigation of high-amplitude propagated contractile activity of the human colon. *Am J Physiol.* 1988;255:G660-4.
76. Gabella G. Ultrastructure of the nerve plexuses of the mammalian intestine: the enteric glial cells. *Neuroscience.* 1981;6:425-36.
77. Ruhl A. Glial regulation of neuronal plasticity in the gut: implications for clinicians. *Gut.* 2006;55:600-602.
78. Nagahama M, Sembra R, Tsuzuki M, Aoki E. L-arginine immunoreactive enteric glial cells in the enteric nervous system of rat ileum. *Biol Signals Recept.* 10:336-40.
79. Giaroni C, Zanetti E, Chiaravalli AM, Albarelli L, Dominioni L, Capella C, et al. Evidence for a glutamatergic modulation of the cholinergic function in the human enteric nervous system via NMDA receptors. *Eur J Pharmacol.* 2003;476:63-9.
80. Bassotti G, Villanacci V. Can 'functional' constipation be considered as a form of enteric neuropathy? *Glia.* 2011;59:345-50.
81. Bassotti G, Villanacci V. Slow transit constipation: a functional disorder becomes an enteric neuropathy. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4609-13.
82. Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, Fisogni S, Di Fabio F, Cadei M, et al. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurones in the neuropathology of intractable slow transit constipation. *Gut.* 2006;55:41-6.
83. Nasser Y, Fernandez E, Keenan CM, Ho W, Oland LD, Tibbles LA, et al. Role of enteric glia in intestinal physiology: effects of the gliotoxin fluorocitrate on motor and secretory function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;291:G912-27.
84. Sechi LA, Ruehl A, Ahmed N, Usai D, Paccagnini D, Felis GE, et al. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis infects and multiplies in enteric glial cells. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5731-5.
85. Marruchella G, Ligos C, Albanese V, Cancedda MG, Madau L, Lalatta-Costerbosa G, et al. Enteroglial and neuronal involvement without apparent neuron loss in ileal enteric nervous system plexuses from scrapie-affected sheep. *J Gen Virol.* 2007;88:2899-2904.
86. elgrad M, De Giorgio R, Fini L, Cogliandro RF, Williams S, Stanghellini V, et al. JC virus infects the enteric glia of patients with chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Gut.* 2009;58:25-32.
87. Di Giancamillo A, Vitari F, Bosi G, Savoini G, Domeneghini C. The chemical code of porcine enteric neurons and the number of enteric glial cells are altered by dietary probiotics. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:e271-8.
88. Xiao ZL, Biancani P, Behar J. Effects of progesterone on motility and prostaglandin levels in the distal guinea pig colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297:G886-93.
89. Guarino M, Cheng L, Cicala M, Ripetti V, Biancani P, Behar J. Progesterone receptors and serotonin levels in colon epithelial cells from females with slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:575-e210.
90. Hogan AM, Kennelly R, Collins D, Baird AW, Winter DC. Oestrogen inhibits human colonic motility by a non-genomic cell membrane receptor-dependent mechanism. *Br J Surg.* 2009;96:817-22.
91. Dinning PG, Bampton PA, Kennedy ML, Lubowski DZ, King D, Cook IJ. Impaired proximal colonic motor response to rectal mechanical and chemical stimulation in obstructed defecation. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1777-84.
92. Bassotti G, Villanacci V, Cretioiu D, Cretioiu SM, Becheanu G. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out. *World J Gastroenterol.* 2013;19:4099-105.