Manoela Moreira de Sousa

**Tratamento clínico da fissura anal crônica.
Estudo comparativo entre diltiazem 2%
e betanecol 0,1%**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo
Orientador: Dr. Sergio Eduardo Alonso Araujo

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sousa, Manoela Moreira de

Tratamento clínico da fissura anal crônica. Estudo comparativo entre diltiazem 2% e betanecol 0,1% / Manoela Moreira de Sousa. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Sergio Eduardo Alonso Araújo.

Descritores: 1.Fissura anal/terapia 2.Diltiazem/ uso terapêutico 3.Betanecol/uso terapêutico 4.Recidiva

USP/FM/SBD-266/08

Dedicatória

Dedico esta obra em primeiro lugar a **Eduarda e Fábio**, filha e esposo, que sempre ao meu lado me deram carinho, afeto e apoio, além de tranquilizarem-me nas horas de inquietação, principalmente pelos momentos furtados do convívio para finalizar esta obra.

Papai, **Prof Dr Manoel Bomfim**, cujos valores morais, éticos, científicos e humanos sei que estou perpetuando com minha família, um exemplo de médico e pessoa extraordinária, que com certeza é quem mais está vibrando com esta etapa de minha formação.

Mamãe **Perpétua**, que em seu apoio incondicional sempre vibrou e lutou comigo nos momentos de alegria e derrotas, o alicerce de nossa família.

Meus irmãos **Mauricio e Ludmila** que apesar de não estarmos tão unidos quando éramos pequeninos, estão torcendo e me estimulando a ser sempre uma pessoa e profissional melhor.

Tia **Luluda**, amiga fiel e que sempre ao lado de nossa família se tornou muito mais que uma simples tia.

Deus, que em todos momentos me amparou, nos momentos de acalmia e aflição, acalmou minha alma e me mostrou por que caminho seguir.

“Cada um que passa em nossa vida passa sozinho, pois cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra.

Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha, mas não vai só, nem nos deixa sós; leva um pouco de nós, deixa um pouco de si.

Há os que levaram muito, mas não há os que nada deixaram.

Essa é a maior responsabilidade de nossa vida e a prova evidente de que duas almas não se encontram por acaso...”

Antoine de Saint Exupéry

Agradecimentos

Ao **Dr Sergio Eduardo Araujo**, que acreditou nesta obra e , muito mais que um amigo, me apoiou e ensinou muito nesta jornada. Sabe que tenho por ele carinho e admiração importantes, um exemplo a seguir na carreira acadêmica.

Dr Pedro Paulo de Paris Cravatto, residente do serviço de Coloproctologia do HC – FMUSP, que compactuou em importantes tópicos para esta publicação.

Os **Profs. Drs. Angelita Habr-Gama e Joaquim Gama** que me receberam nesta cidade quando aqui cheguei para realizar especialização na Coloproctologia e além de me acolherem e ensinarem muito do que hoje sei, acho que posso dizer que se tornaram uma segunda família. Carinho especial tenho por ambos e muita admiração, exemplos a serem seguidos. Além de me permitirem realizar esta coletânea em seu Instituto, muito conceituado nesta metrópole.

Não poderia deixar de agradecer a **Profa. Dra. Magaly Gemio Teixeira**, que complementou minha formação na Coloproctologia, e tenho certeza que também deva estar alegre com esta etapa percorrida.

Agradecimentos também ao **Serviço de Coloproctologia do HC** , no nome atual do **Prof. Dr. Desiderio Kiss**, e todos seus **assistentes e profs. Associados**, para não ser indelicada caso esquecesse o nome de algum dos DRs. O convívio com ambos nos momentos que aqui passei se tornaram uma escola . O MEU MUITO OBRIGADO.

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1. Introdução	1
2. Revisão da literatura	6
2.1 Conceito e epidemiologia da fissura anal	7
2.2 Fisiopatologia da fissura anal	9
2.3 Regulação do tônus do esfíncter interno do ânus	12
2.4 Propriedades neuromiogênicas do músculo esfíncter interno do ânus	13
2.5 Considerações sobre o tratamento cirúrgico da fissura anal	19
2.5.1 Dilatação anal	19
2.5.2 Fissurectomia	21
2.5.3 Esfincterotomia	22
2.5.4 Anoplastia	26
2.6 Modalidades de tratamento clínico farmacológico da fissura anal ...	26
2.6.1 Nitratos	28
2.6.2 Toxina Botulínica	31
2.6.3 Bloqueadores de canais de cálcio	34
2.6.4 Agonistas muscarínicos	39
2.6.5 Antagonistas adrenérgicos	46
2.6.6 L-arginina	46
2.6.7 Inibidores da fosfodiesterase	47

3. Métodos	49
3.1 Casuística	50
3.2 Método	52
3.3 Análise estatística	54
4. Resultados	56
4.1 Sintomatologia e cicatrização da fissura sete dias após o início do tratamento.	59
4.2 Sintomatologia e cicatrização da fissura ao final do tratamento.....	60
4.3 Sucesso ao final do tratamento.....	62
4.4 Duração média do seguimento	62
4.5 Necessidade de tratamento cirúrgico	63
4.6 Complicações e abandono do tratamento clínico.....	64
4.7 Recidiva	65
5. Discussão	67
6. Conclusões	75
7. ANEXOS.....	77
8. Referências.....	82

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Experiências comparando os resultados do tratamento clínico e da esfínterectomia lateral no manejo da fissura anal crônica (ensaios clínicos randomizados.....	23
Tabela 2 -	Ensaios clínicos randomizados com nitratos tópicos ou transdérmicos para o tratamento da fissura anal.....	30
Tabela 3 -	Resultados de ensaios clínicos empregando a toxina botulínica para o tratamento da fissura anal	33
Tabela 4 -	Distribuição dos pacientes conforme o sexo e o grupo de estudo	57
Tabela 5 -	Média (intervalo) e mediana de idade dos pacientes conforme o grupo de estudo	57
Tabela 6 -	Média (intervalo) e mediana do tempo de duração de sintomas	58
Tabela 7 -	Distribuição da casuística conforme localização da fissura e o grupo de estudo	58
Tabela 8 -	Distribuição da casuística conforme a presença de sintomas e cicatrização da fissura após sete dias de tratamento.....	60
Tabela 9 -	Distribuição da casuística conforme a presença de sintomas e cicatrização da fissura após 2 meses de tratamento o grupo de estudo.....	61
Tabela 10 -	Distribuição da casuística conforme o sucesso ao final do tratamento.....	62
Tabela 11 -	Duração média do seguimento para os grupos de estudo	63
Tabela 12 -	Distribuição dos pacientes conforme a realização (indicação) do tratamento cirúrgico e o grupo de estudo	63
Tabela 13 -	Distribuição da casuística conforme a ocorrência de complicações e abandono do tratamento clínico	64
Tabela 14 -	Complicações	65
Tabela 15 -	Distribuição da casuística conforme a recidiva e o tempo médio (intervalo) para a recidiva no grupo de estudo	66

RESUMO

Sousa MM. *Tratamento clínico da fissura anal crônica. Estudo comparativo entre diltiazem 2% e betanecol 0,1% [dissertação]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 98p.

A busca por uma terapia não-cirúrgica para o tratamento da fissura anal crônica resulta de que a esfínterectomia, apesar de eficaz para a cura da fissura anal, pode levar a graus variáveis de incontinência fecal. Poucos estudos comparativos contemplando o emprego de bloqueadores de canais de cálcio podem ser identificados. Associadamente, a evidência científica acerca da eficácia do cloreto de betanecol para o tratamento da fissura anal crônica é pouco robusta na literatura mundial e nula em nosso meio. O objetivo do presente estudo foi analisar comparativamente os resultados de eficácia, segurança e recidiva associados ao emprego de duas modalidades de tratamento farmacológico tópico: o cloridrato de diltiazem e o cloreto de betanecol. Trata-se de estudo retrospectivo e uni-institucional. Entre janeiro de 2001 e abril de 2005 foram avaliados os prontuários médicos relativos a 332 pacientes com diagnóstico de fissura anal crônica. Dos 332 pacientes cujos prontuários médicos foram revisados, 30 pacientes submetidos a tratamento com diltiazem gel 2% (grupo D) e 30 submetidos a tratamento com betanecol gel 0,1% (grupo B) foram selecionados. Uma vez indicado o tratamento clínico da fissura anal crônica, este tinha duração de oito semanas para os grupos D e B. Todos os pacientes eram orientados para realizar a aplicação tópica do gel contendo o princípio ativo após higiene local e na frequência de duas vezes ao dia. Os pacientes eram entrevistados após uma e oito semanas do início do tratamento. Sucesso do tratamento no presente estudo foi definido como a ausência de sintomas ao final do tratamento com ou sem a cicatrização da fissura anal. A recidiva foi definida no presente estudo como a presença de sintomas após ter sido diagnosticado sucesso do tratamento. Com relação ao sexo, no grupo D haviam 13 (43,3%) pacientes do sexo masculino e no grupo B, 11 (36,7%) –

$p=0,598$. Com relação à idade, a mediana no grupo D foi de 36 (19-76) anos e no grupo B foi de 39 (20-75) anos – $p=0,937$. No que se refere à duração dos sintomas conforme o grupo de estudo, o grupo D apresentou mediana de 11 (2 – 82) meses e o grupo B, de 12 (2 – 276) meses - $p=0,958$. Com relação à distribuição da casuística conforme a localização da fissura anal, no grupo D, ela estava localizada na região posterior em 22 (73,4%) pacientes; na região anterior, em seis (20%); em posição lateral, em um (3,3%) caso; e havia uma fissura anterior e outra posterior em outro (3,3%) caso. No grupo B, havia 17 (56,7%) pacientes com fissura posterior e 13 (43,3%) com fissura na localização anterior – $p=0,899$. No que se refere à distribuição da casuística conforme a presença de sintomas e cicatrização da fissura analisadas sete dias após o início do tratamento, no grupo D foram observados seis (35,3%) pacientes com sintomas; no grupo B, esses eram 11 (68,8%) – $p=0,055$. No que se refere à cicatrização da fissura anal após sete dias de tratamento, no grupo D foram observados três (17,6%) pacientes com fissura cicatrizada; no grupo B foram identificados quatro (25%) pacientes – $p=0,688$. Ao final de dois meses de tratamento, nos grupos D e B, 11 (36,7%) pacientes ainda apresentavam sintomas enquanto 19 (63,3%) pacientes se encontravam sem sintomas. Com relação à cicatrização da fissura ao final do tratamento, no grupo D, 16 (53,3%) pacientes evoluíram com cicatrização e no grupo B, 15 (50%) pacientes apresentaram cicatrização – $p=0,796$. Ao final do tratamento, ambos os grupos apresentavam 19 (63,3%) pacientes com sucesso. Com relação à necessidade de tratamento cirúrgico durante o tempo de acompanhamento do estudo, no grupo D, nove (30%) pacientes foram operados e no grupo B, 11 (36,7%) pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico – $p=0,584$. Com relação à ocorrência de complicações associadas ao tratamento, três (10%) dos pacientes no grupo D apresentaram complicações. No grupo B, complicações ocorreram em somente um caso (3,3%) – $p=0,612$. A recidiva sintomática ocorreu em 4 (21%) de 19 pacientes submetidos ao tratamento com sucesso com o emprego do diltiazem e foi a mesma (21%) para os pacientes tratados por betanecol. A mediana do intervalo de tempo (meses)

até o diagnóstico da recidiva no grupo D foi de 16 (10-24) meses. No grupo B, o intervalo médio até o diagnóstico de recidiva foi de 7,5 (2-15) meses – $p=0,147$. As conclusões do presente estudo sobre o emprego do diltiazem e do betanecol tópicos para o tratamento clínico da fissura anal foram: 1. é possível que o emprego do diltiazem no tratamento clínico da fissura anal esteja associado a resposta clínica mais precoce; 2. ao final do tratamento clínico de mesma duração, diltiazem e betanecol são igualmente eficazes; 3. diltiazem e betanecol têm perfil de utilização seguro e estão ambos associados a baixa ocorrência de complicações e efeitos colaterais; 4. a ocorrência de recidiva após sucesso do tratamento clínico parece similar; entretanto, o diltiazem pode estar associado a maior sustentação da resposta clínica de sucesso.

Descritores: 1.Fissura anal/terapia 2.Diltiazem/uso terapêutico
3.Betanecol/uso terapêutico 4.Recidiva

SUMMARY

Sousa MM. *Clinical treatment of chronic anal fissure. Comparision between diltiazem 2% and bethanechol 0,1% [dissertation]*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 98p.

Surgical treatment of chronic anal fissure is effective but is associated to some risk of fecal continence impairment in the early or late postoperative period. Few clinical trials comprising calcium channel blockers are available. Moreover, solid scientific evidence regarding bethanechol use for chronic anal fissure is lacking. The present study aims to comparatively analyze safe and effectiveness of two topical pharmacological agents for treatment of chronic anal fissure: diltiazem and bethanechol. This was a retrospective study and was performed in a single institution. Between January 2001 and April 2005, the medical records of 332 patients with chronic anal fissure were reviewed. Of these patients, it was possible to evaluate outcomes of thirty patients treated with diltiazem 2% gel (group D) which were compared to thirty patients who underwent clinical management with bethanechol 0.1% gel (group B). The treatment duration was 8 weeks. All patients in both groups were asked to apply a small gel amount to the anus twice a day, and they were interviewed after seven days and at the end of the treatment (8 weeks). Treatment success was defined as symptoms absence associated or not to fissure healing. Recurrence was defined as symptom recurrence after successful treatment. There were 13 (43.3%) men in group D and 11 (36.7%) in group B – $p=0.598$. Median age was 36 (19-76) for patients in group D, and 39 (20-75) in group B – $p=0.937$. Regarding symptoms duration, its median value in group D was 11 (2-82) months, and 12 (2-276) in group B – $p=0.958$. The anal fissure had the following location in group D: posterior in 22 (73.4%) patients; anterior in six (20%) patients, lateral in one (3.3%) patient, and there was an anterior and a posterior fissure in another (3.3%) case; in group B, it was located in the posterior wall in 17 (56.7%) patients, and in the anterior wall in 13 (43.3%) – $p=0.899$. Seven days after

the beginning of treatment, in group D, six (35.3%) were still symptomatic; in group B, 11 (68.8%) were symptomatic – $p=0.055$. Regarding healing of the fissures after seven days, in group D it occurred in three (17.6%) cases, and in group B, it was observed in 4 (25%) cases – $p=0.688$. At the completion of treatment (8 weeks), in both groups, 11 (36.7%) patients were still symptomatic. Regarding fissure healing at the end of treatment, it occurred for 16 (53.3%) patients in group D, and for 15 (50%) patients in group B – $p=0.796$. Success at treatment completion was the same for both groups: 19 (63.3%) patients. In group D, 9 (30%) patients were operated on while in group B, 11 (36.7%) required surgery – $p=0.584$. In group D, 3 (10%) patients had treatment-related complications; in group B, they occurred in only one (3.3%) patient – $p=0.612$. Symptomatic recurrence was observed in 4 (21%) out of 19 patients with successful initial treatment in group D. Recurrence was the same after successful treatment with bethanechol. Mean time interval to recurrence diagnosis in group D was 16 (10-24) months; this interval was 7.5 (2-15) in group B – $p=0.147$. The conclusions of the present study regarding medical management of chronic anal fissure with diltiazem and bethanechol are the following: 1. there is evidence to suggest that topical diltiazem treatment is associated to an earlier clinical response; 2. after eight-week topical treatment, diltiazem and bethanechol are equally efficient; 3. both are safe and associated to a low complication rate; 4. recurrence rates after successful treatment seem to be similar although clinical success may be more lasting after diltiazem treatment.

Descriptors: 1.Fissure in ano/therapy 2.Diltiazem 3.Bethanechol
4.Recurrence

1. Introdução

A fissura anal é uma afecção benigna do canal anal distal e uma das principais patologias encontradas nos consultórios de especialistas¹. Estima-se que a prevalência da fissura anal é aproximadamente um quinto daquela da doença hemorroidária sintomática¹. Trata-se de afecção dolorosa e que acomete principalmente adultos jovens na fase produtiva da vida levando à incapacidade profissional, sendo responsável por considerável sintomatologia dolorosa².

A fissura anal é classificada em aguda e crônica³. Para a maioria dos casos de fissura anal aguda, a cicatrização ocorre espontaneamente ou após a instituição de medidas higienodietéticas associadas ao uso de analgésicos tópicos². À lesão que cursa sem cicatrização por período igual ou maior a seis semanas, denomina-se fissura anal crônica³.

A cirurgia é considerada a melhor modalidade de tratamento da fissura anal crônica como resultado de sua elevada eficácia quando considerado o desfecho de cicatrização da lesão⁴. No entanto, apesar de altamente eficaz, não é isento de riscos. A cirurgia reduz as pressões anais de repouso do esfíncter interno do ânus e cicatriza a fissura na maioria dos casos. O prejuízo à continência fecal pode ocorrer e quando ocorre, na maioria das vezes, tem caráter temporário. No entanto, há evidências de que

o tratamento cirúrgico pode levar a alteração permanente da continência fecal em até um terço dos pacientes^{5,6,7}. Como resultado, sobrevivem graus variados de incontinência anal desde o escape fecal até a incapacidade de segurar gases ou mesmo fezes.

O ímpeto na busca de uma terapia medicamentosa para o tratamento da fissura anal crônica está embasado no fato de que a redução do tônus do esfíncter anal interno, por meio de estiramento ou secção do mesmo, pode levar a graus variáveis de incontinência. Além disso, o melhor entendimento da neurofisiologia dos esfíncteres anais proporcionou o desenvolvimento de alternativas medicamentosas específicas para o tratamento das fissuras anais crônicas. Ainda que controversa, há evidência significativa acerca da origem isquêmica da fissura anal crônica, sobretudo a localizada na comissura anal posterior, como resultado de uma disfunção primária do músculo esfíncter interno do ânus, manifesta clinicamente na forma de hipertonia^{8,9,10}.

Como resultado desse ímpeto, nasceu o conceito da “esfincterotomia química”¹¹: uma terapia farmacológica que proporcionasse a reversão da isquemia local (com aumento do fluxo sanguíneo e redução das pressões de repouso anal), com maior segurança, mas com a desvantagem de ser uma terapia temporária³. Inicialmente, os resultados do tratamento clínico da fissura anal crônica através do emprego de nitratos, bloqueadores de canais de cálcio e mesmo através da toxina botulínica foram bastante animadores.

No entanto, uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2004 pela Colaboração Cochrane¹² concluiu que o benefício proporcionado pela terapia com nitroglicerina era levemente superior ao do placebo. Associadamente, a estimativa de sucesso para o manejo da fissura anal crônica empregando o tratamento clínico com os bloqueadores de canais de cálcio demonstrou ser muito variável e estimada entre 65% e 95%¹³. Além disso, poucos estudos comparativos contemplando o emprego de bloqueadores de canais de cálcio podem ser identificados. No que se refere ao tratamento farmacológico através do emprego da toxina botulínica no esfíncter interno do ânus, prevalece a falta de consenso com relação ao número de doses, intervalo e local de administração além do fato de haver evidência sobre a necessidade de operar para obter a cicatrização da fissura em até 20% dos casos. Diante do acima exposto, entende-se que a busca por agentes ideais para o tratamento farmacológico da fissura anal crônica continua não somente no que se refere à eficácia em longo prazo desses agentes mas também no que se refere à ocorrência de efeitos colaterais.

O betanecol é um agonista muscarínico relaxante da musculatura lisa do músculo esfíncter interno do ânus¹⁴. Ao contrário do que ocorre quando se analisam os resultados do manejo da fissura anal com nitratos ou bloqueadores de canais de cálcio, a evidência científica acerca da eficácia do cloreto de betanecol para o tratamento da fissura anal crônica é pouco robusta na literatura mundial e nula em nosso meio. Carapeti e cols.^{15,16} publicaram os resultados relativos a suas experiências comparando o cloreto de betanecol ao cloridrato de diltiazem em voluntários sadios e em

pacientes com fissura anal. Na primeira experiência em indivíduos voluntários hígidos¹⁵ concluíram pela atividade de relaxamento do músculo esfíncter interno do ânus associada a esses dois agentes farmacológicos. Na segunda experiência¹⁶, concluíram pela eficácia similar desses agentes farmacológicos para a obtenção de cicatrização das fissuras anais e observaram também a ausência de efeitos colaterais associados.

Em nosso meio, betanecol e diltiazem vinham sendo utilizados para o manejo clínico de pacientes com fissura anal com resultados pouco conhecidos. O objetivo do presente estudo foi analisar comparativamente os resultados de eficácia, segurança e recidiva associados ao emprego de duas modalidades de tratamento farmacológico tópico: cloridrato de diltiazem e cloreto de betanecol.

2. Revisão da literatura

2.1 Conceito e epidemiologia da fissura anal

A fissura anal foi inicialmente reconhecida como doença em 1934¹⁷. Afeta cerca de 10% dos pacientes atendidos em clínicas proctológicas¹⁸.

A fissura anal é uma lesão longitudinal ou área ulcerada no canal anal distal, que se estende desde a linha pectínea até a borda anal^{2,19}. Segundo Van Kemseke²⁰, o diagnóstico da fissura anal crônica é fácil e baseado na clássica tríade clínica:

- 1 - úlcera longitudinal ou elíptica no canal anal distal quase sempre mais comumente localizada na linha média posterior;
- 2 - espasmo do esfíncter interno do ânus; e
- 3 - síndrome dolorosa característica (a dor é ativada pela defecação, seguida de uma atenuação transitória e inconstante de poucos minutos e uma mais intensa recrudescência durando eventualmente horas).

A fissura anal se localiza principalmente na linha média posterior (66-86%)⁷. As lesões anteriores representam 20-25% dos casos em mulheres^{21,22} e mais raramente 5-8% nos homens. Ainda são relatados em torno de 2-

10% dos casos com localização dupla (anterior e posterior) e a frequência de 2% para localização lateral².

Pode ocorrer em todas as faixas etárias, mas acomete principalmente adultos com idade entre 20 e 60 anos⁸.

Clinicamente, são conhecidos dois estágios da fissura anal: estágio agudo e crônico. A fissura anal aguda tem a aparência de um ferimento superficial na anoderme, apresentando um processo inflamatório pronunciado ao seu redor e está associada principalmente a etiologia traumática. A hipertonia esfinteriana também é observada²⁰.

A fissura crônica representa aquela que se mantém resistente ao tratamento conservador com medidas higienodietéticas, por mais de seis semanas^{3,20,21,22}. Frequentemente, a fissura crônica está associada a papila anal hipertrófica e plicoma sentinela, sendo possível identificar uma ulceração linear profunda com endurecimento de suas margens e visualização de fibras do esfíncter interno do ânus na base da ferida²³.

A incidência da doença conforme o sexo, segundo Lock e Thompson²⁴ e Gough e Lewis²⁵ varia de 52 a 58% em homens e 42-48% em mulheres, demonstrando estar ligeiramente aumentada entre os indivíduos do sexo masculino.

2.2 Fisiopatologia da fissura anal

A frequência de variáveis clínicas entre os indivíduos com fissura anal é multifatorial de acordo com a casuística considerada. Associadamente os estudos fisiopatológicos incluindo aspectos anatômicos ou provenientes de avaliações especializadas como a dopplerfluxometria são escassos. Como resultado, a fisiopatologia da fissura anal encontra-se ainda parcialmente esclarecida².

Historicamente, a origem da fissura anal era atribuída ao trauma ao canal anal produzido pela passagem de fezes endurecidas. O trauma inicial pode ser secundário à passagem de fezes ressecadas, fezes liquefeitas, infecções da cripta de Morgagni, coito anal e após hemorroidectomia ou outras operações anais². A constipação parece ser um fator desencadeador importante da fissura anal. Atribuiu-se por longo tempo à constipação um fator causal quase que universal na origem da fissura anal. Apesar da complexidade que pode estar envolvida na definição clínica de constipação entre as diversas casuísticas que podem ser escolhidas na literatura, há evidência de que apenas 25% dos pacientes com fissura anal apresentam queixas relacionadas à consistência fecal^{22,26}. Associadamente, sabe-se que a normalização do hábito intestinal e a diminuição da consistência fecal não são suficientes para impedir a cronificação da fissura e mais: pacientes portadores de quadros diarreicos podem também apresentar este tipo de afecção²⁷.

A localização preferencial da fissura anal na linha média posterior intrigou pesquisadores e especialistas envolvidos no manejo dessa afecção por muito tempo. Restam dúvidas sobre se a localização preferencial da fissura anal na linha média posterior resulta de variáveis de origem clínica, anatômica ou fisiológica.

Segundo a hipótese de alguns autores^{11,28,29}, o aspecto elíptico do esfíncter externo do ânus proporciona menor suporte à vascularização do canal anal em seu eixo ântero-posterior, tornando esta região mais suscetível a traumas.

Em 1989, Klosterhalfen et al.¹⁰ foram os pioneiros na demonstração do conjunto de evidências que atribuem à isquemia vascular na região posterior do canal anal o fator etiológico principal para o aparecimento da fissura anal e que constituem o entendimento moderno sobre a fisiopatologia da fissura anal crônica. Ao realizar estudos de dissecação da artéria retal inferior em cadáveres, Klosterhalfen et al.¹⁰ demonstraram maior escassez no sistema capilar localizado na comissura anal posterior.

Dez anos depois, Lund et al.⁹ estudaram a distribuição do suprimento vascular na anoderme de oito cadáveres. Verificaram que o número de arteríolas nos espaços subanodérmicos do quadrante posterior do canal anal era menor do que a densidade arteriolar verificada nos outros quadrantes do canal anal.

Schouten et al.³⁰ proporcionaram a contrapartida fisiológica da observação anatômica levada a cabo por Klosterhalfen et al.¹⁰ e Lund et al.⁹

ao se utilizarem da fluxometria com laser no canal anal. Empregando essa modalidade diagnóstica, observaram menor irrigação arterial na região posterior do anoderma.

A hipertonia do músculo esfíncter interno do ânus verificada ao exame proctológico e à eletromanometria nos pacientes com fissura anal é comum. Estudos manométricos demonstraram que a maioria dos pacientes com fissura anal crônica apresentaram aumento da pressão de repouso do canal, achado consistente com a contração crônica do esfíncter interno anal^{31,32,33,34}.

Procurando demonstrar a base fisiopatológica do sucesso associado ao tratamento cirúrgico da fissura anal por meio da esfínterectomia anal, em 1996, Schouten et al.⁸, empregando a técnica de dopplerfluxometria com laser puderam mensurar aumento do fluxo sanguíneo na região posterior do canal anal após esfínterectomia lateral lançando evidência em favor do papel da hipertonia do músculo esfíncter interno do ânus na origem da isquemia da região dorsal do canal anal. De acordo com estes autores subentende-se que existe correlação inversa entre as pressões anais de repouso e a intensidade do fluxo sanguíneo na anoderme: quanto maior a pressão, menor o fluxo.

Pesquisadores interessados em estudar a fisiopatologia da fissura anal crônica se debruçaram sobre a origem da hipertonia primária que leva à isquemia e que por sua vez representa a causa da fissura anal crônica. Há evidências de que a redução do fluxo sanguíneo para anoderme pode ser promovido pela associação de disfunção celular endotelial com redução na síntese do óxido nítrico³⁵.

2.3 Regulação do tônus do esfíncter interno do ânus

Existem três fatores relacionados ao tônus e função do esfíncter interno do ânus que refletem a especialização desta musculatura³⁶. São eles:

- 1) o tônus miogênico intrínseco ,
- 2) o sistema nervoso entérico, e
- 3) o sistema nervoso autonômico.

O tônus miogênico intrínseco é espontâneo e depende do cálcio extracelular que penetra nas células via canais de cálcio *L-type*³⁷.

O sistema nervoso entérico é conhecido como “terceira divisão” do sistema nervoso autonômico. Os gânglios neurais estão localizados nos plexos de Auerbach e Meissner, na parede intestinal, e são responsáveis tanto pela peristalse como pelos reflexos locais como o reflexo inibitório reto-anal. Estes nervos são não-adenérgicos e não-colinérgicos (NANC), pois nem a acetilcolina nem a atropina bloqueiam sua atividade³⁶. Até o momento, o principal neurotransmissor do sistema nervoso entérico é o óxido nítrico. O óxido nítrico relaxa o esfíncter interno do ânus³⁶. Essa ação é bloqueada pela n-nitro-L-arginina (um inibidor da síntese do óxido nítrico) e é estimulada pela L-arginina (precursor do óxido nítrico). A presença do óxido nítrico nos neurônios do plexo mioentérico retal e do canal anal foi identificada por técnicas de imunohistoquímica³⁸.

O sistema nervoso autonômico afeta a contração e relaxamento do esfíncter interno via fibras pós-ganglionares simpáticas e parassimpáticas. Não está muito claro como estas fibras funcionam, mas elas agem diretamente na musculatura lisa e indiretamente nos nervos do sistema nervoso entérico. Existe uma relativa dominância do sistema simpático sobre o parassimpático, levando a um estado tônico de repouso do esfíncter interno do ânus.

2.4 Propriedades neuromiogênicas do músculo esfíncter interno do ânus

O relaxamento (inibição da contração) da musculatura do esfíncter interno do ânus pode ser promovido pela estimulação de neurônios entéricos não-adrenérgicos não-colinérgicos (NANC), receptores muscarínicos parassimpáticos, β -adreno-receptores simpáticos e pela inibição da entrada de cálcio nas células. A contração esfíncteriana depende da elevação do cálcio citoplasmático e pelo aumento na estimulação simpática α -adrenérgica³⁹.

O esfíncter interno do ânus recebe inervação simpática via plexo pélvico (ou hipogástrico inferior). A inervação parassimpática é oriunda do primeiro, segundo e terceiro segmentos sacrais pelo plexo pélvico. Parece haver uma atividade simpática excitatória contínua contribuindo para a

manutenção do tônus do esfíncter interno anal, mas a precisa interação entre neurônios entéricos e parassimpáticos não está bem definida. E também existe um componente miogênico que contribui para o tônus basal do esfíncter interno do ânus.

Gaskell³⁹ foi o pioneiro em investigar a contribuição adrenérgica sobre o tônus de repouso do esfíncter interno do ânus. Em 1920, Gaskell³⁹ sugeriu que a inervação simpática produzia efeito excitatório no esfíncter interno do ânus e que a inervação parasimpática produzia efeito inibitório sobre este esfíncter. Learmonth⁴⁰ em 1929 confirmou sua teoria ao investigar cães anestesiados, ao induzir um estímulo elétrico sobre o tronco simpático lombar e sobre os nervos hipogástricos resultando em contração do esfíncter interno anal. A partir destes autores, vários outros estudos in vivo e in vitro foram realizados usando tanto catecolaminas quanto nitro-substâncias com o intuito de avaliar seus efeitos no esfíncter interno do ânus e tentando identificar seus métodos de ação.

Em 1979, Burleigh et al.⁴¹ identificaram os mecanismos responsáveis pela resposta do esfíncter interno anal à estimulação elétrica e colinérgica, ao estudar fragmentos do esfíncter interno anal de pacientes submetidos a procedimento cirúrgico. Burleigh⁴¹ observou que ocorria um relaxamento do esfíncter interno do ânus via receptores muscarínicos em neurônios NANC. Como o transmissor inibitório predominante não-adrenérgico não-colinérgico no esfíncter interno anal foi identificado como óxido nítrico, pareceu que a acetilcolina provocava o relaxamento do esfíncter interno do ânus ao

estimular a síntese e liberação de óxido nítrico. Este mesmo autor também demonstrou que o betanecol, um agonista colinérgico que estimulava relativamente receptores muscarínicos provocava relaxamento do esfíncter interno do ânus, achado este consistente com a observação de Gutierrez e Shoh na qual a injeção de betanecol reduzia a pressão basal anal por estímulos dos receptores muscarínicos inibitórios. A estimulação elétrica geralmente causa relaxamento do esfíncter anal por estimulação deste mesmo nervo entérico inibitório NANC.

O sistema nervoso entérico foi definido por Langley e Anderson ⁴² como a terceira divisão do sistema nervoso autonômico que recebe influência do sistema simpático e parassimpático. Ele se comporta como uma entidade à parte entre o trato gastrointestinal e compreende os plexos submucosos interno e externo⁴³, o plexo mioentérico de Auerbach e o plexo subseroso, todos ganglionares⁴⁴. Existem também plexos aganglionares como o plexo muscular profundo e conexões na submucosa e lâmina própria da mucosa. Langley demonstrou diferença histológica entre neurônios entéricos e neurônios de gânglios autonômicos⁴². Ele também demonstrou que as conexões entre as fibras do sistema nervoso central e dos neurônios entéricos diferem das conexões das fibras do sistema nervoso central e de gânglios periféricos. Especificamente, ele notou grande discrepância entre o pequeno número de fibras nervosas provenientes do intestino e grande número de células nervosas entéricas. Ele ainda ressaltou a existência de vias complexas reflexas do sistema nervoso entérico que funcionam como aferentes e eferentes ou interneuronais. Estes constituem os componentes

nervosos necessários para coordenar atividades oriundas do plexo intramural, como por exemplo o reflexo inibitório reto-anal.

Numerosos neurotransmissores entéricos foram identificados, muitos dos quais liberados pelos mesmos neurônios. A liberação destes transmissores é afetada pela modulação neural pré e pós-sinápticas. A existência de neurônios inibitórios entéricos NANC foi sugerida em 1895 por Langley e Anderson⁴². A musculatura circular do esfíncter interno anal relaxa via nervos inibitórios não-adrenérgicos e não-colinérgicos quando expostos à estimulação elétrica⁴⁵.

Existe pesquisa intensiva sobre a responsabilidade dos transmissores intramurais NANC em induzir o relaxamento do esfíncter interno anal observado na distensão retal. Os transmissores noradrenalina, acetilcolina, prostaglandinas E_2 e F_{2a} , 5-hidroxitriptamina (5-HT) e dopamina tem sido consideradas como mediadores do reflexo inibitório reto-anal⁴¹. Nas duas últimas décadas, tem-se concentrado estudos com adenosina trifosfato (ATP), peptídeo intestinal vasoativo (VIP), e óxido nítrico e nas suas ações mediadoras do reflexo inibitório reto-anal, já que ambos agem juntos mediando co-transmissão inibitória entérica em outras áreas do trato digestivo:

- 1) AdenosinaTrifosfato (ATP) – apesar de ação inibitória em outros segmentos do trato digestivo, não há evidência de sua ação no esfíncter interno anal.

- 2) Peptídeo intestinal vasoativo (VIP) – Neurônios VIP foram localizadas no esfíncter interno anal, e o VIP é encontrado na corrente venosa do reto após estimulação neural^{46,47}. Apesar disto, sua ação antagonista falha ao não inibir completamente o relaxamento do esfíncter interno anal em resposta a baixos níveis de estimulação neural.
- 3) Óxido nítrico – O' Kelly e colaboradores³⁸ apresentaram dados morfológicos sugerindo que na região anorretal a formação de óxido nítrico contém neurônios e este processo tem características apropriadas para funcionar como nervo motor inibitório entre reto e canal anal. Bult et al.⁴⁸ demonstraram liberação de óxido nítrico de nervos NANC. O óxido nítrico, ativa o guanilato ciclase aumentando a produção de guanosina 3'5' monofosfato cíclico (cGMP) e o relaxamento da musculatura lisa anal. O óxido nítrico é importante no reflexo inibitório reto-anal mas outros transmissores também têm sua função e ação.

A estimulação autonômica e entérica são responsáveis por regular a contração da musculatura lisa do esfíncter interno do ânus. A contração do esfíncter interno do ânus é traduzida clinicamente pela elevação do tônus de repouso anal.

A contração muscular é regulada pelas alterações nos níveis de cálcio citoplasmático. A musculatura lisa difere da musculatura estriada pela maneira com que os elementos contráteis são ativados. As principais proteínas contráteis em ambos os tipos musculares são representadas pela

actina e miosina, cujos componentes estruturais são os filamentos que diferem entre si.

Na musculatura lisa, a regulação do cálcio é afetada pelas várias proteínas reguladoras, inclusas aí a miosina, calmodulina, caldesmolina e calponina. A entrada do cálcio nas células ocorre tanto pelas “alterações de gradiente” tanto pelos canais via receptores ou então via inositol trifosfato pelo retículo sarcoplasmático.

O cálcio se liga a calmodulina e ativa a miosina induzindo fosforilação dos canais reguláveis de miosina. A actina é ativada pela caldesmolina, e a miosina fosforilada então atua na actina, e como resultado desta associação é produzida a tensão. A defosfoliração da miosina induz tanto o relaxamento e pode permitir o “estado lático” que é definido como um estado de contração prolongada na musculatura lisa. O mecanismo preciso responsável pela manutenção do tônus muscular não é totalmente explicado.

O relaxamento da musculatura lisa ocorre quando há uma diminuição do cálcio citoplasmático. Este também ocorre por meio de um mecanismo similar ao da contração. Estudos *in vitro* com esfíncter interno anal de porcos (suínos) demonstraram que o tônus e a atividade espontânea são dependentes do cálcio extracelular e pelos fluxos através da membrana plasmática enquanto agonistas induzem contração de acordo com a liberação do cálcio pelo retículo sarcoplasmático³⁷. Ao se entender o mecanismo que mantém o tônus e a contração muscular e sua relação com o cálcio celular, pode-se ajudar no tratamento de anormalidades de contração da musculatura lisa.

2.5 Considerações sobre o tratamento cirúrgico da fissura anal

Na falha do tratamento medicamentoso com persistência dos sintomas, o tratamento cirúrgico deve ser oferecido. A presença da tríade clássica de fissura anal crônica pode, segundo alguns, justificar a indicação para o tratamento cirúrgico⁴⁹.

As opções para o tratamento cirúrgico da fissura anal incluem:

- dilatação anal,
- fissurectomia,
- esfínterectomia, e
- anoplastia.

2.5.1 Dilatação anal

O método de tratamento da fissura anal por meio da dilatação anal digital já era utilizado para o tratamento de outras afecções anorretais e foi introduzido no século XIX⁵⁰. O primeiro relato sobre o uso da dilatação anal para o tratamento da fissura anal foi realizado em 1838⁵¹.

A técnica pode variar significativamente porém envolve mais frequentemente a introdução de quatro dedos do cirurgião no canal anal por cerca de 2-4 minutos. Apesar de levar a uma esfínterectomia não-

controlada por princípio e subsequente lesão difusa dos músculos esfínteres anais, em 1964, Watts et al.⁵¹. As taxas de cura variam entre 40 e 70% e a recidiva pós-operatória varia entre 2,2 e 56,5%^{52,53,54}.

Até recentemente, a ocorrência e magnitude da incontinência anal após dilatação anal era razoavelmente desconhecida ou subestimada. Lindsey et al.²³ relataram incidência de incontinência para gases pós-dilatação entre 18 e 27% em estudo retrospectivo e em estudo prospectivo, essa ocorrência foi estimada entre 0 e 25%. Nielsen et al.⁵⁵ avaliaram a técnica da dilatação anal por ultrassonografia endoanal e identificaram defeitos esfinterianos em 65% dos pacientes submetidos ao método. Os mesmos autores observaram incontinência leve em 12,5% dos casos.

Uma alternativa ao método de dilatação anal digital foi proposta por Renzi et al.⁵⁶. Esses autores avaliaram prospectivamente 33 pacientes submetidos à dilatação por meio de balão pneumático. Obtiveram sucesso em 94% dos pacientes e recidiva de 3%. Contudo, não identificaram defeito esfinteriano importante. Em 2008⁵⁷, os mesmos autores conduziram novo ensaio prospectivo randomizado ao compararem 24 pacientes com fissura anal submetidos a dilatação pneumática com balão a 25 pacientes submetidos a esfinterotomia lateral. Verificaram que a ocorrência de cicatrização da fissura foi similar nos dois grupos. A ultrassonografia endoanal realizada antes e após os tratamentos não identificou lesão esfinteriana nos pacientes submetidos a dilatação com balão e, mais

importante, a ocorrência de incontinência anal após esfincterotomia foi de 16% e foi nula após a dilatação por balão.

A indicação da dilatação anal digital ou instrumental como forma de tratamento da fissura anal nos dias atuais merece revisão. Certamente é difícil estimar o grau de lesão muscular resultante da aplicação do procedimento conforme realizado por diferentes cirurgiões em diferentes lugares do mundo. No entanto, parece razoável admitir que pacientes com indicação de tratamento cirúrgico podem ser submetidos a procedimentos associados a menor risco de incontinência anal pós-operatória como por exemplo, a dilatação pneumática cuja eficácia, recente evidência atestou⁵⁷.

2.5.2 Fissurectomia

A fissurectomia é a ressecção da fissura anal. Em 1833, provavelmente Dupuytren apud Ray⁵⁸ instituiu a realização de incisão da fissura anal para alívio da dor. Posteriormente tentou a realização da fissurectomia. Várias opções técnicas já foram descritas incluindo tesoura⁵⁹ ou diatermia⁶⁰. Alguns autores advogam o fechamento da ferida⁵⁹ enquanto outros preferem a cicatrização por segunda intenção⁶⁰.

Não existem até o momento ensaios prospectivos com o objetivo de avaliar o emprego da fissurectomia isolada no tratamento da fissura anal quer seja isoladamente ou em associação com outros tratamentos.

Este método não é mais utilizado como procedimento único e definitivo pois resulta em maior dor pós-operatória e menor taxa de cura quando comparada a esfínterectomia. Associado aos fatos acima, leva a formação de ferida maior que a inicial e provavelmente a piora da hipertonia esfínteriana ².

2.5.3 Esfínterectomia

A secção cirúrgica parcial do músculo esfínter interno do ânus representa a opção de tratamento cirúrgico mais eficaz no manejo dos pacientes com fissura anal crônica. Coube a Eisenhammer ⁶¹ divulgar a realização da esfínterectomia lateral em 1951. Notaras⁶², em 1969, propôs modificação técnica na realização do procedimento.

A esfínterectomia lateral apresenta elevadas taxas de sucesso para a cura da fissura anal crônica. Leva a taxas de cicatrização que podem atingir 95% ^{63,64,65}.

Há evidência científica razoável acerca da superioridade da esfínterectomia lateral em relação a algumas modalidades de tratamento clínico farmacológico¹². (Tabela 1).

Tabela 1 - Experiências comparando os resultados do tratamento clínico e da esfínterectomia lateral no manejo da fissura anal crônica (ensaios clínicos randomizados)

Autor	N	Regime	Sucesso
Richard et al. ⁶⁶ , 2000	82	38 Esfínterectomia lateral	90%
		44 Gliceril trinitrato 0,25%	30%
Evans et al. ⁶⁷ , 2001	60	27 Esfínterectomia lateral	97%
		33 Gliceril trinitrato 0,2%	61%
Mentes et al. ⁶⁵ , 2003	101	50 Esfínterectomia lateral	98%
		51 Toxina botulínica 20-30 U	74%
Parellada ⁶⁸ , 2004	54	27 Esfínterectomia lateral	96%
		27 Dinitrato isosorbida	67%
Arroyo et al. ⁶⁹ , 2005	80	40 Esfínterectomia lateral	92,5%
		40 Toxina botulínica 25U	45%
Oettle et al. ⁷⁰ , 1997	24	12 Esfínterectomia lateral interna	100%
		12 Gliceriltrinitrato 1,5 mg 3x dia	83%
Zuberi et al. ⁷¹ , 2000	49	Esfínterectomia lateral interna	92%
		Gliceriltrinitrato 0,2%	67%
		Gliceriltrinitrato 10 mg	63%

A ocorrência de distúrbios da continência após a esfínterectomia lateral varia significativa e amplamente entre 0%^{72,73} até 50%^{5,65,74}. Os resultados variáveis podem ser resultados de diferenças na técnica cirúrgica ou no conceito de incontinência e, finalmente, na duração do seguimento. A ocorrência de incontinência fecal após esfínterectomia lateral aberta e

fechada parece não diferir significativamente^{63,75,76}. Há evidências de que a extensão da esfincterotomia até um limite cranial que corresponda ao ápice da fissura leve a maior risco ocorrência de escape fecal⁷⁷.

Ao que parece, a maioria dos pacientes que evolui com distúrbios da continência, os desenvolve dentro das primeiras semanas após a cirurgia. As taxas de recuperação da continência variam significativamente entre os estudos. Conforme observado por Nyam e Pemberton em 1999⁵, a ocorrência de distúrbio da continência cai de 45% na primeira semana de cirurgia para 11,5% após um mês. No entanto, na observação realizada por Rotholtz et al.⁷⁸ em 2005, a ocorrência global de 10,5% de distúrbio da continência após esfincterotomia não se modificou com o seguimento (66,6 meses).

Em 2005, Casillas et al.⁷⁹ conduziram um estudo interessante, uma revisão de pacientes operados por meio de esfincterotomia lateral, e compararam a ocorrência de distúrbios da continência conforme analisado a partir de prontuário médico e de questionários enviados pelo correio aos pacientes. A análise dos prontuários dos pacientes revelou taxa de 2,8% de incontinência para fezes, e de 4,4% de incontinência para gases. O questionário postal mensurou as respectivas taxas como de 28,7% e 31,5%. Conforme dados da avaliação postal, distúrbios persistentes da continência fecal atingiam cerca de um terço dos pacientes. Esse resultado vem corroborar a noção comum de que a incidência da incontinência fecal também é subestimada após tratamento cirúrgico da fissura anal.

Vários autores procuraram identificar fatores de risco para o aparecimento da incontinência anal pós-operatória para os quais há evidência de menor ou maior qualidade disponível na literatura. A subjetividade na determinação da quantidade de músculo esfíncter interno do ânus a ser seccionada pelo cirurgião parece resultar em maior risco de incontinência anal^{33,80}. Em um ensaio prospectivo de pacientes submetidos a esfínterectomia lateral⁸¹, demonstrou-se que as mulheres são mais suscetíveis à ocorrência de lesões esfínterianas do que os homens dada a menor extensão do canal anal e esfíncteres anais femininos⁸⁰. A incontinência anal após esfínterectomia também parece ser mais comum nos pacientes sem hipertonia esfínteriana como nos pacientes idosos e nas mulheres no pós-parto assim como nos pacientes com diagnóstico de diarreia crônica ou síndrome do intestino irritável com predominância de diarreia os quais podem ser mais susceptíveis a episódios de incontinência anal devido à presença mais freqüente de fezes líquidas no interior do reto desses pacientes.

É bastante razoável que a eletromanometria anorretal e a ultrassonografia endoanal sejam oferecidas no pré-operatório de pacientes com risco aumentado de incontinência anal como nas mulheres multíparas e naqueles indivíduos com suspeita ou diagnóstico de lesão esfínteriana³. Apesar do risco de distúrbio persistente da continência anal conforme demonstrado por Casillas et al.⁷⁹, a esfínterectomia lateral oferece a melhor taxa de cicatrização e é bastante superior quando comparada a várias modalidades de tratamento clínico farmacológico que serão discutidas adiante (Tabela1). Associadamente, vem sendo demonstrado de forma consistente que o procedimento leva a melhora na qualidade de vida^{82,83}.

2.5.4 Anoplastia

O emprego de anoplastias para o tratamento cirúrgico da fissura anal foi descrito primeiramente em 1968⁸⁴. Altas taxas de infecção e deiscência do *flap* resultando em altas taxas de insucesso levaram à redução do entusiasmo com a técnica. No entanto, a aquisição de experiência com o método associada ao expediente de mobilizar pele sobreposta a uma boa camada de tecido celular subcutâneo pode melhorar os resultados associados a essa operação especialmente para os pacientes sem hipertonia ou mesmo portadores de lesão esfinteriana pregressa e com fissura anal crônica.

Os pacientes portadores de pressão de repouso normal ou diminuída são candidatos à realização de procedimentos cirúrgicos alternativos onde a secção parcial do músculo esfíncter interno do ânus não esteja incluída. Dentre as diversas formas de anoplastia que podem ser oferecidas para esse seletivo grupo de pacientes, Samson et al.⁸⁵ instituíram a realização de anoplastias V-Y e Nyam et al.⁸⁶ e Singh et al.⁸⁷ propuseram o avanço de retalho mucoso.

2.6 Modalidades de tratamento clínico farmacológico da fissura anal

Há evidência de que o tratamento conservador utilizando a combinação de medidas higienodietéticas (banho de assento e agentes de formação de bolo fecal), uso de analgésicos orais e anestésicos locais

promove a cicatrização da fissura aguda em até 80% dos casos⁸⁸. Já a utilização dessas medidas em fissura crônica leva à cicatrização em somente 40 a 60% dos casos^{25,30}.

Com a não-cicatrização após medidas conservadoras, deve-se então lançar mão de alternativas com o intuito de reduzir a pressão de repouso do esfíncter interno do ânus e melhorar a vascularização no leito da fissura.

Desde o início da última década do século passado³, opções de tratamento farmacológico da fissura anal crônica vem se desenvolvendo. Essas opções envolvem terapia tópica, oral ou por injeção local. A maior vantagem do tratamento clínico farmacológico sobre as opções de tratamento cirúrgico é a possibilidade nula de dano esfínteriano e, por consequência, ausência de dano permanente sobre a continência anal.

Os avanços dos estudos de neurofisiologia e a preocupação cada vez mais freqüente com a origem e tratamento dos distúrbios de continência observados após as esfínterotomias, novos agentes farmacológicos são desenvolvidos e cada vez mais frequentemente utilizados com o intuito de realizar uma “esfínterotomia química” como alternativa clínica inicial antes do tratamento cirúrgico. O desafio da esfínterotomia química é reduzir de forma eficaz e mais duradoura a pressão de repouso do músculo esfíncter interno do ânus.

Dentre as medicações utilizadas podemos citar: nitratos, toxina botulínica, bloqueadores dos canais de cálcio, agonistas muscarínicos, antagonistas adrenérgicos, L-arginina e inibidores da fosfodiesterase.

2.6.1 Nitratos

A propriedade de relaxamento da musculatura lisa produzida por nitratos vem sendo usada empiricamente no tratamento da angina e hipertensão há mais de um século. Os nitratos são substâncias doadoras (pró-drogas) de óxido nítrico, que por sua vez são neurotransmissores responsáveis pelo relaxamento do esfíncter interno do ânus³⁶. O gliceriltrinitrato (nitroglicerina) e o dinitrato de isosorbida são os compostos mais utilizados em estudos clínicos.

Lund e Scholefield em 1996²⁶ demonstraram que ocorre liberação de óxido nítrico como resposta a estímulos não-adrenérgicos ou de neurônios não-colinérgicos do esfíncter interno do ânus. A utilização tópica do nitrato resulta em diminuição das pressões anais de repouso e melhora da microcirculação na anoderme, demonstrada por laser dopplerfluxometria^{89,90}.

A evidência científica acerca do uso de nitratos para o tratamento da fissura anal é razoável e envolve ensaios clínicos randomizados com placebo e com outros mediadores farmacológicos do relaxamento do esfíncter anal¹². Como resultado, nitratos tópicos tornaram-se a primeira linha de tratamento da fissura anal crônica em muitos países e lugares. Inicialmente, a concentração de 0,2% era utilizada e tornou-se a concentração padrão na prática clínica. Há algumas dificuldades quando se contemplam os resultados dos diversos ensaios clínicos disponíveis. Dentre as razões para dificuldade na comparação dos resultados ressaltam-se a

difficuldade na determinação da quantidade aplicada, do local da aplicação e sobretudo sobre a real composição do creme, pomada ou gel contendo o princípio ativo que são obtidos em farmácias de manipulação⁹¹.

Habr-Gama et al.⁹² utilizaram o gliceril trinitrato 0,2% em 75 pacientes dos quais 22,6% possuíam fissura anal crônica e observaram cicatrização em 58,8% da casuística. Destes pacientes houve recidiva em 32% do pacientes e cefaléia em 28%.

Schouten et al.⁹³ empregaram o dinitrato de isosorbida em 34 pacientes com taxa de cicatrização de 88,2% e recidiva em 7% dos casos.

Na tabela 2 estão resumidos ensaios clínicos randomizados comparando nitratos a outros métodos de tratamento tópico. Ao se comparar o uso de nitratos e lidocaína, a taxa de cicatrização se mostrou maior com o uso do nitrato⁹⁴. O sucesso do tratamento também se tornou bem diferente ao se comparar nitrato com placebo variando de 36 a 70% no grupo que empregou nitrato e entre 8 e 52% no grupo placebo^{89,95,96,97,98}. Em pelo menos um estudo, a nitroglicerina se mostrou superior ao uso da nifedipina⁹⁹ e inferior ao uso da toxina botulínica¹⁰⁰. Em relação ao tratamento com bloqueadores de canais de cálcio que serão revistos adiante, há evidência de que a eficácia pode ser similar¹⁰¹ porém os nitratos apresentam ocorrência mais freqüente de efeitos adversos representados principalmente por cefaléia e hipotensão postural³.

Tabela 2 - Ensaios clínicos randomizados com nitratos tópicos ou transdérmicos para o tratamento da fissura anal

Autor	N	Tratamento	Sucesso	Recidiva	Cefaléia
Bacher et al. ⁹⁴ , 1997	35	Glicerilnitrato 0,2% Lidocaína 2%	80% 40%		20% 0%
Lund e Scholefield ⁸⁹ , 1997	80	Glicerilnitrato 0,2% Placebo	68% 8%	8% 0%	57% 17%
Keneddy et al. ⁹⁵ , 1999	43	Glicerilnitrato 0,2% Placebo	46% 16%		29% 21%
Altomare et al. ⁹⁶ , 2000	119	Glicerilnitrato 0,2% Placebo	49% 52%	19%	34% 8%
Carapeti et al. ⁹⁷ , 1999	70	Glicerilnitrato 0,2 a 0,6% Placebo	67% 32%	25% 43%	72% 27%
Bailey et al. ¹⁰² , 2002	304	Glicerilnitrato 0,1 a 0,4% Placebo	50% 50%		3%
Scholefield et al. ¹⁰³ , 2003	200	Glicerilnitrato 0,1 a 0,4% Placebo	36-57% 24%		32% 13%
Werre et al. ⁹⁸ , 2001	37	Dinitrato de isosorbida 1% Placebo	85% 35%	12% 33%	45% 18%
Zuberi et al. ⁷¹ , 2000	37	Glicerilnitrato 0,2% Nitroglicerina Patch 10mg	67% 63%		72% 63%
Ezri et al. ⁹⁹ , 2003	52	Glicerilnitrato 0,2% Nifedipina 0,2%	58% 89%		
Brisinda et al. ¹⁰⁰ , 1999	50	Glicerilnitrato 0,2% Toxina botulínica 20 UI	60% 96%	0% 0%	20% 0%
Kocher et al. ¹⁰⁴ , 2002	60	Glicerilnitrato 0,2% Diltiazem 2%	86% 77%	7% 0%	59% 26%
Bielechi et al. ¹⁰⁵ , 2003	43	Glicerilnitrato 0,2% Diltiazem 2%	86% 90%	14% 14%	33% 0%

A mais recente revisão sistemática com metanálise sobre o tratamento não-cirúrgico da fissura anal foi publicada pela Colaboração Cochrane em 2006¹⁰¹. Foram analisadas 48 comparações entre diferentes agentes terapêuticos levadas a cabo em 53 ensaios clínicos randomizados. O gliceriltrinitrato (nitroglicerina) revelou-se significativamente (ainda que de forma marginal (48% vs. 37%; $p < 0,004$) melhor do que o placebo para a cicatrização de fissuras anais.

2.6.2 Toxina Botulínica

Neurotoxinas são metaloproteinases que penetram nos nervos periféricos e levam a comprometimento da função de proteínas relacionadas ao aparato de neuro-exocitose. Isso resulta na inibição da neurotransmissão e relaxamento muscular¹⁰⁶. Jost e Shimring¹⁰⁷ foram os primeiros autores a relatar o uso da toxina botulínica para tratamento da fissura anal em 1994.

A toxina botulínica, um tipo de neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, age bloqueando a terminação nervosa pré-sináptica na junção neuromuscular, causando uma denervação temporária do esfíncter anal que dura aproximadamente três meses^{108,109}. Acredita-se que seu mecanismo de ação seja o bloqueio da transmissão neuromuscular de noradrenalina, como resultado levando a bloqueio simpático e levando ao

relaxamento do esfíncter interno do ânus¹¹⁰. O bloqueio resulta em melhora do espasmo esfínteriano que em alguns casos é suficiente para permitir a cicatrização da fissura anal.

A toxina botulínica foi inicialmente investigada no tratamento da fissura anal em 1993 seguindo seu sucesso no tratamento de distúrbios associados a hipertonia de músculos esqueléticos¹¹¹. No entanto, um ensaio clínico randomizado não seria realizado até 1998¹¹².

O emprego da toxina botulínica requer injeção no esfíncter anal, e muito se discute sobre a dose ideal e o sítio exato da injeção. Maria et al.¹¹² sugerem dose de 15 a 20 unidades, Minguez et al.¹⁰⁹ empregaram doses entre 10, 15 e 21 unidades e Trzcinski¹¹³ empregaram doses de 50 unidades. As injeções têm sido realizadas em um único ponto ou em mais de uma localização. A necessidade de reinjeção nos casos de persistência (ou após tratamento cirúrgico) é descrita por Jost¹⁰⁸, além de outros autores em 5-16% casos^{103,114}.

Na tabela 3, são apresentados resultados da efetividade do tratamento com a toxina botulínica em comparação com outras terapias.

Tabela 3 - Resultados de ensaios clínicos empregando a toxina botulínica para o tratamento da fissura anal

Autor	N	Tratamento	Cicatrização
Maria et al. ¹¹² , 1998	46	Toxina botulínica 20U	73% (100%)
		Placebo	13%
Brisinda et al. ¹⁰⁰ , 1999	50	Toxina botulínica 20U /	96%
		Glicenilnitrato 0,2% tópico	60%
Maria et al. ¹¹⁵ , 2000	50	Toxina botulínica 20U ant	60% (80%)
		Toxina botulínica 20U post	80% (100%)
Lysy et al. ¹¹⁶ , 1998	30	Toxina botulínica 20U ant	73%
		Toxina botulínica 20U 2,5mg dinitrato de isosorbida	66%
Brisinda et al. ¹¹⁷ , 2002	150	Toxina botulínica 20U	89% (100%)
		Toxina botulínica 30U	96% (100%)
Colak et al. ¹¹⁸ , 2002	62	Toxina botulínica 50U ant	71%
		Lidocaína tópica	22%
Arroyo et al. ⁶⁹ , 2005	80	Toxina botulínica 20U	45%
		Esfincterotomia	92,5%
Mentes et al. ⁶⁵ , 2003	111	Toxina botulínica 0,3U/Kg	74% (87%)
		Esfincterotomia lateral interna	96%
Siproudhis et al. ¹¹⁹ , 2003	44	Toxina botulínica 100U	23%
		Placebo	50%

ant = injeção no esfíncter anal em posição anterior

post = injeção no esfíncter anal em posição posterior

As complicações associadas ao tratamento com a toxina botulínica são prolapso hemorroidário ou infecção subcutânea, hematoma anal, trombose perianal e incontinência leve transitória. Outro aspecto importante do tratamento com toxina botulínica envolve conhecer a eficácia a longo prazo do tratamento. Uma recente revisão de pacientes tratados revelou

resultados razoáveis a médio prazo com mais de 75% dos pacientes tratados livres de sintomas seis meses após a injeção¹⁰⁸. No entanto, o seguimento a longo prazo desses pacientes revelou recidiva em 55% dos casos após 3 anos e em 41,5% dos casos após 42 meses⁶⁹. Há pelo menos dois casos conhecidos de incontinência anal prolongada após injeção de toxina botulínica para o tratamento da fissura anal^{120,121}.

2.6.3 Bloqueadores de canais de cálcio

Os bloqueadores de canais de cálcio causam relaxamento de músculo liso por uma via diferente da dos nitratos. Eles impedem o fluxo de cálcio para o interior da célula muscular lisa impedindo a contração muscular. Embora exista algum envolvimento das correntes de sódio, a despolarização das células do músculo liso vascular é basicamente dependente do influxo dos íons de cálcio¹²².

Existem pelo menos três mecanismos distintos responsáveis pela contração das células do músculo liso vascular. Primeiro, os canais de cálcio sensíveis à voltagem abrem-se em resposta à despolarização da membrana, e o cálcio extracelular diminui seu gradiente eletroquímico para a célula. Após o fechamento dos canais de cálcio, é necessário em período limitado de tempo antes que os canais possam abrir-se mais uma vez em resposta a um estímulo. Segundo, as contrações induzidas por agonistas que ocorrem sem despolarização da membrana resultam da hidrólise do fosfato inositol

da membrana, com a formação de trifosfato de inositol, que atuam como um segundo mensageiro para liberar cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático¹²³. Esta liberação de cálcio intracelular mediada por receptor deflagra o influxo de cálcio extracelular. Terceiro, os canais de cálcio operados pelo receptor permitem a entrada de cálcio extracelular em resposta à ocupação do receptor.

Um aumento no cálcio citossólico provoca aumento da ligação de cálcio à proteína calmodulina. Por sua vez, o complexo calmodulina-cálcio ativa a cinase da cadeia leve da miosina, com conseqüente fosforilação da cadeia leve da miosina. Esta fosforilação promove interação entre actina e miosina e contração do músculo liso. Os bloqueadores de canal de cálcio inibem os canais de cálcio dependentes da voltagem do músculo liso vascular em concentrações significativamente mais baixas que as necessárias para interferir com a liberação de cálcio intracelular, ou para bloquear os canais de cálcio operados por receptor. Todos os bloqueadores dos canais de cálcio relaxam o músculo liso arterial, mas exercem pouco efeito na maioria dos leitos venosos, portanto não afetam significativamente a pré-carga cardíaca.

Os efeitos de bloqueadores de canais de cálcio foram estudados in vitro pela primeira vez em 1996¹²⁴. Após o sucesso do emprego de nitratos na prática clínica, ensaios clínicos empregando bloqueadores de canais de cálcio tópicos foram conduzidos empregando diidropiridinas (nifedipina) e benzotiazepinas (diltiazem).

2.6.3.1 Diltiazem

Os bloqueadores dos canais de cálcio como diltiazem e nifedipina costumam inibir o tônus vascular da musculatura lisa e, assim como os nitratos, são comumente utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica e angina cardíaca. Ambas as drogas possuem relativamente poucos efeitos colaterais e recentemente identificou-se seu efeito em diminuir as pressões anais de repouso do esfíncter interno anal com sua utilização tanto oral como tópica^{15,37,99}. Esse grupo farmacológico se tornou, então, uma potente alternativa ao gliceriltrinitrato para o tratamento da fissura anal crônica.

É importante salientar que o tempo de ação ou duração de ação da droga utilizada vai determinar o período de tempo no qual a perfusão vascular anal deve ter um incremento. Em relação ao diltiazem gel, Carapeti et al.¹⁵ identificaram um tempo de cinco horas de redução das pressões de repouso do esfíncter interno anal em voluntários sadios¹⁵ demonstrando ser um período superior a outras drogas, incluindo gliceriltrinitrato.

O diltiazem age sistemicamente e se poderia esperar que ele afetasse a pressão diastólica, a frequência cardíaca e posteriormente a pressão sistólica do paciente. No entanto Jonas et al.¹²⁵ observaram uma queda nestes parâmetros clínicos e os associou a ansiedade dos pacientes que usaram a droga, já que o mesmo grupo¹²⁶ em 2001 não identificou previamente efeito sobre o sistema cardiovascular dos indivíduos estudados.

A concentração a 2% utilizada neste e em outros estudos se deu pela capacidade de reduzir as pressões de repouso anal sem causar efeito adverso significativo¹⁵.

Os bloqueadores dos canais de cálcio reduzem a contratilidade tanto dos miócitos cardíacos quanto da musculatura lisa ao inibir o fluxo do cálcio extracelular para dentro da célula¹²⁷. Conseqüentemente, drogas como a nifedipina e o diltiazem foram utilizados para o tratamento de distúrbios da motilidade esofagiana com vários graus de sucesso. Coccia et al.¹²⁸ em 1991 utilizaram o diltiazem no tratamento da acalasia esofagiana.

A maior vantagem terapêutica dos bloqueadores dos canais de cálcio é sua tolerância com a utilização tópica. Os principais efeitos colaterais conhecidos consistem em hiperemia local que ocorre em 2% a 10% dos casos^{104,129,130}. A cefaléia ocorre em menor incidência ao ser comparada como gliceriltrinitrato em 5 a 26% dos casos^{104,105}. Apesar de seus efeitos promissores, ainda não existe uma formulação comercial e é necessária a manipulação em farmácia.

Moreira et al.¹³¹ utilizaram o diltiazem em 42 pacientes portadores de fissura anal crônica e obtiveram índice de cicatrização de 60%. Dezesete pacientes obtiveram insucesso com a utilização do tratamento e foram submetidos à procedimento cirúrgico. Ao final do tratamento, 48% dos pacientes estavam assintomáticos.

Knight et al.¹²⁹ utilizaram prospectivamente o gel de diltiazem em 71 pacientes (64 com seguimento completo) com fissura anal crônica. Destes,

47 pacientes (73%) obtiveram sucesso com o tratamento. Dos 17 pacientes para os quais houve falha da técnica medicamentosa, oito foram submetidos a novo curso da medicação com sucesso. Dos sete pacientes com recidiva após re-tratamento, três foram novamente tratados com diltiazem com sucesso. No total, 59 de 66 pacientes foram tratados com sucesso pelo diltiazem após nove semanas de tratamento em média.

Jonas et al.¹²⁵ utilizaram o diltiazem tópico no tratamento de pacientes consecutivos e que haviam obtido insucesso em tratamento prévio com gliceriltrinitrato. Os autores avaliaram 39 pacientes (27 que completaram o tratamento com o gliceriltrinitrato e 12 que não haviam completado o tratamento). Obtiveram cura em 44% (12 pacientes) dos casos no grupo que completou o tratamento com gliceriltrinitrato e 58% (sete pacientes) de cura no grupo que não completou tratamento com gliceriltrinitrato.

Kocher et al.¹⁰⁴ randomizaram 60 pacientes para avaliação de efeitos adversos envolvendo diltiazem e gliceriltrinitrato. De 29 pacientes, 26 completaram o tratamento com gliceriltrinitrato e de 31 pacientes submetidos ao tratamento com diltiazem, 22 completaram o tratamento. Não ocorreu diferença significativa em relação a cura da fissura ou melhora de sintomatologia em ambos os grupos.

Bloqueadores de canais de cálcio exibem um perfil de segurança melhor quando comparados aos nitratos. Jonas et al.¹²⁵ submeteram 39 pacientes ao tratamento com diltiazem e observaram efeitos adversos em quatro (10%) pacientes: três apresentaram dermatite perianal e um

apresentou cefaléia. Para 67 pacientes tratados com diltiazem por Knight et al.¹²⁹ e que completaram seguimento, apenas cinco apresentaram efeitos adversos. Quatro apresentaram dermatite perianal e um apresentou cefaléia.

Kocher et al.¹⁰⁴ também estudaram a ocorrência de efeitos adversos com o uso do diltiazem em 31 pacientes. Treze pacientes apresentaram efeitos adversos. Oito tiveram cefaléia, três cursaram com prurido anal, três apresentaram distúrbios gastrointestinais (dor abdominal, náusea, vômito ou diarreia) e três apresentaram outros efeitos adversos não especificados. Ao compararem o diltiazem com o gliceriltrinitrato, Kocher et al.¹⁰⁴ observaram que a utilização do diltiazem proporcionou menor incidência de efeitos adversos (13 vs. 21 pacientes).

2.6.4 Agonistas muscarínicos

A acetilcolina é o neurotransmissor endógeno das sinapses e junções neuroefetoras colinérgicas dos sistemas nervoso central e periférico. As ações deste transmissor são efetivadas pelos receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos, que transmitem os sinais por mecanismos diferentes. Os receptores muscarínicos são encontrados principalmente nas células efetoras autonômicas inervadas pelos nervos parassimpáticos pós-ganglionares. O termo parassimpatomimético refere-se aos efeitos dos agonistas nestes locais. Os receptores muscarínicos também estão presentes no cérebro, nos gânglios nervosos e em algumas células, como as

dos vasos sanguíneos que recebem pouco ou nenhuma inervação colinérgica. Os agonistas colinérgicos simulam os efeitos da acetilcolina nestes locais¹³².

Os agonistas dos receptores colinérgicos muscarínicos podem ser divididos em dois grupos:

- 1 - acetilcolina e vários ésteres sintéticos da colina (dentre eles a metacolina, o carbacol e o betanecol) e
 - 2 - alcalóides colinomiméticos de ocorrência natural (principalmente pilocarpina, muscarina e arecolina) e seus congêneres sintéticos.
- Além destes os agentes anticolinesterásicos e estimulantes ganglionares apresentam também ações parassimpaticomiméticas.

A acetilcolina é um neurotransmissor do sistema nervoso autônomo; e possui duas ações, que foram designadas como nicotínica e muscarínica. Os receptores nicotínicos são canais iônicos controlados por ligantes e sua ativação causa um aumento rápido à permeabilidade celular ao sódio e ao cálcio, despolarização e excitação. Já os receptores muscarínicos pertencem a classe dos receptores acoplados a proteína G, e suas funções são mediadas pela interação com estas proteínas. As respostas dos agonistas muscarínicos são mais lentas, podendo ser excitatórias ou inibitórias e não estão necessariamente relacionadas às alterações da permeabilidade iônica.

Cinco receptores colinérgicos muscarínicos foram identificados por clonagem molecular, apresentando localizações anatômicas e especificidades químicas diversas, além de atuarem através de dois sistemas de sinalização de segundos mensageiros. São designados como M_1 , M_2 , M_3 , M_4 e M_5 , de acordo com sua especificidade farmacológica. Os receptores M_1 são encontrados nos gânglios e em glândulas secretoras; os receptores M_2 predominam no miocárdio e estão presentes também no músculo liso; os receptores M_3 e M_4 estão localizados no músculo liso e em glândulas secretoras. Todos os cinco subtipos são encontrados no sistema nervoso central. As funções básicas dos receptores são mediadas pelas interações com os membros da família da proteína G e por conseguinte, pelas alterações induzidas por esta proteína nas funções das diversas moléculas efetoras ligadas à membrana. Os subtipos M_1 , M_3 e M_5 ativam uma proteína G (conhecida como $G_q/11$), que é responsável pela estimulação da atividade de fosfolipase C. O resultado imediato é a hidrólise dos polifosfatos de fosfatidilinositol (que são componentes da membrana plasmática) para formar polifosfatos de inositol. Alguns dos isômeros do fosfato de inositol (principalmente inositol-1,4,5-trifosfato) causam a liberação do Ca^{+2} intracelular das reservas do retículo endoplasmático. Assim, esses receptores provocam fenômenos dependentes de cálcio, como contração do músculo liso e secreção. O segundo produto da reação de fosfolipase C (diacilglicerol) ativa a proteína cinase C (junto com o cálcio). Esse mecanismo desempenha uma função importante na modulação da função e nas fases subseqüentes da resposta funcional ^{133,134}

Uma segunda via para mediação das respostas aos agonistas muscarínicos é estimulada pela ativação dos receptores M_2 e M_4 . Estes receptores interagem com um grupo diferente de proteínas G (em especial as conhecidas como G_i e G_o), com inibição subsequente de adenil ciclase, ativação dos canais de K^+ operados pelo receptor (no coração, por exemplo) e supressão da atividade dos canais de Ca^{+2} controlados pela voltagem em certos tipos de celulares. As conseqüências funcionais desses efeitos estão mais claras no miocárdio, onde a inibição da adenilciclase e ativação das condutâncias do K^+ podem explicar os efeitos inotrópicos negativos da ACH (acetilcolina).

Outros eventos celulares, como liberação do ácido aracdônico e ativação da guanil-ciclase, também podem resultar da ativação dos receptores muscarínicos; caracteristicamente, estas respostas são secundárias à produção de outros mediadores.

2.6.4.1 Betanecol

O betanecol é um éster carbamílico não substituído, totalmente resistente à hidrólise pela acetilcolinesterase (ACHE) ou colinesterase inespecífica, sendo assim sua meia-vida é longa podendo ser distribuída pelas áreas com pouca circulação sanguínea. A dilatação dos vasos sangüíneos pelos ésteres da colina é devida à presença dos receptores muscarínicos, principalmente do subtipo M_3 , apesar da falta de inervação colinérgica aparente na maioria dos vasos sangüíneos¹⁴. Os receptores

muscarínicos responsáveis pelo relaxamento estão localizados nas células endoteliais dos vasos; quando estes receptores são estimulados, as células endoteliais liberam o fator relaxante derivado do endotélio, ou óxido nítrico, que se difunde para as células musculares lisas adjacentes e produz seu relaxamento ^{135,136}. A vasodilatação também pode ser produzida secundariamente pela ACH (acetilcolina), que inibe a liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas adrenérgicas. Se o endotélio estiver lesado, a ACH, pode estimular receptores das células musculares lisas dos vasos sangüíneos e causar vasoconstrição.

Os ésteres da colina são ainda capazes de produzir aumento do tônus, amplitude de contração e atividade peristáltica no sistema gastrointestinal, sem estimular a atividade secretora neste trato. O aumento da motilidade, pode, no entanto ser acompanhada de náusea, eructações, vômitos, cólicas intestinais e defecação. O betanecol , pode ainda, seletivamente no trato urinário aumentar a peristalse ureteral, contrair o músculo detrusor da bexiga, aumentar a pressão miccional voluntária máxima e reduzir a capacidade vesical. Além disso, o trígono e o esfíncter externo são relaxados. Nos animais com lesão experimental da musculatura vertebral ou raízes sacras, pode possibilitar o esvaziamento satisfatório da bexiga neurogênica.

No trato gastrointestinal, os efeitos da acetilcolina são mediados por receptores nicotínicos e muscarínicos M_1 que estão predominantemente localizados no plexo mientérico e receptores muscarínicos M_2 e M_3 na musculatura lisa gastrointestinal ¹³⁷

O betanecol é um agonista muscarínico dos receptores M_2 e M_3 ¹³⁷. Ele tem sido usado menos frequentemente para aumentar a contratilidade gastrointestinal, apesar dos efeitos cardíacos, nicotínicos e sua duração de ação prolongada após administração subcutânea¹³⁸. Cólicas abdominais e diarreia são efeitos adversos freqüentes do betanecol. No trato gastrointestinal identificou-se um aumento na atividade gástrica antral¹³⁹ com o uso do betanecol.

O betanecol pode ser útil em alguns casos de distensão abdominal pós-operatória e atonia e retenção gástricas ou gastroparesia. Em alguns pacientes com íleo adinâmico secundário e estados tóxicos ele também pode ser utilizado. Thanik et al.¹⁴⁰ demonstraram com eficácia do uso do betanecol no tratamento do refluxo esofágico.

Com o objetivo de investigar comparativamente o efeito do betanecol sobre as pressões de repouso do esfíncter anal, Carapeti et al.¹⁵ realizaram um estudo envolvendo voluntários sem afecções anais. Dentro desse estudo, medidas das pressões de repouso anais, do pulso e do fluxo sanguíneo para o canal empregando laserdopplerfluxometria foram realizadas após três tipos de tratamento, cada um deles envolvendo dez voluntários sadios: após terapia oral com diltiazem, após terapia tópica com diltiazem em várias concentrações, e após terapia tópica com betanecol em várias concentrações. Para os subgrupos de tratamento tópico, a obtenção de variáveis era feita de forma seriada após a administração do gel. Diltiazem e betanecol tópicos na forma de gel levam a redução dose-

dependente das pressões anais. O betanecol levou a redução de 24% nas pressões anais de repouso com duração de três a cinco horas. Para o betanecol, o máximo efeito foi observado com a concentração de 0,1%. Não pôde ser mensurada alterações no fluxo sanguíneo na anoderme após os tratamentos. Após esse estudo piloto, os autores concluíram pela significativa redução das pressões anais de repouso por período prolongado após tratamento tópico com diltiazem e com betanecol.

Em novo estudo delineado para o estudo do emprego do gel de betanecol tópico 0,1%, Carapeti et al.¹⁶ submeteram 15 pacientes com fissura anal crônica a tratamento com diltiazem 2% tópico em uma fase do estudo; em outra fase submeteram outros 15 pacientes a tratamento com betanecol 0,1% tópico. Os pacientes em ambos os grupos foram tratados com aplicações diárias (três vezes ao dia) e por oito semanas. Todos os pacientes eram submetidos a eletromanometria anorretal e laserdopplerfluxometria antes do início do tratamento e a cada duas semanas de tratamento. Após oito semanas de tratamento, 11 pacientes no grupo tratado com diltiazem e 10 pacientes no grupo tratado com betanecol encontravam-se assintomáticos. Com relação à cicatrização da fissura, esta ocorreu em 10 pacientes no grupo tratado com diltiazem e em nove pacientes no grupo tratado com betanecol. Não ocorreram efeitos colaterais em nenhum dos grupos. Concluíram esses autores pela necessidade de avaliação do betanecol em ensaios controlados.

2.6.5 Antagonistas adrenérgicos

Bloqueadores de receptores adrenérgicos alfa-1 são utilizados para o tratamento da hipertensão arterial e também para o alívio da obstrução urinária secundária a hipertrofia prostática. São relaxantes da musculatura lisa e se mostraram eficazes na redução do tônus de repouso do canal anal em marsupiais¹⁴¹.

Pitt et al.¹⁴² observaram significativa redução no tônus de repouso anal de 35,8% em pacientes com fissura anal, e de 39,9% em pacientes controles uma hora após a administração oral de indoramin, um antagonista de receptores adrenérgicos alfa-1. Em um ensaio clínico randomizado e duplo cego subsequente¹⁴³, não se pôde, no entanto, observar diferenças entre indoramin e placebo na cicatrização de fissuras anais, a despeito de significativa redução no tônus de repouso submetido a tratamento com indoramin. Esse estudo foi interrompido devido aos maus resultados e também devido à elevada ocorrência de efeitos colaterais no grupo de estudo. Atualmente, não se pode recomendar o manejo de pacientes com fissura anal empregando bloqueadores de receptores adrenérgicos alfa-1.

2.6.6 L-arginina

Em 1996 Hechtman e Barlow¹⁴⁴ relataram uma redução significativa do tônus do esfíncter interno anal em ratos com a utilização da L-arginina em

forma tópica na aplicação dos mesmos. A L-arginina aumentaria a produção do óxido nítrico neurogênico.

Acheson et al.¹⁴⁵ em estudo in vitro concluíram que a habilidade da L-arginina para reduzir o tônus miogênico independia do óxido nítrico.

Prins et al.¹⁴⁶ estudaram in vitro a utilização de L-arginina via oral em voluntários sadios e demonstraram aumento plasmático da arginina, sem contudo haver alterações em pressões de repouso anal ou fluxo sanguíneo na anoderma.

Gosselink et al.¹⁴⁷ relataram estudo fase II em 15 pacientes com utilização da L-arginina tópica (12 pacientes haviam usado dinitrato de isossorbida insatisfatoriamente). Previamente os autores, apresentaram taxas de cicatrização com a L-arginina que variaram de 23% (em 12 semanas de tratamento) a 62% (em 18 semanas de tratamento). Os autores concluíram que a L-arginina promoveu a cicatrização da fissura anal crônica sem efeito colateral, resultando em aumento do fluxo sanguíneo da anoderme e apresentando efetividade, mesmo em pacientes que previamente não responderam ao tratamento com a isossorbida.

2.6.7 Inibidores da fosfodiesterase

Inibidores da fosfodiesterase vêm sendo utilizados de forma crescente como agentes relaxantes de músculo liso. Induzem relaxamento da musculatura lisa vascular por meio da inibição da quebra do GMP

(guanosina mono fosfato) cíclico intracelular. O emprego do sildenafil no manejo de pacientes com disfunção erétil é conhecido¹⁴⁸.

Torradadella et al.¹⁴⁹ avaliaram o efeito da aplicação tópica de sildenafil 10% sobre o tônus esfíncteriano anal em pacientes com fissura anal crônica. Após três minutos o tônus anal desses pacientes foi reduzido em média 18% confirmando estudos in vitro¹⁵⁰. Trata-se de tópico que merece investigação futura.

3. Métodos

3.1 Casuística

O projeto foi executado no Instituto de Coloproctologia e Cirurgia do Aparelho Digestivo Profa. Angelita Habr-Gama e Prof. Joaquim Gama Rodrigues após aprovação pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP e pela CAPPESQ (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP).

O presente estudo tem delineamento retrospectivo e uni-institucional, envolvendo pacientes com diagnóstico de fissura anal crônica e submetidos a tratamento clínico inicial com betanecol ou diltiazem tópicos.

Os critérios de inclusão foram:

- pacientes com diagnóstico clínico de fissura anal crônica, e
- terem sido submetidos a tratamento farmacológico com diltiazem ou betanecol tópicos.

A fissura anal crônica foi definida como lesão longitudinal do canal anal distal com duração superior a seis semanas ou com presença de um ou mais sinais indicativos de cronicidade. Os sinais indicativos de cronicidade considerados foram: exposição das fibras musculares do músculo do

esfíncter anal interno, endurecimento das bordas da fissura, presença de plicoma sentinela e presença de papila anal hipertrófica.

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- suspeita ou diagnóstico de fissura anal aguda;
- diagnóstico de doença inflamatória intestinal;
- pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos prévios em canal anal ou intestino delgado ou grosso;
- história de radioterapia pélvica;
- diagnóstico de doença sexualmente transmissível de localização anal; e
- impossibilidade de extrair as variáveis identificadas no protocolo de estudo

Entre janeiro de 2001 e abril de 2005 foram avaliados os prontuários médicos relativos a 332 pacientes com diagnóstico de fissura anal crônica. Dos 332 pacientes cujos prontuários médicos foram revisitados, foram excluídos do presente estudo:

- 150 pacientes com suspeita ou diagnóstico clínico de fissura anal aguda (sendo que destes, 34 pacientes encontravam-se em pós-operatório recente de cirurgia orificial);
- 44 pacientes com história de operação anal pregressa;
- 36 pacientes com afecções anais associadas;
- 42 pacientes cujos dados relativos ao tratamento ou seguimento estavam incompletos ou duvidosos.

Foram incluídos no presente estudo 60 pacientes com diagnóstico clínico de fissura anal. Destes, 30 foram submetidos ao tratamento com betanecol e 30, ao tratamento com diltiazem.

3.2 Método

Através de pesquisa em prontuários médicos realizada pela autora no Instituto de Coloproctologia e Cirurgia do Aparelho Digestivo Profa. Angelita Habr-Gama e Prof. Joaquim Gama Rodrigues, foram identificados 30 pacientes submetidos ao tratamento medicamentoso da fissura anal crônica com emprego do gel com cloridrato de diltiazem 2% (grupo D) e 30 pacientes submetidos ao tratamento com gel contendo cloreto de betanecol 0,1% (grupo B).

O diagnóstico de fissura anal crônica, a indicação da modalidade de tratamento, o acompanhamento do tratamento dos pacientes selecionados bem como a indicação para tratamento cirúrgico foram conduzido pelos médicos assistentes do Instituto.

Uma vez indicado o tratamento clínico da fissura anal crônica, este tinha duração de oito semanas para os grupos D e B. Todos os pacientes eram orientados para realizar a aplicação tópica do gel contendo o princípio ativo após higiene local e na frequência de duas vezes ao dia. Os pacientes eram entrevistados após uma e oito semanas do início do tratamento. A

duração do seguimento foi variável e não representou critério de exclusão exceto se a perda do seguimento tivesse ocorrido durante o tratamento inicial.

Os princípios ativos empregados no presente estudo eram fornecidos ao paciente no momento da indicação do tratamento clínico pelo médico assistente. Os princípios ativos foram obtidos em farmácias de manipulação em São Paulo (SP).

Não foi obtido consentimento informado dos pacientes para o presente estudo devido ao seu caráter retrospectivo.

Sucesso do tratamento no presente estudo foi definido como a ausência de sintomas ao final do tratamento com ou sem a cicatrização da fissura anal.

A recidiva foi definida no presente estudo como a presença de sintomas após ter sido diagnosticado sucesso do tratamento.

Para cada paciente, foram obtidas as seguintes variáveis:

- sexo;
- idade;
- duração dos sintomas (meses);
- localização da fissura (anterior, posterior, lateral ou associação);
- presença ou ausência de sintomas após sete dias de tratamento clínico;

- presença ou ausência de cicatrização da fissura ao término do tratamento (após dois meses);
- sucesso ao final do tratamento;
- ocorrência de recidiva e intervalo de tempo entre o final do tratamento e o diagnóstico de recidiva;
- necessidade de tratamento cirúrgico;
- ocorrência de complicações do tratamento cirúrgico e abandono do tratamento.

3.3 Análise estatística

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvio-padrão e medianas. Para as variáveis qualitativas calculou-se frequências absolutas e relativas.

Para análise da hipótese de igualdade entre a média dos dois grupos utilizou-se o teste t de Student ¹⁵¹. Quando a suposição de normalidade foi rejeitada utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney ¹⁵¹.

Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação as proporções foi utilizado o teste qui-quadrado ¹⁵¹ ou o teste exato de Fisher ¹⁵¹ (quando ocorreram frequências esperadas abaixo de 5).

O nível de significância (p) utilizado para os testes foi de 5%.

4. Resultados

Com relação ao sexo, no grupo D haviam 13 (43,3%) pacientes do sexo masculino e no grupo B, 11 (36,7%) – Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes conforme o sexo e o grupo de estudo

Sexo	Diltiazem – N%	Betanecol – N%
Masculino	13 (43,3%)	11 (36,7%)
Feminino	17 (56,7%)	19 (63,3%)
<i>p=0.598*</i>		
Total	30 (100%)	30 (100%)

* teste do qui-quadrado

Com relação à idade, a mediana no grupo D foi de 36 (19-76) anos e no grupo B foi de 39 (20-75) anos (Tabela 5).

Tabela 5 - Média (intervalo) e mediana de idade dos pacientes conforme o grupo de estudo

	Diltiazem	Betanecol
Média ± dp	39 ± 15	40 ± 15
(intervalo)	(19 – 76)	(20 – 75)
Mediana	36	39

*p=0,937**

* teste t de Student

No que se refere à duração dos sintomas conforme o grupo de estudo, o grupo D apresentou mediana de 11 (2 – 82) meses e o grupo B, de 12 (2 – 276) meses (Tabela 6).

Tabela 6 - Média (intervalo) e mediana do tempo de duração de sintomas

	Diltiazem	Betanecol
Média ± dp	17 ± 19	23 ± 50
(intervalo)	(2-82)	(2 –276)
Mediana	11	12

p=0.958*

* teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Com relação à distribuição da casuística conforme a localização da fissura anal, no grupo D, ela estava localizada na região posterior em 22 (73,4%) pacientes; na região anterior, em seis (20%); em posição lateral, em um (3,3%) caso; e havia uma fissura anterior e outra posterior em outro (3,3%) caso. No grupo B, havia 17 (56,7%) pacientes com fissura posterior e 13 (43,3%) com fissura na localização anterior (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição da casuística conforme localização da fissura e o grupo de estudo

Local da fissura	Diltiazem – N%	Betanecol – N%
posterior	22 (73,4%)	17 (56,7%)
Anterior	6 (20%)	13 (43,3%)
lateral	1 (3,3%)	0
posterior e anterior	1 (3,3%)	0
<i>p=0,899*</i>		
Total	30 (100%)	30 (100%)

* teste exato de Fisher

4.1 Sintomatologia e cicatrização da fissura sete dias após o início do tratamento.

Os dados relativos à avaliação realizada sete dias após o início do tratamento figuram na Tabela 8 e estiveram disponíveis para 17 (56,7%) pacientes no grupo D, e para 16 (53,3%) no grupo B.

No que se refere à distribuição da casuística conforme a presença de sintomas e cicatrização da fissura analisadas sete dias após o início do tratamento, no grupo D foram observados seis (35,3%) pacientes com sintomas e 11 (64,7%) sem sintomas. No grupo B foram observados 11 (68,8%) pacientes com sintomas e cinco (31,2) sem sintomas (Tabela 8).

No que se refere à cicatrização da fissura anal após sete dias de tratamento, no grupo D foram observados três (17,7%) pacientes com fissura cicatrizada e 14 (82,3%) pacientes ainda sem cicatrização. No grupo B foram identificados quatro (25%) pacientes com fissura cicatrizada e 12 (75%) pacientes com fissura ainda aberta (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição da casuística conforme a presença de sintomas e cicatrização da fissura após sete dias de tratamento

	Diltiazem	Betanecol
	N %	N %
Sintomas		
presentes	6 (35,3%)	11 (68,8%)
ausentes	11 (64,7%)	5 (31,2%)
		<i>p=0,055*</i>
Total	17 (100%)	16 (100%)
Cicatrização		
presente	3 (17,7%)	4 (25%)
ausente	14 (82,3%)	12 (75%)
		<i>p=0,688**</i>
Total	17 (100%)	16 (100%)

* teste do qui-quadrado

** teste exato de Fisher

4.2 Sintomatologia e cicatrização da fissura ao final do tratamento

Com relação a distribuição da casuística conforme presença de sintomas e cicatrização da fissura ao término do tratamento clínico (8 semanas), o resultado nos dois grupos de estudo foi igual. Nos grupos D e

B, 11 (36,7%) pacientes ainda apresentavam sintomas enquanto 19 (63,3%) pacientes se encontravam sem sintomas (Tabela 9).

Com relação à cicatrização da fissura anal ao término do tratamento, no grupo D, 16 (53,3%) pacientes evoluíram com cicatrização da fissura enquanto 14 (46,7%) se apresentavam com a fissura ainda aberta. No grupo B, 15 (50%) pacientes apresentaram cicatrização da fissura enquanto 15 (50%) permaneciam sem cicatrização (tabela 9)

Tabela 9 - Distribuição da casuística conforme a presença de sintomas e cicatrização da fissura após 2 meses de tratamento o grupo de estudo

	Diltiazem N %	Betanecol N %
Sintomas		
presentes	11 (36,7%)	11 (36,7%)
ausentes	19 (63,3%)	19 (63,3%)
		<i>*p=1,000</i>
Total	30 (100%)	30 (100%)
Cicatrização		
presente	16 (53,3%)	15 (50%)
ausente	14 (46,7%)	15 (50%)
		<i>*p=0,796</i>
Total	30 (100%)	30 (100%)

* teste do qui-quadrado

4.3 Sucesso ao final do tratamento

No que se refere à distribuição dos pacientes conforme o sucesso do tratamento após 8 semanas, ambos os grupos apresentavam 19 (63,3%) pacientes com sucesso (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição da casuística conforme o sucesso ao final do tratamento

	Diltiazem N =19 (100%)	Betanecol N = 19 (100%)
Sucesso		
Assintomático e com fissura	5 (26,3%)	5 (26,3%)
Assintomático e sem fissura	14 (73,7%)	14 (73,7%)
		<i>*p = 1,000</i>
Total	19 (100%)	19 (100%)
Insucesso		
Sintomáticos	11 (36,7)	11 (36,7)

* teste do qui-quadrado

4.4 Duração média do seguimento

No que se refere à distribuição dos pacientes conforme a duração média do seguimento, os pacientes do grupo D foram seguidos por em

média 23 (1-43) meses. O seguimento médio para os pacientes do grupo B também foi de 23 (13-49) meses (Tabela 11).

Tabela 11 - Duração média do seguimento para os grupos de estudo

	Diltiazem	Betanecol
Duração média do seguimento, meses (intervalo)	23 (1 – 43)	23 (13 –41)
		<i>*p=0,962</i>

* teste não-paramétrico de Mann-Whitney

4.5 Necessidade de tratamento cirúrgico

Com relação à necessidade de tratamento cirúrgico durante o tempo de acompanhamento do estudo, no grupo D, nove (30%) pacientes foram operados e no grupo B, 11 (36,7%) pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição dos pacientes conforme a realização (indicação) do tratamento cirúrgico e o grupo de estudo

Indicação cirúrgica	Diltiazem	Betanecol
Sim	9 (30%)	11 (36,7%)
Não	21 (70%)	19 (63,3%)
		<i>*p=0,584</i>
Total	30 (100%)	30 (100%)

* teste do qui-quadrado

4.6 Complicações e abandono do tratamento clínico

Com relação à ocorrência de complicações associadas ao tratamento clínico da fissura anal crônica, três (10%) dos pacientes no grupo D apresentaram complicações. No grupo B, complicações ocorreram em somente um caso (3,3%). Dois (6,7%) pacientes do grupo D e um (3,3%) paciente do grupo B abandonaram o tratamento devido a efeitos adversos (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição da casuística conforme a ocorrência de complicações e abandono do tratamento clínico

	Diltiazem N = 30 (100%)	Betanecol N = 30 (100%)
Complicações		
Presentes	3 (10%)	1 (3,3%)
Ausentes	27 (90%)	29 (97,7%)
		<i>*p=0,612</i>
Total	30 (100%)	30 (100%)
abandono do tratamento	2 (6,7%)	1 (3,3%)
		<i>*p=1,000</i>

* teste exato de Fisher

As complicações apresentadas pelos pacientes nos dois grupos de estudo encontram-se discriminadas na Tabela 14.

Tabela 14 - Complicações

Complicações	Diltiazem N %	Betanecol N %
Cefaléia	1 (3,3%)	1 (3,3%)
reação alérgica	1 (3,3%)	0
trombose hemorroidária	1 (3,3%)	0
		<i>*p=0,612</i>
Total	3 (10%)	1 (3,3%)

* teste exato de Fisher

4.7 Recidiva

Após o seguimento disponível no presente estudo, a recidiva sintomática ocorreu em 4 (21%) de 19 pacientes submetidos ao tratamento com sucesso com o emprego do diltiazem. A frequência da ocorrência de recidiva após o tratamento com o betanecol foi a mesma (21%). A média do intervalo de tempo (meses) até o diagnóstico da recidiva no grupo D foi de 16 (10-24) meses. No grupo B, o intervalo médio até o diagnóstico de recidiva foi de 7,5 (2-15) meses. (Tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição da casuística conforme a recidiva e o tempo médio (intervalo) para a recidiva no grupo de estudo

	Diltiazem N =19 (100%)	Betanecol N =19 (100%)
Recidiva		
Sim	4 (21%)	4 (21%)
Não	15 (79%)	15 (79%)
		<i>*p=1,000</i>
Tempo em meses até recidiva (intervalo)	16 (10 – 24)	7,5 (2 – 15)
		<i>**p=0,147</i>

* teste exato de Fisher

**teste não-paramétrico de Mann-Whitney

5. Discussão

A fissura anal é uma das afecções mais incidentes em consultórios especializados. Patologia comum e incapacitante devido à dor importante que é desencadeada pela evacuação, acomete principalmente pacientes jovens com queixas expressivas de dor anal e sangramento.

A fissura anal aguda responde ao tratamento conservador¹⁵². No entanto, para o manejo da fissura anal crônica, a esfínterectomia do músculo esfíncter interno do ânus tem sido o tratamento de escolha.

Caso opte-se por avaliar simplesmente os resultados da esfínterectomia anal oferecida a pacientes com fissura anal crônica como alternativa terapêutica, indistintamente de outras variáveis clínicas, sabemos que^{7,62}:

- após 5 anos, o insucesso pode atingir 3%;
- incontinência paras gases está estimada em 3 a 36%;
- escape fecal pode ocorrer entre 4,4 e 21%; e
- incontinência para fezes pode ocorrer entre 0,4 e 4,9%.

Como resultado, alternativas clínicas farmacológicas vêm sendo buscadas. Várias são as modalidades de tratamento clínico e seus altos índices de recorrência constituem seu mais conhecido denominador¹².

Controvérsias persistem acerca das indicações de tratamento clínico, duração do tratamento, taxas de adesão, doses e forma de administração¹⁰¹.

A hipertonia do esfíncter anal e a isquemia do canal anal são tidas como fatores importantes para o aparecimento da fissura anal crônica¹²⁷. O presente estudo objetivou estudar a eficácia de métodos para a redução temporária da hipertonia anal.

Em que pese sejam desejáveis as alternativas clínicas à esfínterectomia anal, há evidências de que seus resultados ainda são decepcionantes a médio e longo prazo considerando-se os desfechos de cicatrização da fissura anal ou a abolição dos sintomas. A conclusão da mais recente revisão sistemática da Colaboração Cochrane sobre o assunto concluiu que os resultados do tratamento clínico da fissura anal são marginalmente superiores aos do placebo e de longe inferiores ao tratamento cirúrgico para a fissura anal crônica¹⁰¹.

Muito da evidência científica sobre o tratamento clínico da fissura anal foi produzida por ensaios clínicos empregando nitratos e bloqueadores de canais de cálcio. Até o presente, somente em um estudo publicado, utilizou-se o betanecol em ensaio clínico para o tratamento da fissura anal¹⁶.

No Instituto de Coloproctologia e Cirurgia Digestiva Profa. Angelita Habr-Gama e Prof. Joaquim Gama-Rodrigues, a experiência com o tratamento clínico da fissura anal com o emprego do betanecol é antiga. Como resultado dessa experiência inédita em nosso meio, da exigüidade da evidência científica envolvendo betanecol e por força da necessidade de

contribuir com novos tratamentos para o manejo conservador da fissura anal, decidiu-se avaliar retrospectivamente e de forma uni-institucional os resultados com essa modalidade de tratamento clínico comparativamente aos pacientes submetidos a tratamento com diltiazem.

Uma vez que o delineamento do estudo é retrospectivo, foram definidos critérios de inclusão e exclusão e observou-se o estrito cumprimento desses para a constituição da casuística. Como resultado, dos 332 pacientes do Instituto cujos prontuários foram revisitados, 60 foram incluídos.

As principais limitações do presente estudo resultam sobretudo de seu delineamento e são: 1. trata-se de estudo retrospectivo; 2. a alocação dos pacientes para tratamento com diltiazem e betanecol foi resultado da indicação dos médicos assistentes do local onde o estudo foi realizado; 3. a amostra de pacientes é reduzida; 4. não foi realizada avaliação funcional (eletromanométrica) nem antes e nem após o tratamento; e 5. da mesma forma que nos ensaios clínicos randomizados, não é possível averiguar detalhadamente a adesão ao tratamento tanto no que se refere à sua duração quanto à frequência de aplicação do medicamento.

Apesar do delineamento, os dois grupos de tratamento se mostraram comparáveis no que se refere aos dados demográficos estudados (sexo e idade). A distribuição da casuística conforme a localização da fissura também foi similar nos dois grupos de estudo atestando a comparabilidade dos mesmos e a duração média do seguimento foi da mesma forma comparável entre os dois grupos de estudo.

Um desfecho importante quando se institui tratamento clínico para pacientes com fissura anal crônica é conhecer o intervalo de tempo entre o início do tratamento até a abolição ou alívio dos sintomas. É desejável que estes ocorram rapidamente. No presente estudo, verificou-se uma tendência à abolição dos sintomas a qual foi mais freqüentemente observada nos pacientes submetidos a terapia com diltiazem a despeito de não se ter atingido significância estatística ($p=0,055$) para esse desfecho. Em que pese ser afirmação de natureza especulativa, a avaliação de um maior número de pacientes poderia revelar a maior eficiência do diltiazem para a consecução desse resultado.

Nossos resultados indicaram uma eficácia igual entre diltiazem e betanecol ao final do tratamento para a abolição dos sintomas e uma eficácia similar após oito semanas para a cicatrização da fissura anal. Nenhum dos métodos demonstrou superioridade sobre o outro. Avaliando-se ainda a eficácia das modalidades de tratamento sob a ótica da necessidade de cirurgia, verificamos da mesma forma que diltiazem e betanecol são novamente similares.

O sucesso ao final do tratamento com diltiazem foi de 63,3% e igual ao dos pacientes submetidos a tratamento com betanecol. Quando se avaliam as taxas de sucesso ao final do tratamento clínico com diltiazem, nossos resultados são similares aos de obtidos por outros autores (48% a 90%)^{104,105,125}.

O tratamento clínico da fissura anal está associada a baixa ocorrência de complicações. As principais complicações conhecidas são a cefaléia, aparentemente mais freqüente durante o tratamento com nitratos e as reações tóxicas. Para o tratamento envolvendo a administração de toxina botulínica a incontinência duradoura revelou-se como uma complicação que pode ocorrer. Para toda a casuística analisada, a taxa de complicações foi de 4 (6,7%). Não se pôde demonstrar diferença entre os dois grupos. Esse resultado aponta para a baixa ocorrência de complicações após o emprego do diltiazem e do betanecol. A baixa ocorrência de complicações vem explicar também a baixa ocorrência de abandono do tratamento para a casuística. Dos 60 pacientes tratados nos dois grupos, apenas três abandonaram o tratamento e não se pôde medir diferenças entre os grupos sobretudo como resultado da raridade do desfecho de abandono.

A ocorrência de recidiva após tratamento clínico farmacológico tópico com diltiazem parece estimada entre 0 e 14%^{104,105,125}. O principal óbice à correta estimativa da recidiva para os pacientes submetidos a quaisquer tratamentos clínicos da fissura anal é a duração do seguimento ao final do tratamento. No presente estudo, o seguimento médio para os dois grupos de estudo foi de 23 meses. Dentro desse intervalo de tempo, a recidiva sintomática ocorreu na mesma proporção (21%) entre os pacientes submetidos ao tratamento com diltiazem e betanecol. A única diferença insuspeitada entre os dois tratamentos tópicos foi o intervalo médio de tempo entre o final do tratamento e o diagnóstico de recidiva, o qual foi significativamente menor entre os pacientes tratados com betanecol.

O presente estudo evidenciou aspectos importantes do manejo clínico farmacológico da fissura anal. Trata-se de uma das raras experiências disponíveis com o uso de betanecol no mundo e em nosso meio para o manejo da fissura anal. Foi possível demonstrar tendência a diferença entre os dois agentes na resposta precoce ao tratamento tópico. Da mesma forma, após seguimento médio razoável (23 meses) foi possível concluir que o diltiazem é capaz de sustentar resposta clínica por mais tempo do que o betanecol.

Há evidência suficiente para concluir que, a despeito do pequeno número de doentes que puderam ser estudados bem como face a similar taxa de sucesso ao final de tratamento por dois meses, o betanecol tópico parece ser inferior ao diltiazem. Há um retardo para a abolição dos sintomas após o tratamento e também há um menor intervalo de tempo associado ao betanecol até a ocorrência de recidiva sintomática. Como perspectiva de pesquisa, entende-se que o betanecol talvez não deva ser incluído em um novo ensaio clínico para o manejo farmacológico de doentes com fissura anal. Entendemos que todos os pacientes com fissura anal crônica não devem ser entendidos como um grupo homogêneo, de forma análoga aos pacientes com doença hemorroidária e que têm indicação de hemorroidectomia por grampeamento: não são todos. Talvez um importante passo de pesquisa seja dado ao se comparar os resultados das modalidades de tratamento clínico farmacológico da fissura anal exclusivamente entre aqueles pacientes com risco aumentado de distúrbios da continência após esfínterectomia (mulheres, multíparas, diabéticos e pacientes com diarreia

crônica ou síndrome do intestino irritável). Para esses pacientes, há consenso de que a esfínterectomia lateral não seja oferecida de imediato, e portanto, nesse subgrupo de pacientes há espaço para trabalhar e pesquisar dentro de um ensaio randomizado que tenha como desfecho primário o sucesso do tratamento a longo prazo.

6. Conclusões

As conclusões do presente estudo sobre o emprego do diltiazem e do betanecol tópicos para o tratamento clínico da fissura anal são:

1. é possível que o emprego do diltiazem no tratamento clínico da fissura anal esteja associado a resposta clínica mais precoce;
2. ao final do tratamento clínico de mesma duração, diltiazem e betanecol são igualmente eficazes;
3. diltiazem e betanecol têm perfil de utilização seguro e estão ambos associados a baixa ocorrência de complicações e efeitos colaterais;
4. a ocorrência de recidiva após sucesso do tratamento clínico parece similar; entretanto, o diltiazem pode estar associado a maior sustentação da resposta clínica de sucesso

7. Anexos

Anexo A – Pacientes submetidos ao tratamento com Diltiazem 2%

Iniciais	Prontuário	Sexo	Idade	Tempo Sintomas (meses)	Sintomas					Local Fissura
					Dor	Sg	Const	Diar	Rit nl	
1	CRSO	F	31	36	X	X			X	posterior
2	HPFC	M	34	24	X	X	X			posterior
3	MC	F	44	12	X	X	X			posterior
4	ACG	M	62	2	X				X	posterior
5	ESN	M	56	12	X	X			X	posterior
6	CL	F	32	10	X	X			X	anterior
7	MGOC	F	20	24	X	X		X		anterior
8	APN	F	25	24	X	X			X	anterior
9	FK	F	29	2	X				X	posterior
10	MMF	M	29	7	X	X			X	posterior
11	RB	M	24	3	X	X			X	anterior
12	SBQ	F	34	5	X		X			posterior
13	ALDA	M	50	12	X	X	X			posterior
14	FT	F	31	12	X	X			X	posterior
15	LAS	M	49	8	X	X			X	posterior
16	RCG	M	44	2	X	X			X	posterior
17	VFD	F	32	48	X	X	X			posterior
18	ORM	M	38	36	X	X			X	posterior
19	GT	F	53	2	X	X			X	lateral
20	GGJr	M	37	3	X	X		X		anterior e posterior
21	EAA	F	43	12	X				X	anterior
22	JCB	M	66	6	X	X	X			posterior
23	FAK	M	63	48	X	X	X			posterior
24	FDP	F	23	2	X	X	X			posterior
25	DAAC	F	37	12	X				X	anterior
26	AMTVL	F	76	2	X	X			X	posterior
27	AB	M	49	3	X	X		X		posterior
28	AG	F	30	48	X	X	X			posterior
29	TCB	F	19	82	X	X	X			posterior
30	SSB	F	33	2	X	X	X			posterior

Anexo A (conclusão) – Pacientes submetidos ao tratamento com Diltiazem 2%

Iniciais	7 dias		2 meses		Recidiva			Efeitos adversos	Indicação Cirúrgica	Seguimento (meses)	Outros
	Sint	Cicat	Sint	Cicat	Cura	Sim	Tempo (meses)				
1 CRSO	não	X	não	X	X	X	10	-			já usou antes lenitral sem melhora
2 HPFC	não	X	não	X	X	X	18	-	X	22	repetiu Diltiazem novamente - não quer operar.
3 MC	não	X	não	X	X	X	12	-	X		Houve melhora dos sintomas, mas não cicatrizou
4 ACG			não	X	X			-	-	1	repetiu diltiazem sem melhora = indicação cirúrgica
5 ESN	não	não	não	X	X			-	-	7	
6 CL			não	X	X	X	24	-	-	19	repetiu Diltiazem e desapareu os sintomas = cura
7 MGOC			X	não				-	X		novamente
8 APN			não	X	X			-	-	35	
9 FK			não	X	X			-	-	35	
10 MMF	X	não	X	não				-	X		
11 RB			não	X	X			-	-	18	
12 SBQ	X	não	X	não				-	X	38	
13 ALDA			não	X	X			-	-	1	
14 FT	não	não	não	não				-	-	24	
15 LAS	não	não	não	X	X			-	-		
16 RCG	não	não	X	não				-	X		
17 VFD	X	não	X	não				cefaléia	X		cefaléia não atrapalhou o uso da pomada
18 ORM	X	não	X	não					X		
19 GT	não	não			com um mês parou			trombose externo			
20 GGJr	não	não			com 21 dias parou			orificial			parou a pomada e tratou trombose
21 EAA	X	não	não	X	X			alergia			parou por reação alérgica importante
22 JCB			X	X				-	-	12	
23 FAK			não	X	X			-	-	1	
24 FDP			X	não				-	X	2	
25 DAAC			X	X				-	-	3	
26 AMTVL			não	não				-	-	43	
27 AB			não	X	X			-	-	48	
28 AG	não	não	não	não				-	-	42	
29 TCB	X	não	não	não				-	-	41	
30 SSB	não	não	não	não				-	-	43	

Anexo B – Pacientes submetidos ao tratamento com Betanecol 0,1%

Iniciais	Prontuário	Sexo	Idade	Tempo Sintomas (meses)	Sintomas					Local Fisura
					Dor	Sg	Const	Diar	Rit nl	
1 IKDV	30330	F	45	36	X				X	posterior
2 FMS	54622	F	25	60	X	X	X			posterior
3 RCF	53206	F	31	2	X	X			X	posterior
4 MCMAC	52999	F	51	276	X	X			X	anterior
5 ACLA	52660	F	22	2	X	X			X	posterior
6 MCMK	52278	F	45	2	X				X	anterior
7 CMG	6518	M	47	24	X	X			X	anterior
8 RKC	37743	F	37	2	X	X			X	posterior
9 KMS	55261	F	20	24	X	X			X	posterior
10 MIRS	55302	F	75	2	X	X				posterior
11 FCAM	53170	F	30	12	X				X	anterior
12 LCM	53311	F	65	12	X				X	anterior
13 ETT	49166	M	45	18	X	X			X	anterior
14 CMB	48578	F	21	4	X	X	X			anterior
15 GS	47424	M	31	4	X		X			posterior
16 MVCD	47320	M	34	2	X	X			X	anterior
17 LF	55660	M	49	36	X				X	posterior
18 SISS	55240	F	29	2	X	X			X	anterior
19 LDA	51304	M	35	36	X	X			X	posterior
20 CCTS	48253	F	49	5	X	X			X	posterior
21 BACN	25351	M	63	24	X		X			posterior
22 SC	49651	M	60	24	X	X			X	posterior
23 RL	49798	F	61	24	X	X			X	posterior
24 LOSG	52330	F	47	2	X				X	posterior
25 IB	49788	F	20	2	X	X	X			anterior
26 LMB	54079	M	38	24	X				X	posterior
27 BD	53720	F	21	6	X	X			X	anterior
28 SEA	53572	M	40	12	X		X			anterior
29 ERGR	51259	M	42	12	X	X		X		anterior
30 DPC	50571	F	24	5	X	X			X	anterior

Anexo B (conclusão) – Pacientes submetidos ao tratamento com Betanecol 0,1%

Iniciais	7 dias		2 meses		Recidiva			Efeitos adversos	Indicação Cirúrgica	Segui-mento (meses)	Outros
	Sint	Cicat	Sint	Cicat	Cura	Sim	Tempo (meses)				
1 IKDV	X			parou medicação = efeito adverso				cefaléia			parou medicação por cefaléia (já usou lenitral antes)
2 FMS	X	não	não	X	X			-	-	18	
3 RCF	X	não	X	não				-	X		
4 MCMAC	não		não	X	X			-	-	20	
5 ACLA			não	X	X			-	-	24	
6 MCMK	X		X	não				-	-		
7 CMG	X	não	X	não				-	X		
8 RKC	X	não	não	X	X			-	-	19	
9 KMS		não	não	não				-	-	13	
10 MIRS		X	não	X	X			-	-	14	
11 FCAM	não	X	não	X	X			-	-	20	
12 LCM		não	não	não				-	-	19	
13 ETT	X	não	X	não				-	X		
14 CMB	X	não	X	não		X	3	-	-		
15 GS		não	não	não				-	-	38	
16 MVCD			não	X	X	X	2	-	X		
17 LF		não	não	não				-	X		
18 SISS			não	X	X			-	-	14	
19 LDA		não	não	não				-	-	26	
20 CCTS			não	X	X			-	-	20	
21 BACN			não	X	X			-	X	41	
22 SC			X	não				-	X	32	
23 RL	X		X	não				-			
24 LOSG	X		X	não				-	X		
25 IB			não	X	X	X	10	-	X		
26 LMB	não	X	sim	X	X	X	15	-	X		
27 BD	não	X	não	X	X			-	-	19	
28 SEA	X	não	X	não				-	X		
29 ERGR	não		não	X	X			-	-	26	
30 DPC			não	X	X			-	-	29	

8. Referências

1. Emami MH, Sayedyahosseini S, Aslani A. Safety and Efficacy of New Glyceryl Trinitrate Suppository Formula: First Double Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Dis Colon Rectum* 2008; 17(94): 52-3.
2. Campos FGCM, Araujo SEA, Habr-Gama A. Etiologia e tratamento cirúrgico das fissuras anais. Revisão sobre aspectos históricos, técnicos e resultados. *Rev bras Coloproct* 2001; 21(4):239-45.
3. Collins EE, Lund JN. A review of chronic anal fissure management. *Tech Coloproctol* 2007; 11(3):209-23.
4. Nicholls J. Anal fissure; surgery is the most effective treatment. *Colorectal Dis* 2008; 10(6):529-30.
5. Nyam DC, Pemberton JH. Long-term results of lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure with particular reference to incidence of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(10):1306-10.
6. Nelson RL. Meta-analysis of operative techniques for fissure-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(11):1424-8; discussion 1428-31.
7. Khubchandani IT, Reed JF. Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure in ano. *Br J Surg* 1989; 76(5):431-4.
8. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ, De Graaf EJ. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83(1):63-5.
9. Lund JN, Binch C, McGrath J, et al. Topographical distribution of blood supply to the anal canal. *Br J Surg* 1999; 86(4):496-8.

10. Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1989; 32(1):43-52.
11. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. 'Reversible chemical sphincterotomy' by local application of glyceryl trinitrate. *Br J Surg* 1994; 81(9):1386-9.
12. Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(4):422-31.
13. Orsay C, Rakinic J, Perry WB, Hyman N, Buie D, Cataldo P ,et al. Practice parameters for the management of anal fissures (revised). *Dis Colon Rectum* 2004; 47(12):2003-7.
14. Bruning TA, Hendriks MG, Chang PC, Kuypers EAP, van Zwieten PA. In vivo characterization of vasodilating muscarinic-receptor subtypes in humans. *Circ Res* 1994; 74(5):912-9.
15. Carapeti EA, Kamm MA, Evans BK, Phillips RK. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure without side effects. *Gut* 1999; 45(5):719-22.
16. Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(10):1359-62.
17. Lockhart Mummery JP. Disease of the rectum and anus. New York, William Wood, 1914; 169-71.
18. Pescatori M, Interisano A. Annual report of the Italian coloproctology units. *Tech Coloproctol* 1995; 3:29-30.
19. Utzig MJ, Kroesen AJ, Buhr HJ. Concepts in pathogenesis and treatment of chronic anal fissure - a review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5):968-74.

20. Van Kemseke C, Belaiche J. Medical treatment of chronic anal fissure. Where do we stand on reversible chemical sphincterotomy? *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67(3):265-71.
21. Greenfield LJ, Mulholland MM, Oldhankt KI, Zekenock GB. *Surgery: scientific principles and practice*. Philadelphia, JB. Lippincott Company 1953:1071-3.
22. Hananel N, Gordon PH. Re-examination of clinical manifestations and response to therapy of fissure-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(2):229-33.
23. Lindsey I, Jones OM, Cunningham C, Mortensen NJMcC. Chronic anal fissure. *Br J Surg* 2004; 91(3):270-9.
24. Lock MR, Thomson JP. Fissure-in-ano: the initial management and prognosis. *Br J Surg* 1977; 64(5):355-8.
25. Gough MJ, Lewis A. The conservative treatment of fissure-in-ano. *Br J Surg* 1983; 70(3):175-6.
26. Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83(10):1335-44.
27. Madoff RD, Fleshman JW. AGA technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure. *Gastroenterology* 2003; 124(1):235-45.
28. Blaisdell PC. Pathogenesis of anal fissure and implications as to treatment. *Surg Gynecol Obstet* 1937; 65:672-7.
29. Metcalf AM. Anal fissure. *Surg Clin North Am* 2002; 82(6):1291-7.
30. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(7):664-9.

31. Arabi Y, Alexander-Williams J, Keighley MR. Anal pressures in hemorrhoids and anal fissure. *Am J Surg* 1977; 134(5):608-10.
32. Chowcat NL, Araujo JG, Boulos PB. Internal sphincterotomy for chronic anal fissure: long term effects on anal pressure. *Br J Surg* 1986; 73(11):915-6.
33. Farouk R, Monson JR, Duthie GS. Technical failure of lateral sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: a study using endoanal ultrasonography. *Br J Surg* 1997; 84(1):84-5.
34. Gibbons CP, Read NW. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? *Br J Surg* 1986; 73(6):443-5.
35. Lund JN. Nitric oxide deficiency in the internal anal sphincter of patients with chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(7):673-5.
36. O'Kelly T, Brading A, Mortensen N. Nerve mediated relaxation of the human internal anal sphincter: the role of nitric oxide. *Gut* 1993; 34(5):689-93.
37. Cook TA, Brading AF, Mortensen NJ. Differences in contractile properties of anorectal smooth muscle and the effects of calcium channel blockade. *Br J Surg* 1999; 86(1):70-5.
38. O'Kelly TJ, Davies JR, Brading AF, Mortensen NJ. Distribution of nitric oxide synthase containing neurons in the rectal myenteric plexus and anal canal. Morphologic evidence that nitric oxide mediates the rectoanal inhibitory reflex. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(4):350-7.
39. Gaskell WH. The involuntary nervous system 1920(London): Longman, Inc.
40. Learmonth JR. Studies on the function of the lumbar sympathetic outflow. *Am J Physiol* 1929; 89: 686-91.

41. Burleigh DE, D'Mello A, Parks AG. Responses of isolated human internal anal sphincter to drugs and electrical field stimulation. *Gastroenterology* 1979; 77(3):484-90.
42. Langley JN, Anderson HK. The innervation of pelvic and adjoining viscera. *J Physiol* 1895; 19:122-30.
43. Bhardwaj R, Vaizey CJ, Boulos PB, Hoyle CH. Neuromyogenic properties of the internal anal sphincter: therapeutic rationale for anal fissures. *Gut* 2000; 46(6):861-8.
44. Furness JB, Costa M. The enteric nervous system 1987; New York (Churchill Livingstone):1-5.
45. Burleigh DE. Non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory neurons in human internal anal sphincter muscle. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35(4):258-60.
46. Anderson PO, Bloom SR, Edwards AV, Jarhult J, Mellander S. Neural vasodilator control in the rectum of the cat and its possible mediation by vasoactive intestinal polypeptide. *J Physiol* 1983; 344:49-67.
47. Alumets J, Hakanson R, Sundler F, Uddman R. VIP innervation of sphincters. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13(suppl49):6.
48. Bult H, Boeckxstaens GE, Pelckmans PA, et al. Nitric oxide as an inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitter. *Nature* 1990; 345(6273):346-7.
49. Nicholls J. Fissure in ano and anorectal sepsis. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1988; 94:225-9.
50. Brodie BC. Lectures on diseases of the rectum; III; Preternatural contraction of the sphincter ani. *London Medical Gazette* 1835; 16:26-31.

51. Recamier JC. Extension, massage et percussion cadancee dans le traitement des contractures musculaires. *Rev Med Fr Estrang* 1838; 1:74.
52. Weaver RM, Ambrose NS, Alexander-Williams J, Keighley MR. Manual dilatation of the anus vs. lateral subcutaneous sphincterotomy in the treatment of chronic fissure-in-ano. Results of a prospective, randomized, clinical trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30(6):420-3.
53. Watts JM, Bennett RC, Goligher JC. Stretching of Anal Sphincters in Treatment of Fissure-in-Ano. *Br Med J* 1964; 2(5405):342-3.
54. Rosen L, Abel ME, Gordon PH, Denstman FJ, Fleschman JW, Hicks TC, et al. Practice parameters for the management of anal fissure. The Standards Task Force American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(2):206-8.
55. Nielsen MB, Rasmussen OO, Pedersen JF, Christiansen J. Risk of sphincter damage and anal incontinence after anal dilatation for fissure-in-ano. An endosonographic study. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(7):677-80.
56. Renzi A, Bruscianno L, Pescatori M, Izzo D, Napoletano V, Rossetti G, et al. Pneumatic balloon dilatation for chronic anal fissure: a prospective, clinical, endosonographic, and manometric study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(1):121-6.
57. Renzi A, Izzo D, Di Sarno G, et al. Clinical, manometric, and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs. lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(1):121-7.
58. Ray JE, Penfold JC, Gathright JB, Jr., Roberson SH. Presidential address. Lateral subcutaneous internal anal sphincterotomy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1974; 17(2):139-44.

59. Di Castro A, Biancari F, D'Andrea V, Caviglia A. Fissurectomy with posterior midline sphincterotomy and anoplasty (FPSA) in the management of chronic anal fissures. *Surg Today* 1997; 27(10):975-8.
60. Engel AF, Eijsbouts QA, Balk AG. Fissurectomy and isosorbide dinitrate for chronic fissure in ano not responding to conservative treatment. *Br J Surg* 2002; 89(1):79-83.
61. Eisenhammer S. The surgical correction of chronic anl (sphincteric) contracture. *S Afr Med J* 1951; 25:486-9.
62. Notaras MJ. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure - a new technique. *Proc R Soc Med* 1969; 62(7):713.
63. Wiley M, Day P, Rieger N, et al. Open vs. closed lateral internal sphincterotomy for idiopathic fissure-in-ano: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(6):847-52.
64. Garcea G, Sutton C, Mansoori S, et al. Results following conservative lateral sphincteromy for the treatment of chronic anal fissures. *Colorectal Dis* 2003; 5(4):311-4.
65. Montes BB, Irkorucu O, Akin M, Leventoglu S, Tatlicioglu E. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(2):232-7.
66. Richard CS, Gregoire R, Plewes EA, Silverman R, Burul C, Buie D, et al. Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure: results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(8):1048-57; discussion 1057-8.
67. Evans J, Luck A, Hewett P. Glyceryl trinitrate vs. lateral sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(1):93-7.

68. Parellada C. Randomized, prospective trial comparing 0.2 percent isosorbide dinitrate ointment with sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure: a two-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(4):437-43.
69. Arroyo A, Perez F, Serrano P, Candela F, Lacueva J, Calpena R. Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg* 2005; 189(4):429-34.
70. Oettle GJ. Glyceryl trinitrate vs. sphincterotomy for treatment of chronic fissure-in-ano: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(11):1318-20.
71. Zuberi BF, Rajput MR, Abro H, Shaikh SA. A randomized trial of glyceryl trinitrate ointment and nitroglycerin patch in healing of anal fissures. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15(4):243-5.
72. Hawley PR. The treatment of chronic fissure-in-ano. A trial of methods. *Br J Surg* 1969; 56(12):915-8.
73. Rudd WW. Lateral subcutaneous internal sphincterotomy for chronic anal fissure, an outpatient procedure. *Dis Colon Rectum* 1975; 18(4):319-23.
74. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, et al. Open vs. closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(4):440-3.
75. Lewis TH, Corman ML, Prager ED, Robertson WG. Long-term results of open and closed sphincterotomy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1988; 31(5):368-71.
76. Arroyo A, Perez F, Serrano P, Candela F, Calpena R. Open versus closed lateral sphincterotomy performed as an outpatient procedure under local anesthesia for chronic anal fissure: prospective

- randomized study of clinical and manometric longterm results. *J Am Coll Surg* 2004; 199(3):361-7.
77. Montes BB, Guner MK, Leventoglu S, Akyurek N. Fine-tuning of the extent of lateral internal sphincterotomy: spasm-controlled vs. up to the fissure apex. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(1):128-33.
78. Rotholtz NA, Bun M, Mauri MV, et al. Long-term assessment of fecal incontinence after lateral internal sphincterotomy. *Tech Coloproctol* 2005; 9(2):115-8.
79. Casillas S, Hull TL, Zutshi M, Trzcinski R, Bast JF, Xu M. Incontinence after a lateral internal sphincterotomy: are we underestimating it? *Dis Colon Rectum* 2005; 48(6):1193-9.
80. Corby H, Donnelly VS, O'Herlihy C, O'Connell PR. Anal canal pressures are low in women with postpartum anal fissure. *Br J Surg* 1997; 84(1):86-8.
81. Sultan AH, Kamm MA, Nicholls RJ, Bartram CI. Prospective study of the extent of internal anal sphincter division during lateral sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(10):1031-3.
82. Montes BB, Tezcaner T, Yilmaz U, et al. Results of lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure with particular reference to quality of life. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(7):1045-51.
83. Ortiz H, Marzo J, Armendariz P, De Miguel M. Quality of life assessment in patients with chronic anal fissure after lateral internal sphincterotomy. *Br J Surg* 2005; 92(7):881-5.
84. Ruiz-Moreno F. Sliding mucocutaneous flap for the treatment of anal ulcer. *Dis Colon Rectum* 1968; 11(4):285-8.
85. Samson RB, Stewart WR. Sliding skin grafts in the treatment of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1970; 13(5):372-5.

86. Nyam DC, Wilson RG, Stewart KJ, et al. Island advancement flaps in the management of anal fissures. *Br J Surg* 1995; 82(3):326-8.
87. Singh M, Sharma A, Duthie G, Balasingh D, Kandasamy. Early results of a rotation flap to treat chronic anal fissures. *Asian J Surg* 2005; 28(3):189-91.
88. Jensen SL. Treatment of first episodes of acute anal fissure: prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292(6529):1167-9.
89. Lund JN, Scholefield JH. A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997; 349(9044):11-4.
90. Watson SJ, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83(6):771-5.
91. Azarnoff DL, Lee JC, Lee C, et al. Quality of extemporaneously compounded nitroglycerin ointment. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(4):509-16.
92. Habr-Gama A, Sapucahy M, Jorge JMN, Souza AHS, Jacob CE , Roncaratti E, Alves PA, Vieira MJF. Avaliação da eficácia e segurança do gliceriltrinitrato tópico no tratamento da fissura anal. *Rev bras Coloproct* 1999; 19(supl. 1):29.
93. Schouten WR, Briel JW, Boerma MO, Auwerda JJ, Wilms EB, Graatsma BH. Pathophysiological aspects and clinical outcome of intra-anal application of isosorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure. *Gut* 1996; 39(3):465-9.

94. Bacher H, Mischinger HJ, Werkgartner G, et al. Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy? *Dis Colon Rectum* 1997; 40(7):840-5.
95. Kennedy ML, Sowter S, Nguyen H, Lubowski DZ. Glyceryl trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissure: results of a placebo-controlled trial and long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(8):1000-6.
96. Altomare DF, Rinaldi M, Milito G, et al. Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure--healing or headache? Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(2):174-9; discussion 179-81.
97. Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, et al. Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate. *Gut* 1999; 44(5):727-30.
98. Werre AJ, Palamba HW, Bilgen EJ, Eggink WF. Isosorbide dinitrate in the treatment of anal fissure: a randomised, prospective, double blind, placebo-controlled trial. *Eur J Surg* 2001; 167(5):382-5.
99. Ezri T, Susmallian S. Topical nifedipine vs. topical glyceryl trinitrate for treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(6):805-8.
100. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, et al. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999; 341(2):65-9.
101. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD003431.
102. Bailey HR, Beck DE, Billingham RP, et al. A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(9):1192-9.

103. Scholefield JH, Bock JU, Marla B, et al. A dose finding study with 0.1%, 0.2%, and 0.4% glyceryl trinitrate ointment in patients with chronic anal fissures. *Gut* 2003; 52(2):264-9.
104. Kocher HM, Steward M, Leather AJ, Cullen PT. Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2002; 89(4):413-7.
105. Bielecki K, Kolodziejczak M. A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryltrinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 2003; 5(3):256-7.
106. Montecucco C, Molgo J. Botulinal neurotoxins: revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5(3):274-9.
107. Jost WH, Schimrigk K. Therapy of anal fissure using botulin toxin. *Dis Colon Rectum* 1994; 37(12):1340.
108. Jost WH. One hundred cases of anal fissure treated with botulin toxin: early and long-term results. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(9):1029-32.
109. Minguez M, Melo F, Espi A, et al. Therapeutic effects of different doses of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(8):1016-21.
110. Jones OM, Brading AF, Mortensen NJ. Mechanism of action of botulinum toxin on the internal anal sphincter. *Br J Surg* 2004; 91(2):224-8.
111. Jost WH, Schimrigk K. Use of botulinum toxin in anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1993; 36(10):974.
112. Maria G, Cassetta E, Gui D, et al. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998; 338(4):217-20.

113. Trzcinski R, Dziki A, Tchorzewski M. Injections of botulinum A toxin for the treatment of anal fissures. *Eur J Surg* 2002; 168(12):720-3.
114. Acheson AG, Scholefield JH. Anal fissure: the changing management of a surgical condition. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390(1):1-7.
115. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, et al. Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure. *Am J Surg* 2000; 179(1):46-50.
116. Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiere-Iltah M, et al. Treatment of chronic anal fissure with isosorbide dinitrate: long-term results and dose determination. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(11):1406-10.
117. Brisinda G, Maria G, Sganga G, et al. Effectiveness of higher doses of botulinum toxin to induce healing in patients with chronic anal fissures. *Surgery* 2002; 131(2):179-84.
118. Colak T, Ipek T, Kanik A, Aydin S. A randomized trial of botulinum toxin vs lidocain pomade for chronic anal fissure. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65(4):187-90.
119. Siproudhis L, Seville V, Pigot F, et al. Lack of efficacy of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(5):515-24.
120. Smith M, Frizelle F. Long-term faecal incontinence following the use of botulinum toxin. *Colorectal Dis* 2004; 6(6):526-7.
121. Brown SR, Matabudul Y, Shorthouse AJ. A second case of long-term incontinence following botulinum injection for anal fissure. *Colorectal Dis* 2006; 8(5):452-3.
122. Bolton TB. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 1979; 59(3):606-718.

123. Hansen M, Boitano S, Dirksen ER, Sanderson MJ. Intercellular calcium signaling induced by extracellular adenosine 5'-triphosphate and mechanical stimulation in airway epithelial cells. *J Cell Sci* 1993; 106 (Pt 4):995-1004.
124. Chrysos E, Xynos E, Tzovaras G, et al. Effect of nifedipine on rectoanal motility. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(2):212-6.
125. Jonas M, Speake W, Scholefield JH. Diltiazem heals glyceryl trinitrate-resistant chronic anal fissures: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45(8):1091-5.
126. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF, Scholefield JH. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(8):1074-8.
127. McCallion K, Gardiner KR. Progress in the understanding and treatment of chronic anal fissure. *Postgrad Med J* 2001; 77(914):753-8.
128. Coccia G, Bortolotti M, Michetti P, Dodero M. Prospective clinical and manometric study comparing pneumatic dilatation and sublingual nifedipine in the treatment of oesophageal achalasia. *Gut* 1991; 32(6):604-6.
129. Knight JS, Birks M, Farouk R. Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2001; 88(4):553-6.
130. DasGupta R, Franklin I, Pitt J, Dawson PM. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. *Colorectal Dis* 2002; 4(1):20-22.
131. Moreira H, Moreira JPT, Moreira Junior H, Lousa LR, Oliveira EC. Tratamento clínico conservador e cirúrgico da fissura anal. *Ver bras Coloproct*, 2003 ;23(2):89-99.
132. Hoffman B, Taylor P. Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous system. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics 2001; 10th ed(Mc Graw Hill).

133. Tanaka C, Nishizuka Y. The protein kinase C family for neuronal signaling. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17:551-67.
134. Nishizuka Y. Intracellular signaling by hydrolysis of phospholipids and activation of protein kinase C. *Science* 1992; 258(5082):607-14.
135. Moncada S, Higgs EA. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 1991; 21(4):361-74.
136. Furchgott RF, Jothianandan D, Cherry PD. Endothelium-dependent responses: the last three years. *Bibl Cardiol* 1984(38):1-15.
137. Goyal RK. Identification, localization and classification of muscarinic receptor subtypes in the gut. *Life Sci* 1988; 43(26):2209-20.
138. Neely J, Catchpole B. Ileus: the restoration of alimentary-tract motility by pharmacological means. *Br J Surg* 1971; 58(1):21-8.
139. Parkman HP, Trate DM, Knight LC, et al. Cholinergic effects on human gastric motility. *Gut* 1999; 45(3):346-54.
140. Thanik K, Chey WY, Shak A, et al. Bethanechol or cimetidine in the treatment of symptomatic reflux esophagitis: a double-blind control study. *Arch Intern Med* 1982; 142(8):1479-81.
141. Yamato S, Rattan S. Role of alpha adrenoceptors in opossum internal anal sphincter. *J Clin Invest* 1990; 86(2):424-9.
142. Pitt J, Craggs MM, Henry MM, Boulos PB. Alpha-1 adrenoceptor blockade: potential new treatment for anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(6):800-3.
143. Pitt J, Dawson PM, Hallan RI, Boulos PB. A double-blind randomized placebo-controlled trial of oral indoramin to treat chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 2001; 3(3):165-8.
144. Hechtman HB, Barlow C. Moderation of anal sphincter tone with nitric oxide agonists and antagonists. *Arch Surg* 1996; 131(7):775-84.

145. Acheson AG, Griffin N, Scholefield JH, Wilson VG. L-arginine-induced relaxation of the internal anal sphincter is not mediated by nitric oxide. *Br J Surg* 2003; 90(9):1155-62.
146. Prins HA, Gosselink MP, Mitalés LE, et al. The effect of oral administration of L-arginine on anal resting pressure and anodermal blood flow in healthy volunteers. *Tech Coloproctol* 2005; 9(3):229-32; discussion 232-3.
147. Gosselink MP, Darby M, Zimmerman DD, et al. Treatment of chronic anal fissure by application of L-arginine gel: a phase II study in 15 patients. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(4):832-7.
148. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8(2):47-52.
149. Torrabadella L, Salgado G, Burns RW, Berman IR. Manometric study of topical sildenafil (Viagra) in patients with chronic anal fissure: sildenafil reduces anal resting tone. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(5):733-8.
150. Ballester C, Sarria B, Garcia-Granero E, et al. Relaxation of the isolated human internal anal sphincter by sildenafil. *Br J Surg* 2007; 94(7):894-902.
151. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics* 1986; Boston(PWS Publishers):584p.
152. Minguez M, Tomas-Ridocci M, Garcia A, Benages A. [Pressure of the anal canal in patients with hemorrhoids or with anal fissure. Effect of the topical application of an anesthetic gel]. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 81(2):103-7.