

Topical diltiazem in the relief of chronic anal fissures – Which the evidence?

Diltiazem tópico no alívio das fissuras anais crónicas – Qual a evidência?

V. COSTA¹, L. BELEZA², J. SILVA³

RESUMO

Introdução: A fissura anal crónica é uma solução de continuidade no epitélio escamoso do ânus resistente ao tratamento por mais de seis semanas. A abordagem terapêutica clássica é cirúrgica, mas pelas complicações associadas, as terapêuticas não cirúrgicas têm assumido destaque.

Objetivo: Determinar a evidência científica existente sobre o papel do diltiazem tópico no alívio dos sintomas causados pela fissura anal crónica.

Material e Métodos: Pesquisa na MEDLINE/sítios de medicina baseada na evidência e no Índice de revistas médicas portuguesas de normas de orientação clínica, metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos, entre janeiro de 2005 e junho de 2015, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, utilizando os termos MeSH “diltiazem” e “fissure in ano”. Para avaliar o nível de evidência foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* da *American Family Physician*.

Resultados: O diltiazem tópico tem eficácia igual ou superior à nitroglicerina tópica na cura e alívio das fissuras anais crónicas primárias, com menores taxas de recorrência e menos efeitos adversos.

Conclusões: Conclui-se que o diltiazem tópico é eficaz no alívio sintomático das fissuras anais crónicas primárias, pelo que também constitui um tratamento de primeira linha, tal como a nitroglicerina.

ABSTRACT

Introduction: Chronic anal fissure is a solution of continuity in the squamous epithelium of the anus resistant to treatment for more than six weeks. The classic therapeutic approach is surgery but by the complications associated, non-surgical therapies have assumed prominence.

Objective: To determine the existing scientific evidence on the role of topical diltiazem in the relief of symptoms caused by chronic anal fissure.

Methodology: Research in MEDLINE/evidence-based medicine sites and on the Index of Portuguese medical journals, of clinical guidelines, meta-analyses, systematic reviews and clinical trials published between January 2005 and June 2015, in Portuguese, Spanish and English, using the MeSH terms “diltiazem” and “fissure in ano” and corresponding DeCS. To assess the level of evidence was used the scale *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* of *American Family Physician*.

Results: Topical diltiazem has equal or superior efficacy to topical nitroglycerin in the cure and relief of primary chronic anal fissures, with lower relapse rates and fewer side effects.

Discussion: It was concluded that topical diltiazem is effective in the symptomatic relief of primary chronic anal fissures and therefore it is also a first-line treatment, such as nitroglycerin.

INTRODUÇÃO

A patologia ano-retal benigna é motivo frequente de recurso a cuidados médicos, sendo a fissura anal uma das doenças proctológicas mais prevalentes e que frequentemente é desvalorizada e inadequadamente tratada.¹

A fissura anal foi proposta como entidade nosológica pela primeira vez em 1934 e consiste numa solução de continuidade do revestimento do canal anal (no epitélio escamoso do ânus) localizada distalmente à junção mucocutânea (demarcada pela linha pectínea ou denteada), causando dor associada à defecação e retorragias.^{2,3} A dor é per-

cecionada de forma e intensidade variáveis, como uma sensação de rasgadura, ardor ou queimadura. Pode ser contínua ou recrudescente após período de alívio transitório, durando alguns minutos até algumas horas.^{1,4}

As fissuras anais agudas curam espontaneamente ou com medidas higieno-dietéticas. No entanto, algumas progridem, formando uma úlcera linear crónica – fissuras anais crónicas (FAC), quando a sua duração é superior a 6 semanas e aparecem fibras do esfíncter anal interno visíveis na base da fissura, bordas queratinosas, uma marisca sentinela e uma papila anal hipertrofiada.^{1,5}

¹Interna de Medicina Geral e Familiar, Unidade de Saúde Familiar São João, Agrupamento de Centros de Saúde de Aveiro Norte, S. João da Madeira, Portugal

²Assistente de Medicina Geral e Familiar, Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados Águeda III, Agrupamento de Centros de Saúde Baixo Vouga, Águeda, Portugal

³Interno de Medicina Geral e Familiar, Unidade de Saúde Familiar Vale do Vouga, Agrupamento de Centros de Saúde de Aveiro Norte, S. João da Madeira, Portugal

Correspondência: Vera Costa • E-mail: veracosta88@gmail.com • Morada: Rua Vale do Vouga, 1332; 3700-298 São João da Madeira; Portugal • Tel.: +351256816000; fax: +351256816009

A maioria das fissuras anais são idiopáticas (fissuras anais primárias).^{5,6,7} Contudo, a obstipação e a dieta pobre em fibras parecem estar implicadas e o traumatismo do canal anal parece ser o mecanismo iniciador.^{1,3,5} A hipertonia esfinteriana parece desempenhar um papel central na maioria dos doentes, embora seja incerto se é de natureza primária ou desencadeada pela dor.^{8,9} A isquemia seletiva da anoderme também parece ser um dos fatores determinantes, seja por defeito constitucional da sua vascularização a nível da comissura anal posterior, seja induzida pela hipertrofia esfinteriana.^{3,10} Outras causas de fissuras incluem doenças inflamatórias intestinais, sífilis, tuberculose ou neoplasias (fissuras anais secundárias).⁵

As FAC primárias ocorrem mais frequentemente em jovens adultos ou de meia-idade (entre 20 e 60 anos), não existindo diferenças de incidência entre géneros e ocorrem na maioria das situações na comissura anal posterior, devido à falta de tecido de suporte.¹¹ O diagnóstico é baseado na clínica e é confirmado com uma inspeção anal cuidadosa, porém em determinados casos é necessário realizar anoscopia.¹

A abordagem das FAC é ainda controversa e deverá ser individualizada.^{1,12} A terapêutica padrão era a esfinterotomia cirúrgica, com as suas complicações associadas como incontinência fecal, presente em até 30-50% dos doentes.^{13,14} O conhecimento da patofisiologia permitiu criar tratamentos conservadores,^{12,14,15} em detrimento dos mais invasivos.¹³ O tratamento conservativo passa pelo uso de toxina botulínica, nitroglicerina, lidocaína ou antagonistas dos canais de cálcio, como o diltiazem ou a nifedipina.^{12,14,15} Estes agentes causam relaxamento da musculatura lisa e vasodilatação, levando à reversão da hipertonia e da isquemia esfinterianas. Contudo, os agentes à base de óxido nítrico têm sido associados a efeitos adversos, nomeadamente cefaleias.^{5,12,14,15}

É objetivo desta revisão determinar a evidência científica existente sobre o papel do diltiazem no tratamento das fissuras anais crónicas primárias relativamente ao alívio de sintomas, taxa de cura, taxa de recorrência, assim como a incidência de sintomas secundários associados ao seu uso.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa a 1 de julho de 2015

de normas de orientação clínica (NOC), metanálises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC), publicados entre 01 de janeiro de 2005 e 30 de junho de 2015, nas línguas portuguesa, espanhola, francesa e inglesa, nas bases de dados: *National Guideline Clearinghouse*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *Cochrane Library*, *Dare*, *NICE*, *Bandolier*, Índice de revistas médicas portuguesas, TRIP Database, SUMSearch e PubMed. Foram utilizados os termos MeSH “diltiazem” e “*fissure in ano*” e correspondentes DeCS. Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o Modelo PICO: População – pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico de FAC primárias; Intervenção – aplicação de diltiazem tópico em creme, pomada ou gel; Comparação – outros agentes farmacológicos de aplicação tópica ou placebo; Resultados – *outcomes* principais: melhoria da sintomatologia dolorosa avaliada pela Escala Visual Analógica, taxa de cura e de recorrência da FAC; *outcomes* secundários: efeitos adversos.

Para a avaliação dos estudos e atribuição dos níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR) foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.¹⁶ Para avaliação da qualidade dos trabalhos originais incluídos foi utilizada a escala de JADAD para os ensaios clínicos aleatorizados e controlados.¹⁷

RESULTADOS

Foram encontrados 120 artigos, dos quais 7 cumpriam os critérios de inclusão: 1 MA, 5 ECAC e 1 NOC. O processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura 1.

Todos os artigos incluídos estão sumarizados nos Tabelas 1, 2 e 3.

1. Meta-análise

A MA de Sajid MS, *et al*¹⁸ publicada em 2012 investigou a eficácia do diltiazem e da nitroglicerina no tratamento das FAC primárias. Incluiu ECAC que comparavam a eficácia do diltiazem e da nitroglicerina no tratamento da FAC por qualquer período de tempo (a curto e a longo prazo) e que relatavam pelo menos quatro dos *outcomes* primários (efeitos adversos, cefaleias, taxa de

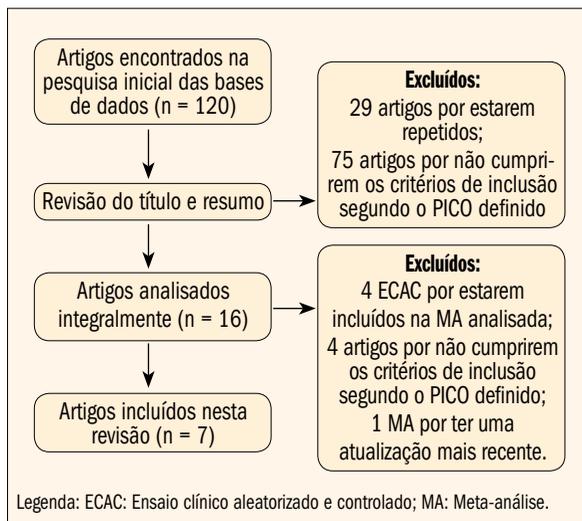


FIGURA 1. Organograma da seleção dos artigos.

cura e de recorrência). Os participantes foram aleatorizados para um de dois grupos: um grupo tratado com diltiazem a 2% e outro tratado com nitroglicerina a 0,2% em pomada, a qual era aplicada topicamente na margem rectal, duas a três vezes por dia durante 6 a 12 semanas e a avaliação dos resultados ocorreu ao fim de 8 a 12 semanas, dependendo do desenho do estudo. As ferramentas usadas para a avaliação dos resultados do tratamento foram anamnese e exame clínico, incluindo toque rectal e proctoscopia. Relativamente à taxa de cura, verificou-se que ambos os tratamentos foram igualmente eficazes (*risk ratio* (RR) = 1.10; 95% *confidence interval* (CI) = 0,90 a 1,34; $z = 0,92$; $p < 0,36$), contudo no grupo tratado com diltiazem verificou-se um menor risco de recorrência da FAC (RR = 0,68; 95%CI = 0,52 a 0,89; $z = 2,77$; $p < 0,006$). No que diz respeito aos efeitos adversos, verificou-se que o uso tópico de diltiazem, em contraste com a nitroglicerina, foi associado a menos efeitos adversos (RR = 0,48; 95% CI = 0,27 a 0,86; $z = 2,46$; $p < 0,01$) e com menor incidência de cefaleias (RR = 0,39; 95% CI = 0,24 a 0,66; $z = 3,54$; $p < 0,0004$).

Com esta revisão, os autores concluíram que o diltiazem e a nitroglicerina são igualmente eficazes na cura inicial da FAC, mas a nitroglicerina foi associada a maior incidência de cefaleias e recorrência, devendo o diltiazem ser o tratamento de primeira linha. Não foi possível concluir quando ao uso desta terapêutica a longo prazo.

2. Ensaios clínicos aleatorizados e controlados

O ECAC de Pardhan A, *et al*¹⁹ publicado em 2014 teve como principal objetivo comparar a eficácia de dois agentes (diltiazem a 2% em gel e nitroglicerina a 0,2%) no alívio sintomático das FAC primárias. Foram incluídos 60 doentes com idade superior a 14 anos, aleatorizados, em igual número, para tratamento com diltiazem ou nitroglicerina tópicos, aplicados duas ou três vezes por dia, respetivamente, por um período de duas semanas. Foram avaliados o alívio sintomático relatado pelo doente usando a escala visual analógica (*outcome* primário), os efeitos adversos e os custos totais do tratamento (*outcomes* secundários). Todos os participantes completaram o estudo, 52% eram do género masculino, com uma média de idade de 37 ± 11 anos. O período médio de dor por FAC foi de 60 dias e 65% dos participantes tinham recebido tratamento prévio. Os doentes que foram tratados com diltiazem relataram maior alívio sintomático que os tratados com nitroglicerina ($p = 0,01$), com alívio excelente em 15 (50%) comparado com 5 (16,6%). Os efeitos adversos foram superiores no grupo tratado com nitroglicerina ($p = 0,01$), sendo o mais comum cefaleia que ocorreu em 12 (40%). O custo de tratamento foi comparável entre os dois grupos, sem diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,28$). Os autores concluíram que a esfínterectomia química com diltiazem tópico a 2% é um tratamento de primeira linha efetivo para o alívio sintomático das fissuras anais.

O estudo de Bulus H, *et al*,²⁰ publicado em 2013, avaliou a eficácia e os efeitos adversos do mononitrato de isossorbida e diltiazem tópicos, quando administrados isoladamente e em associação no tratamento da fissura anal. Neste ensaio foram incluídos inicialmente 60 participantes com sintomas devidos a FAC primária durante mais de dois meses e 55 completaram o ensaio. Anteriormente ao uso destes agentes tópicos, todos os participantes foram tratados com laxantes expansores de volume fecal e banhos de assento durante seis semanas. Os participantes foram aleatorizados em três grupos: Grupo A ($n = 18$; mononitrato de isossorbida a 0,2%), Grupo B ($n = 18$; diltiazem a 2%) e Grupo C ($n = 19$; diltiazem a 2% + mononitrato de isossorbida a 0,2%). Cada grupo aplicou estes agentes na margem anal em pomada duas vezes por dia, durante oito semanas.

TABELA 1

Quadro resumo da meta-análise analisada.

Referência	População	Métodos	Resultados	NE
Sajid MS, <i>et al</i> ⁸ (2012)	7 ECAC (n = 481)	Diltiazem a 2% (n = 238) Versus Nitroglicerina a 0.2% (n = 243) (ambos aplicados 2 a 3 vezes/dia, durante 6 ou 12 semanas)	Ambos são igualmente eficazes (RR = 1,10; 95% CI = 0,90 a 1,34; p < 0,36) Diltiazem mostrou menor risco de recorrência (RR = 0,68; CI 95% = 0,52 a 0,89; p < 0,006) e menos efeitos adversos (RR = 0,48; 95% CI = 0,27 a 0,86; p < 0,01), incluindo cefaleia (RR = 0,39; 95%CI = 0,24 a 0,66; p < 0,0004)	2

ECAC: Ensaios clínicos aleatorizados e controlados; RR: Risk ratio; CI: Confidence interval; p: p-value; NE: Nível de evidência.

Todos os participantes foram contactados uma semana após o início do tratamento para avaliar a existência de complicações. Ao fim de oito semanas de tratamento, os participantes foram avaliados relativamente aos resultados do exame físico, sintomas e complicações. A dor foi avaliada usando a escala visual analógica e o nível de tensão durante a defecação foi graduado numa escala de 4 pontos antes e após o tratamento. As médias de scores de dor antes e após o tratamento foram de 6,5/1,67 no grupo A, 8,11/3,22 no grupo B e 7/1,89 no grupo C. A redução da dor pela escala visual analógica mostrou ser estatisticamente significativa em cada grupo (grupo A: p = 0,0001; grupo B: p = 0,001; grupo C: p = 0,0001), contudo tal não se verificou entre os grupos (p = 0,957). As médias dos níveis de tensão durante a defecação foram de 2,11/0,72 no grupo A, 2,17/0,94 no grupo B e 11,95/0,47 no grupo C. Esta redução mostrou ser estatisticamente significativa em cada grupo (grupo A: p = 0,001; grupo B: p = 0,001; grupo C: p = 0,003), sem diferenças entre grupos (p = 0,888). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos relativamente ao exame físico (p = 0,990). Verificou-se uma melhoria das fissuras anais em 77,8% dos pacientes no grupo A, 72,2% no grupo B e 73,7% no grupo C. As reações adversas mais comuns foram cefaleias e prurido, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (p = 0,359 e p = 0,350, respetivamente). Os autores deste estudo concluíram que os nitratos tópicos e o diltiazem tópico separadamente ou a sua combinação são

eficazes no tratamento das FAC e que nenhum dos tratamentos mostrou ser superior.

O ECAC de Ala S, *et al*,²¹ publicado em 2012, comparou o diltiazem tópico em gel e a pomada de nitroglicerina tópica para o tratamento das FAC, procurando responder a duas questões principais: qual o mais eficaz no tratamento das FAC e se os efeitos adversos com o diltiazem eram menores que com a nitroglicerina. Para isso, foram envolvidos 61 participantes com idades compreendidas entre os 16 e os 81 anos com diagnóstico de FAC primárias. Os doentes foram aleatoriamente alocados em um de dois grupos: Grupo A (n = 36) que aplicou diltiazem em gel a 2% e grupo B (n = 25) aplicou nitroglicerina em pomada a 0,2% na margem perianal, duas vezes por dia durante oito semanas. Os doentes foram observados (exame clínico com inspeção visual da fissura anal) antes do tratamento e a cada duas semanas. Foram avaliados o alívio da dor pela escala visual analógica da dor, a cura da fissura definida pela resolução dos sintomas (dor e hemorragia) e ausência de fissura na inspeção e, ainda, o aparecimento de efeitos adversos. No grupo A verificou-se a cura da fissura em 33/36 (91,66%) dos doentes após 6 semanas de tratamento. No grupo B verificou-se a cura da fissura em 15/25 (60%) após 8 semanas. Neste grupo, 10 doentes descontinuaram o estudo principalmente devido ao aparecimento de cefaleias com o tratamento. A diminuição da média do score de dor foi significativamente maior no grupo A na segunda semana em comparação com o grupo B (p < 0.001), mas na quarta e sex-

TABELA 2

Quadro resumo dos ensaios clínicos controlados e aleatorizados analisados.

Referência	População/Métodos	Resultados	JADAD	NE
Pardhan A, <i>et al</i> ¹⁹ (2014)	Diltiazem a 2% em gel (n = 30) aplicado 2 vezes /dia <i>Versus</i> Nitroglicerina a 0,2% (n = 30) aplicada 3 vezes /dia (2 semanas)	Maior alívio sintomático com diltiazem ($p = 0,01$) Efeitos adversos mais frequentes com nitroglicerina ($p = 0,01$) O custo de tratamento foi semelhante entre os 2 grupos ($p = 0,28$)	5	1
Bulus H, <i>et al</i> ²⁰ (2013)	Grupo A (n = 18; mononitrato de isosorbida a 0,2%) Grupo B (n = 18; diltiazem a 2%) Grupo C (n = 19; diltiazem a 2% + mononitrato de isosorbida a 0,2%) (2 vezes/dia, 8 semanas)	A redução da dor e do esforço na defecação foi significativa em cada grupo (A: $p = 0,0001$ e $p = 0,001$; B: $p = 0,001$ e $p = 0,001$; C: $p = 0,0001$ e $p = 0,003$). Sem diferenças entre os grupos ($p = 0,957$ e $p = 0,888$). Não houve diferenças entre os grupos quanto aos efeitos adversos ($p = 0,359$ cefaleias e $p = 0,350$ prurido anal)	2	2
Ala S, <i>et al</i> ²¹ (2012)	Grupo A (n = 36; diltiazem em gel a 2%) <i>Versus</i> Grupo B (n = 25; nitroglicerina a 0,2%) (2 vezes /dia, 8 semanas)	Diminuição maior da dor no grupo A na segunda semana ($p = 0,001$). Maior taxa de cura no grupo A ($p = 0,001$) Cefaleia: todos os pacientes do grupo B, mas em nenhum do grupo A. Obstipação e prurido: superiores no grupo B ($p = 0,001$)	5	1
Hanumanthappa MB, <i>et al</i> ²² (2012)	Grupo Teste (n = 100; diltiazem em pomada a 2%) <i>Versus</i> Grupo controlo (n = 100; Lidocaína em pomada a 2%) (2 vezes/dia, 6 semanas)	Cura: 72% grupo teste vs 23% grupo controlo ($p < 0,0001$); Diminuição da dor com diltiazem; Redução de sangramento: 80% diltiazem vs 42% lidocaína ($p < 0,001$); Ausência de corrimento e prurido anal: 90% diltiazem vs 50% lidocaína ($p < 0,0001$); Cefaleias ligeiras: 3% diltiazem vs 0% com lidocaína ($p < 0,0001$); Prurido perianal: 10% diltiazem vs 4% lidocaína ($p < 0,0001$); Recorrência de sintomas: 4,61% diltiazem vs 38% lidocaína.	1	2

NE: Nível de evidência.

ta semanas foi semelhante entre os grupos. Na oitava semana ninguém referiu dor. Quanto aos efeitos adversos, no grupo B todos os elementos relataram cefaleias, mas tal não se observou em nenhum doente do grupo A. De forma semelhante, a obstipação e prurido anal foi superior no grupo B em comparação com o grupo A ($p < 0,001$). Os autores deste ensaio clínico concluíram que o

diltiazem a 2% é mais eficaz que a nitroglicerina a 0,2% no tratamento das FAC e que está associado a menos efeitos adversos.

O estudo de Hanumanthappa MB, *et al*,²² publicado em 2012, avaliou a eficácia do diltiazem tópico a 2% na cura das FAC. Foram incluídos 200 doentes, entre os 18 e os 65 anos, com FAC primárias que foram aleatoriamente divididos em

TABELA 3

Quadro resumo da norma de orientação clínica analisada.

Referência	Recomendação	NE	FR
Cross KLM, <i>et al</i> (2008)	Diltiazem tópico apresenta eficácia semelhante à nitroglicerina mas com menos efeitos secundários e deve ser recomendado como tratamento de primeira linha na fissura anal. Os doentes devem ser alertados para o prurido anal.	1	A

NE: Nível de evidência; FR: Força de recomendação.

dois grupos (100 em cada grupo). Aos participantes no grupo de teste foi pedido que aplicassem diltiazem tópico a 2% em pomada no interior do canal anal e 1cm circunferencialmente no ânus e aos do grupo controlo foi solicitado que aplicassem lidocaína a 2% em pomada, duas vezes por dia durante seis semanas. Todos os doentes foram instruídos para ter uma alimentação rica em fibras e realizar banhos de assento. Os participantes foram avaliados de duas em duas semanas durante o período de estudo (até à sexta semana) e depois bimensalmente durante um ano para cura da fissura, alívio da dor, controlo da hemorragia, controlo do corrimento e prurido anal, efeitos adversos e recorrência. A dor foi avaliada recorrendo a uma escala graduada de 0 a 100. A cura da fissura foi definida como o completo desaparecimento da fissura ao exame físico. Considerou-se recorrência da doença se houvesse aparecimento dos sintomas e/ou da fissura até um mês após as seis semanas de tratamento. Verificou-se a completa da fissura em 72% dos doentes do grupo teste contra 23% no grupo controlo às 6 semanas ($p < 0,0001$). A média de dor no grupo teste desceu de 80 para 5 na sexta semana, tendo sido observado um efeito máximo nas primeiras quatro semanas. Relativamente à hemorragia, em 80% dos doentes do grupo teste verificou-se uma diminuição da hemorragia no fim das 6 semanas de tratamento em comparação com 42% no grupo controlo ($p < 0,001$). De igual forma, também houve uma redução maior do prurido anal no grupo teste em comparação com o grupo controlo ($p < 0,0001$). Relativamente aos efeitos adversos, no grupo teste, 3% dos participantes relataram cefaleias ligeiras que respondiam ao paracetamol contra 0% no grupo controlo ($p < 0,0001$). O prurido anal foi outro efeito adverso referido por 10%

dos doentes do grupo teste contra 4% do grupo controlo ($p < 0,0001$), o qual não necessitou de qualquer tratamento. A taxa de recorrência foi superior no grupo controlo (38%) em comparação com o grupo teste (4,61%).

Os autores deste estudo concluem que a taxa de cura com o diltiazem foi satisfatória, assim como o alívio da dor. Os dois efeitos adversos mais comuns foram as cefaleias e o prurido anal, contudo ambos tiveram uma intensidade ligeira e foram bem tolerados. Desta forma, afirmaram que o diltiazem é eficaz no tratamento das FAC e pode ser considerado como um tratamento de primeira linha.

3. Norma de orientação clínica

A NOC da Associação de Coloproctologia da Grã-Bretanha e Irlanda³ publicada em 2008 refere que o diltiazem tópico tem eficácia semelhante à nitroglicerina, mas com menores efeitos adversos e deve ser recomendada como tratamento de primeira linha para a fissura anal crónica, alertando que os pacientes devem ser avisados sobre o risco de prurido anal. Os autores atribuem-lhe um nível de evidência de I e uma força de recomendação A, uma vez que se esta evidência se obtém de ensaios clínicos aleatorizados e controlados.

DISCUSSÃO

Os estudos encontrados, no geral, são consensuais relativamente à conclusão que se pode tirar. O diltiazem tópico deverá ser considerado como terapêutica de primeira linha no tratamento e alívio das FAC primárias.

Nos estudos encontrados, o diltiazem tópico a 2% teve eficácia igual ou superior aos nitratos tópicos e à lidocaína. Relativamente à taxa de cura, observada no exame físico dos doentes

com inspeção anal, verificou-se que tanto o diltiazem como a nitroglicerina ou o mononitrato de isossorbida parecem ter eficácia semelhante, mas são superiores à lidocaína. Constatou-se um alívio sintomático igual ou superior nos doentes tratados com diltiazem tópico em comparação com a nitroglicerina tópica, com menos efeitos adversos, nomeadamente cefaleias, prurido anal e obstipação. Os efeitos adversos relatados com o uso de diltiazem tópico foram principalmente cefaleias e prurido anal, os quais foram ligeiros e bem tolerados, com baixas taxas de descontinuação. No que diz respeito à taxa de recorrência, esta parece ser menor com o uso de diltiazem tópico. Na MA de Sajid MS, *et al*¹⁸ foi comparado o uso de diltiazem com o uso de nitroglicerina e verificou-se uma menor taxa de recorrência. No estudo de Hanumanthappa MB, *et al*²² foi comparada a utilização de diltiazem e de lidocaína e foi feito o seguimento dos pacientes bimensalmente até um ano, verificando uma taxa menor de recorrência com o diltiazem.

Todos os *outcomes* analisados mostram evidência orientada para o doente (*Patient-Oriented Evidence that Matters* – POEM). O desenho dos estudos é heterogéneo entre si, mas todos usaram diltiazem a 2% versus nitratos a 0,2% (nitroglicerina ou mononitrato de isossorbida) ou lidocaína a 2% em pomada ou gel. A forma de aplicação dos tópicos foi semelhante, mas a quantidade e os períodos de aplicação variaram bastante de 2 a 12 semanas, assim como o seguimento posterior dos pacientes.

Nestes estudos foram incluídos como participantes crianças com idades a partir dos 14 anos e adultos pelo menos até aos 81 anos. Este facto adicionado à baixa taxa de descontinuação dos estudos devido a efeitos adversos permite-nos afirmar que o diltiazem tópico a 2%, para além de ter uma boa eficácia na cura e alívio sintomático das FAC primárias, é um tratamento seguro. Não foi possível tirar conclusões sobre o uso deste tipo de terapêutica a longo prazo, uma vez que os períodos de tratamento foram curtos.

De acordo com o conhecimento atual, conclui-se que o diltiazem tópico é eficaz no tratamento e alívio sintomático das FAC primárias, pelo que, também, deve ser considerado terapêutica de primeira linha no tratamento desta patologia (Força de Recomendação A). ■

REFERÊNCIAS

1. Amaro P, Duarte A. Fissura Anal Parte I – Fundamentos Teóricos. Rev Port Coloproct. 2009; 6(1): 18-26.
2. Lockhart-Mummery JP Diseases of the rectum and colon and their surgical treatment. Toronto: MacMillan; 1934.
3. Cross KL, Massey EJ, Fowler AL, Monson JR. The management of anal fissure: ACPGBI position statement. Colorectal Dis. 2008 Nov;10 Suppl 3:1-7.
4. Jonas M, Scholefield JH. Anal Fissure. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30:167-81.
5. Bhardwaj R, Parker MC. Modern Perspectives in the treatment of chronic anal fissures. Ann R Coll Surg Eng 2007;89:472-8.
6. Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. Br J Surg. 1986;83:1335-44.
7. Utzig MJ, Kroesen AJ, Buhr HJ. Concepts in pathogenesis and treatment of chronic anal fissure – a review of the literature. Am J Gastroenterol. 2003;98:968-74.
8. Hancock BD. The internal sphincter and anal fissure. Br J Surg. 1977;64:92-5.
9. Gibbons CP, Read NW. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? Br J Surg. 1986;73:443-5.
10. 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: 664-9.
11. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Diagnosis and care of patients with anal fissure. Gastroenterology. 2003;124: 233-4.
12. Amaro P, Duarte A. Fissura Anal Parte II – Abordagem Prática. Rev Port Coloproct. 2009; 6(1): 30-32.
13. Nelson RL, Chattopadhyay A, Brooks W, Platt I, Paavana T, Earl S. Operative procedures for fissure in ano. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11):CD002199.
14. Altomare DF, Binda GA, Canuti S, Landolfi V, Trompetto M, Villani RD. The management of patients with primary chronic anal fissure: a position paper. Tech Coloproctol. 2011 Jun;15(2):135-41.
15. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;(2):CD003431.
16. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. Am Fam Physician. 2004 Feb 1;69(3):548-56.
17. Berger VW, Alpers SY. A general framework for the evaluation of clinical trial quality. Rev Recent Clin Trials. 2009 May;4(2):79-88.
18. Sajid MS, Whitehouse PA, Sains P, Baig MK. Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryltrinitrate for the nonoperative management of chronic anal fissure. Colorectal Dis. 2013 Jan;15(1):19-26.
19. Pardhan A, Azami R, Mazahir S, Murtaza G. Diltiazem vs. glyceryl tri-nitrate for symptomatic relief in anal fissure: a randomised clinical study. J Pak Med Assoc. 2014 May;64(5):510-3.
20. Bulus H, Varol N, Tas A, Coskun A. Comparison of topical isosorbide mononitrate, topical diltiazem, and their combination in the treatment of chronic anal fissure. Asian J Surg. 2013 Oct;36(4):165-9.
21. Ala S, Saeedi M, Hadianamrei R, Ghorbanian A. Topical diltiazem vs. topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure: a prospective, randomized, double-blind trial. Acta Gastroenterol Belg. 2012 Dec;75(4):438-42.
22. Hanumanthappa MB, Suvarna R, Rai D, Guruprasad. Topical Diltiazem is Superior to Topical Lignocaine in the Treatment of Chronic Anal Fissure: Results of A Prospective Comparative Study. Journal of Clinical & Diagnostic Research; 2012 Aug, 6 (6):101