

Recomendações de tratamento da fissura anal

Anal fissure treatment recommendations

Autores das recomendações: Rafaela V. Loureiro¹, Patrícia Motta Lima², Maria João Bettencourt¹, José Assunção Gonçalves²

1. Serviço de Gastroenterologia do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, EPE
2. Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Beatriz Ângelo

Atualização das recomendações: Miguel Martins^{3,4}, Marisa D. Santos⁵, Rosa Coelho^{3,4,6}

3. Departamento de Gastroenterologia, Centro Hospitalar Universitário de São João
4. *World Gastroenterology Organization Training Center*, Porto
5. Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar do Porto
6. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO

A fissura anal é uma doença benigna frequente caracterizada pela laceração da anoderme desde a linha pectínea até a margem anal. A sua etiologia é multifatorial, estando envolvidos o trauma do canal anal, espasmo do esfíncter anal interno (EAI) e isquemia local. As doenças inflamatórias intestinais, infeções e neoplasias são causas menos frequentes. Clinicamente, a fissura anal manifesta-se por proctalgia e rectorragias durante e após a evacuação. Os objetivos do tratamento incluem o alívio dos sintomas, cicatrização da ferida, prevenção da recorrência e manutenção da continência anal. O tratamento médico não específico consiste em medidas higieno-dietéticas e analgesia e é eficaz em cerca de metade dos casos. Na persistência dos sintomas e ausência de cicatrização, o tratamento médico específico visa o relaxamento do EAI através da aplicação tópica de nitratos, bloqueadores de canais de cálcio ou injeção de toxina botulínica. Na falência do tratamento médico, está indicado o tratamento cirúrgico, com ótimos resultados em termos de cicatrização e recorrência, à custa de um risco não desprezível de perturbação da continência anal. A escolha de técnica operatória baseia-se na presença/ausência de hipertonía do EAI e de fatores de risco para incontinência anal. A esfínterectomia lateral interna (ELI) é a abordagem de eleição. As técnicas de preservação esfíncteriana compreendem a anoplastia com retalho, associada ou não à fissurectomia.

ABSTRACT

Anal fissure is a common benign anorectal disease characterized by a longitudinal tear in the anoderm that extends from the dentate line to the anal verge. Its etiology is multifactorial including anal trauma, sphincter spasm and local ischemia. Less common causes include inflammatory bowel diseases, infections or tumors. Anal fissure typically causes anal pain and anorectal bleeding on defecation. The goals of the treatment are the relief of symptoms, wound healing, prevention of recurrence and maintenance of anal continence. Non-specific medical treatment includes hygiene and dietary measures and pain relief medication. This results in healing of almost half of the patients. For nonresponders, specific medical treatment aims to relax the internal anal sphincter (IAS) with topical nitrates, calcium channel blockers or botulinum toxin. If medical treatment fails, surgical management has good results in terms of healing and recurrence rates, despite the risk of subsequent anal incontinence. The surgical approach is based on the presence/absence of IAS hypertonia and underlying risks for anal incontinence. Lateral internal sphincterotomy is the gold-standard surgery. Sphincter-preserving surgical approaches include anoplasty with anocutaneous flap and fissurectomy.

INTRODUÇÃO

A fissura anal é uma solução de continuidade linear ao nível da anoderme, distalmente à linha pectínea [1, 2]. Trata-se de uma entidade benigna prevalente, sendo a causa mais comum de dor anal e um dos motivos mais frequentes de consulta em proctologia. Pode ter um impacto significativo na qualidade de vida do doente, bem como na sua condição pessoal, social e profissional. É de notar que pode ter um percurso arrastado, com cicatrização lenta, com múltiplas tentativas de tratamento e recorrências. Pode estar associada a custos significativos, uma vez que pode levar ao afastamento laboral, necessidade de cuidados médicos e despesas com produtos de higiene e medicamentos, geralmente não comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum em adultos jovens e afeta igualmente ambos os sexos. Nas mulheres, o terceiro trimestre da gravidez e o pós-parto são períodos em que existe maior predisposição para esta patologia anorretal [3].

As fissuras anais típicas (ou primárias) são geralmente identificadas na linha média do canal anal. Na maioria das situações (cerca de 80-90%) ocorrem na comissura anal posterior, embora possam também surgir na comissura anterior em 10% dos casos, em especial na mulher [4]. Cerca de 1% das fissuras anais são consideradas atípicas (ou secundárias), apresentando múltiplas lesões ou localização lateral. Nestes casos, deve-se suspeitar de causas secundárias, que devem ser excluídas, nomeadamente doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerosa), infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), doenças sexualmente transmissíveis, tuberculose, neoplasias (ex. cancro anal), dermatoses (ex. psoríase) [5-7].

FISIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

A fisiopatologia associada a fissura anal típica (ou primária) ainda não está totalmente esclarecida. A teoria mais amplamente aceite sustenta que o evento central responsável pelo desencadear desta condição é um traumatismo do canal anal, geralmente associado à passagem de fezes duras e/ou volumosas, ou diarreia grave que causa irritação local e resulta de uma laceração cutânea do canal anal. Embora a obstipação seja o fator mais frequente, outros como cirurgias anorretais, procedimentos endoluminais, atividade sexual anal e parto, assim com exames invasivos para diagnóstico (como exames proctológicos, endoscópicos, ecográficos) ou procedimentos terapêuticos (como enemas e supositórios) podem também estar descritos [2]. O traumatismo do canal anal, levará a hipertonicidade/espasmo do esfíncter anal interno (EAI) que, por sua vez, poderá levar a uma diminuição do fluxo sanguíneo, isquemia e, conseqüentemente, dificuldade na cicatrização do traumatismo [6-8]. A figura 1 resume o mecanismo fisiopatológico associado à fissura anal típica.

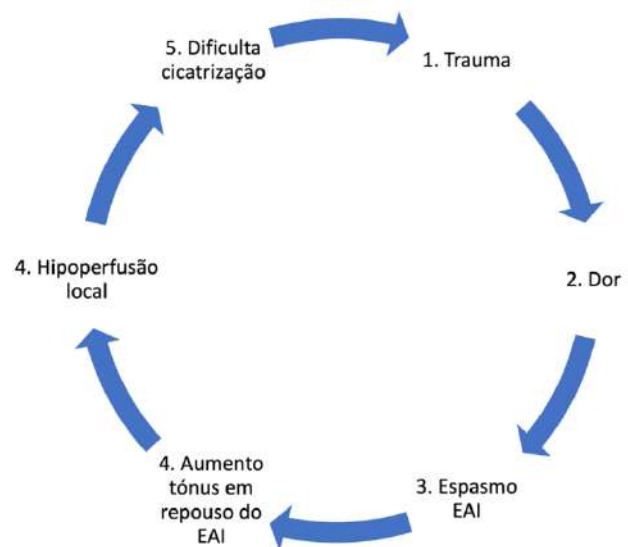


FIGURA 1. Mecanismo fisiopatológico subjacente ao desenvolvimento de uma fissura anal típica. Adaptado de Madalinski et [8] EAI – esfíncter anal interno

A evolução da fissura anal pode variar e incluir um episódio agudo que é rapidamente reversível e pode caracterizar-se por recorrências frequentes intercaladas com períodos de alívio completo. Por outro lado, existe a possibilidade da fissura anal evoluir para uma condição crónica, com pouca probabilidade de remissão espontânea. Geralmente, considera-se que uma fissura anal é crónica quando persiste por mais de 8 semanas [4, 6].

A fissura anal aguda é tipicamente caracterizada por uma fenda simples, superficial e pouco profunda na anoderme e que cicatriza em até 60% dos casos com medidas terapêuticas simples.

Por outro lado, a fissura anal crónica apresenta uma laceração mais profunda, com aspeto escavado, geralmente acompanhada de edema e fibrose, sendo possível que as fibras de EAI fiquem expostas [4, 9]. Além disso, as fissuras crónicas podem manifestar-se externamente com uma pequena protuberância cutânea conhecida como marisca sentinela, e internamente pode apresentar uma papila hipertrófica [4]. A fissura anal crónica está frequentemente associada a espasmos do EAI e aumento da pressão de repouso do canal anal. No entanto, em alguns casos, também pode ocorrer mesmo quando o esfíncter apresenta um tónus normal ou até mesmo reduzido [6].

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Clinicamente, os sintomas da fissura anal incluem a dor intensa e tipicamente latejante na região anal durante e após a defecação em aproximadamente 90% dos doentes, podendo ser acompanhada por retorragias em pequena quantidade, geralmente identificadas no papel higiénico [6, 10, 11]. A dor experimentada pelos doentes é descrita como aguda, intensa, latejante, muitas vezes desproporcional, podendo persistir vários minutos a horas após a defecação. O doente pode temer ou até mesmo evitar a defecação, podendo resultar no endurecimento progressivo das fezes e agravamento do traumatismo defecatório. Embora as retorragias possam ser pontualmente aparatosas, habitualmente são de pequeno volume ou mesmo vestigiais e raramente condicionam anemia ou compromisso hemodinâmico. A fissura anal pode ser ainda uma causa de prurido ou escorrência anal.

O diagnóstico de fissura anal é clínico e pode ser confirmado mediante a realização do exame proctológico [12]. A avaliação de uma possível fissura anal começa com a inspeção, que é a etapa mais importante neste processo. Através do afastamento das nádegas é possível a visualização da margem anal durante o esforço defecatório, onde geralmente a fissura pode ser identificada. No entanto, o espasmo do esfíncter anal, que é um achado clássico, pode dificultar a sua adequada visualização. A utilização de exames complementares deve ser limitada, mas poderá ser necessária uma colonoscopia para esclarecimento diagnóstico [2]. O toque retal geralmente não é necessário para o diagnóstico e pode até ser evitado na fase inicial, devido à intensa dor associada [2]. Quando tolerado pelo doente, pode fornecer avaliação subjetiva do tónus do esfíncter anal, embora a acuidade diagnóstica do exame físico para avaliar o seu tónus seja baixa e pode aumentar a dor, devido à possível contração reflexa do músculo [2]. Assim, uma vez realizado o diagnóstico de fissura anal a partir da história clínica e inspeção, o exame proctológico (com toque retal e exame anuscópico) podem ser adiados durante a fase sintomática.

TRATAMENTO

Os princípios do tratamento da fissura anal primária baseiam-se: (1) no alívio sintomático, (2) na resolução da condição subjacente responsável pela fissura, nomeadamente obstipação ou outras causas de trauma anal, (3) na interrupção do ciclo de hipertonia do EAI, aumentando o fluxo sanguíneo local, permitindo assim a sua cicatrização [13]. A maioria dos doentes apresenta um prognóstico favorável, com boa resposta ao tratamento médico e baixa taxa de recidiva, desde que sejam mantidos os cuidados com a dieta e as mudanças no estilo de vida [14].

Tratamento médico não específico

O tratamento médico não específico da fissura anal desempenha um papel fundamental, tanto no tratamento da fissura anal aguda, como da crónica, sendo seguro e com poucos efeitos adversos [9, 15]. Inclui mudanças na dieta e hábitos alimentares, banhos de assento, uso de laxantes (geralmente, expansores de volume ou osmóticos) e, em alguns casos, a aplicação tópica de agentes para alívio sintomático [16].

Dieta rica em fibras

Uma dieta adequada desempenha um papel crucial no tratamento da fissura anal. Recomenda-se uma alimentação rica em fibras (20-30 g/dia), incluindo frutas, vegetais e cereais, enquanto se deve evitar alimentos gordurosos e processados [17]. Aumentar a ingestão de água (1,5-2 L/dia) também é importante [17]. Opções de fibras hidrossolúveis (como cevada e aveia), ou fibras insolúveis (como farelo de trigo, centeio, cereais integrais, arroz integral, alface, escarola, brócolos, feijão verde, maçã e cascas de outras frutas), podem ser consideradas. As fibras hidrossolúveis têm a capacidade de serem facilmente fermentadas e de reter água no início do sistema digestivo, resultando na formação de uma mistura viscosa *gel-like*. Por outro lado, as fibras insolúveis têm um efeito maior na retenção de água ao longo do cólon, além de servirem como substrato para a flora intestinal, o que contribui para o aumento do volume fecal [18]. O uso de suplementos de fibra, como o psílio, também pode ser recomendado [9].

Após a cura, é importante manter uma dieta rica em fibras (pelo menos 5 a 15 g/dia) e adequada ingestão de água a longo prazo, para prevenção de recorrência da doença, que na ausência destas medidas gerais pode ser de até 75% [14, 19].

Um estudo de Carroccio et al. avaliou a eficácia de uma dieta oligoantigénica na cicatrização de fissura anal, em 81 doentes vs. 80 doentes (grupo controlo), com eliminação de leite de vaca, trigo, ovos, tomate e chocolate, alcançando uma taxa de cicatrização completa de 69% vs. 45% no grupo de controlo. No entanto, para além da dieta oligoantigénica foram utilizadas concomitantemente nifedipina e lidocaína, o que não permite a avaliação do papel isolado desta dieta na cicatrização da fissura [20]. Como tal, restrições dietéticas como uma dieta oligoantigénica não podem ser para já recomendadas.

Banhos de assento

Os banhos de assento, apesar da pouca evidência científica, podem proporcionar alívio sintomático e promover a higiene local, sendo geralmente isentos de efeitos adversos [21, 22]. Os banhos de assento podem contribuir também para o relaxamento do EAI e redução da dor [21, 23, 24]. Tal como outras sociedades internacionais,

recomenda-se a realização de um banho de assento água morna cerca de 5 a 10 minutos, duas vezes ao dia (manhã e noite) e após cada evacuação.

Laxantes

Os laxantes desempenham um papel importante no tratamento da obstipação, sendo necessários como complemento à dieta rica em fibras e à ingestão adequada de água para estabelecer um trânsito intestinal adequado. No entanto, o seu uso deve ser cauteloso para evitar diarreia, que pode agravar a fissura anal.

Anestésicos tópicos e outros

Embora o uso tópico de anestésicos locais como lidocaína, vitaminas ou agentes anti-inflamatórios como corticosteróides sejam frequentemente utilizados, não há evidências de que sejam superiores ao placebo no processo de cicatrização da fissura [25]. No entanto, esses agentes podem ser considerados para alívio sintomático, mas o seu uso deve ser limitado a até 7 a 10 dias de forma a evitar sensibilização da pele.

Tratamento médico específico

No tratamento médico específico de fissura anal, podem ser utilizados medicamentos tópicos, como os nitratos, os bloqueadores de canais de cálcio e a toxina botulínica, com o objetivo principal de promover o relaxamento do EAI [26].

O uso de agentes farmacológicos tópicos é considerado como uma opção de segunda linha no tratamento de fissura anal aguda, embora existam alguns autores que defendam a sua utilização na abordagem inicial dos doentes. No caso da fissura anal crónica, a terapêutica médica específica deve ser combinada com as medidas conservadas, abordadas previamente, como a primeira opção de tratamento [6, 7]. A tabela 1 resume as principais atitudes terapêuticas que podem ser consideradas no tratamento das fissuras crónicas.

TABELA 1. Principais atitudes terapêuticas a considerar no doente com fissura crónica

Principais medidas terapêuticas	% cicatrização	Efeitos adversos principais
Nitratos tópicos (Formulação em Portugal: Rectogesic®)	50%	– Cefaleias (20-30%) – Tonturas associadas a hipotensão ortostática
Bloqueadores Canais Ca ²⁺ tópicos (Formulação em Portugal: Anotrit®)	60-90%	– Cefaleia (10%), tipicamente ligeira e não requer a sua descontinuação – Dermatite de contacto (15%)
Toxina botulínica	60-80%	– Incontinência temporária para gases (até 18%) e fezes (até 5%) – Equimose no local da injeção
Esfincterotomia lateral interna	94-98%	– Incontinência fecal (3-15%)
Anoplastia com retalho	90-98%	– Incontinência fecal rara (<3%)

Nitroglicerina

O uso tópico de nitratos tem sido amplamente utilizado no tratamento da fissura anal há vários anos. Associa-se a uma cicatrização marginalmente superior da mucosa, comparativamente ao placebo. O objetivo principal deste agente é promover o relaxamento do esfíncter anal interno, através da liberação de óxido nítrico. O óxido nítrico, quando degradado, funciona como um neurotransmissor inibitório do EAI, resultando no seu relaxamento e proporcionando alívio da dor [27]. Além disso, os nitratos também têm um efeito vasodilatador, o que contribui para melhorar a circulação sanguínea local promovendo assim a cicatrização da fissura [4, 14]. Geralmente, são utilizadas pomadas de nitrato de baixa dose (com concentração de 0,1% ou 0,2%), aplicada de 2 a 3 vezes ao dia, durante 8 semanas [6, 28]. A aplicação de forma consistente deste agente cicatriza a fissura em pelo menos 50% dos pacientes e reduz significativamente a dor [6, 25, 29]. Uma revisão sistemática Cochrane, a partir de 75 ensaios clínicos randomizados, concluiu que a aplicação tópica de nitratos no tratamento de fissura anal crónica, comparativamente com o placebo, associa-se a melhoria marginal da sua cicatrização (48.9% vs. 35.5%, $p < 0.009$) [6, 25].

Os efeitos adversos mais comuns do uso de nitratos são cefaleias, seguido de tonturas associadas à hipotensão ortostática. As cefaleias ocorrem em cerca de 20-30% dos pacientes e são dose-dependentes, levando à descontinuação do tratamento numa proporção significativa de pacientes (20%) [11, 16, 30, 31]. Para prevenir as cefaleias, é possível recorrer ao uso de analgésicos orais e/ou gradualmente, ao longo de 4-5 dias, aumentar a dose de nitrato [32]. Uma revisão de vários estudos não mostrou benefício na taxa de cicatrização da fissura ou maior redução da pressão do esfíncter anal interno com o aumento da dose de nitrato. Portanto, doses mais altas não são recomendadas, pois não trazem benefícios adicionais e aumentam o risco de efeitos adversos [30, 32, 33]. Além disso, não há diferença estatisticamente significativa na taxa de cicatrização da fissura entre a aplicação da pomada no interior do ânus ou na margem anal [26].

Em pacientes que optam pelo tratamento com nitrato tópico, o uso concomitante de inibidores da fosfodiesterase, como sildenafil ou tadanafil, é contraindicado.

Em Portugal, há apenas uma formulação de nitrato em pomada retal aprovada pelo Infarmed, na concentração de 4 mg/g (0,4%) (Rectogesic®, PVP 53,13€, Infarmed). No entanto, o uso de uma fórmula manipulada com uma concentração menor (0,2%), que tem eficácia semelhante e menor incidência de efeitos adversos, pode ser considerado como uma opção terapêutica.

Outros nitratos tópicos

Apesar de existirem estudos a demonstrar a eficácia do mononitrato e do dinitrato de isossorbido no tratamento da fissura anal, atualmente, não há nenhuma formulação desses medicamentos disponíveis para aplicação tópica em Portugal [34, 35].

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio, como o diltiazem e a nifedipina, são considerados uma alternativa aos nitratos tópicos no tratamento da fissura anal. Estes medicamentos devem ser aplicados de 2 a 3 vezes por dia, durante um período de 8 semanas. O objetivo desta terapêutica é reduzir a pressão do EAI, uma vez que a contração muscular é dependente do cálcio [33].

A utilização de diltiazem tópico resulta na cicatrização da fissura anal em 65 a 95% dos pacientes, com uma taxa de efeitos adversos comparativamente menor em relação aos nitratos [33, 36-38]. Entre os efeitos adversos relatados, pode ocorrer dermatite perianal, que pode causar prurido em cerca de 15% dos pacientes, e cefaleia, que é menos comum e menos intensa em comparação com os nitratos, ocorrendo em cerca de 10% dos pacientes e geralmente não leva à interrupção do tratamento [15, 39, 40].

Em Portugal, há apenas uma formulação de diltiazem em pomada cutânea aprovada pelo Infarmed, com a concentração recomendada de 20 mg/g (2%) (Anotrit®, PVP 33,65€, Infarmed). Outra alternativa ao diltiazem é a nifedipina, que demonstrou taxa semelhante de cicatrização da fissura anal quando aplicada topicamente na concentração de 0,5%, além de uma redução de 30% na pressão do esfíncter anal interno [33, 41]. No entanto, não há formulações tópicas disponíveis em Portugal para a nifedipina, sendo possível obtê-la apenas por meio de manipulação.

Devido ao número limitado de ensaios clínicos randomizados (com um braço placebo), a comparação da eficácia entre os bloqueadores dos canais de cálcio e outros agentes tópicos, nomeadamente os nitratos, é metodologicamente difícil. No entanto, devido à menor incidência aparente de efeitos adversos, em comparação com os nitratos tópicos, os bloqueadores de canais de cálcio são considerados a primeira opção para o tratamento médico da fissura crónica por várias sociedades científicas americanas [6, 7].

A administração oral de bloqueadores dos canais de cálcio também mostrou eficácia na cicatrização da fissura anal, com taxas de cicatrização de 75%, sugerindo que o fármaco em si é mais importante do que o modo de administração [42]. Os efeitos secundários associados incluem cefaleia e edema dos tornozelos e não parecem ser significativamente mais frequentes, em comparação com a administração tópica do mesmo fármaco [25]. No entanto, são necessários mais estudos prospetivos para compreender o seu efeito a longo prazo. A aplicação tópica desta classe farmacológica mantém-se preferível [6, 7].

Tocoferol

Recentemente, surgiu um estudo randomizado sobre a aplicação de tocoferol tópico no tratamento de fissura crónica, comparativamente com os nitratos tópicos, com diminuição da dor numa proporção maior de doentes, às 2 e às 8 semanas [43]. Para além disso, também foi observado uma diminuição de episódios de recorrência no grupo tratado com este anti-oxidante tópico. No entanto, é importante notar que é um estudo unicêntrico, com um pequeno número de doentes e que não se sabe se existem diferenças em relação ao tratamento com bloqueadores de canais de cálcio tópicos. Sendo assim, são necessários mais estudos prospetivos multicêntricos, para se compreender o verdadeiro potencial terapêutico desta classe alternativa farmacológica.

Toxina botulínica A

A toxina botulínica é uma opção terapêutica a ser considerada em casos de fissura anal em que os doentes são refratários ou intolerantes aos tratamentos tópicos com bloqueadores dos canais de cálcio ou nitratos.

A toxina botulínica tipo A é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. O seu mecanismo de ação envolve o bloqueio da transmissão colinérgica ao inibir a liberação de acetilcolina na placa neuromuscular, resultando na paralisia muscular e disfunção do sistema nervoso autónomo [33]. Ao bloquear

a inervação colinérgica extrínseca que inibe o EAI, a toxina botulínica reduz a sua hipertonicidade, facilitando a cicatrização.

Existem estudos que demonstram que a taxa de cicatrização da fissura anal com a injeção de toxina botulínica é de aproximadamente 60-80% [6]. Por outro lado, uma revisão Cochrane concluiu que a eficácia no tratamento da fissura crónica é semelhante à nitroglicerina tópica [25]. A evidência científica é heterogénea e o papel da toxina botulínica no tratamento da fissura crónica é incerto. No entanto, considerando que a injeção de toxina botulínica é um tratamento menos invasivo do que a cirurgia e pode mesmo evita-la em 60-80% dos casos, torna-se uma alternativa a ser considerada antes do tratamento cirúrgico ser proposto em doentes sejam refratários ou intolerantes ao tratamento médico [6, 7, 25, 33, 44].

Adicionalmente, não existe consenso em relação à dose, local de administração, número de injeções [7, 25]. Pode ser realizada uma única injeção anteriormente ou então aplicar a toxina botulínica repartida em 2 doses lateralmente no EAI (opção mais frequentemente utilizada), devendo ser evitada a injeção na comissura anal posterior pelo risco de fibrose [45]. A dose ideal não foi determinada, no entanto, uma meta-análise recente concluiu que doses mais baixas (10 a 20 U) divididas em duas injeções são igualmente eficazes, resultando em menor risco de incontinência e recorrência a longo prazo em comparação com doses mais altas (30-50 U) [46, 47].

Os principais efeitos colaterais da toxina botulínica incluem equimose no local da injeção e incontinência gasosa (18%) e fecal (0-5%), geralmente de forma transitória [6]. Por ser uma opção terapêutica menos invasiva do que a cirurgia e com menor risco de incontinência, pelo que deve ser sempre considerada antes de se optar pelo tratamento cirúrgico. No entanto, em comparação com a esfínterectomia lateral interna, a toxina botulínica tem uma taxa de cicatrização de fissura inferior e uma taxa de recorrência mais alta [48].

Os efeitos terapêuticos da toxina botulínica duram cerca de 3-4 meses, sendo que os sintomas recidivam em até 40% dos casos. Existe alguma evidência a partir de estudos retrospectivos que o sexo feminino e o baixo IMC foram bons preditores de sucesso desta técnica [49].

A toxina botulínica tipo A geralmente é comercializada em formulações de 100 U (Botox®) a 500 U (Dysport®). A solução deve ser diluída em solução salina a 0,9% até atingir uma concentração de 10 U/mL e injetada no esfíncter anal interno às 3 e 9 horas [50]. É importante salientar que a maioria dos estudos utiliza como referência a formulação Botox®, e o equivalente de dose entre Botox® e Dysport® é de 1:3,53. Uma grande limitação no uso da toxina botulínica é o seu custo, uma vez que é uma terapia dispendiosa em comparação com os medicamentos de aplicação tópica (100 U de Botox® - PVP 171,96€, 500 U de Dysport® - PVP 233,57€, Infarmed). A aplicação da toxina botulínica pode ser realizada no consultório, sem a necessidade de sedação, e é geralmente bem tolerada pelos doentes.

No contexto de recidiva dos sintomas pode ponderar-se uma nova aplicação de toxina ou referência para cirurgia [6, 7, 51]. A combinação de toxina botulínica com a aplicação tópica de nitratos pode ser considerada em casos de fissura anal refratária, uma vez que parece haver um efeito potencializador entre eles [44, 52, 53].

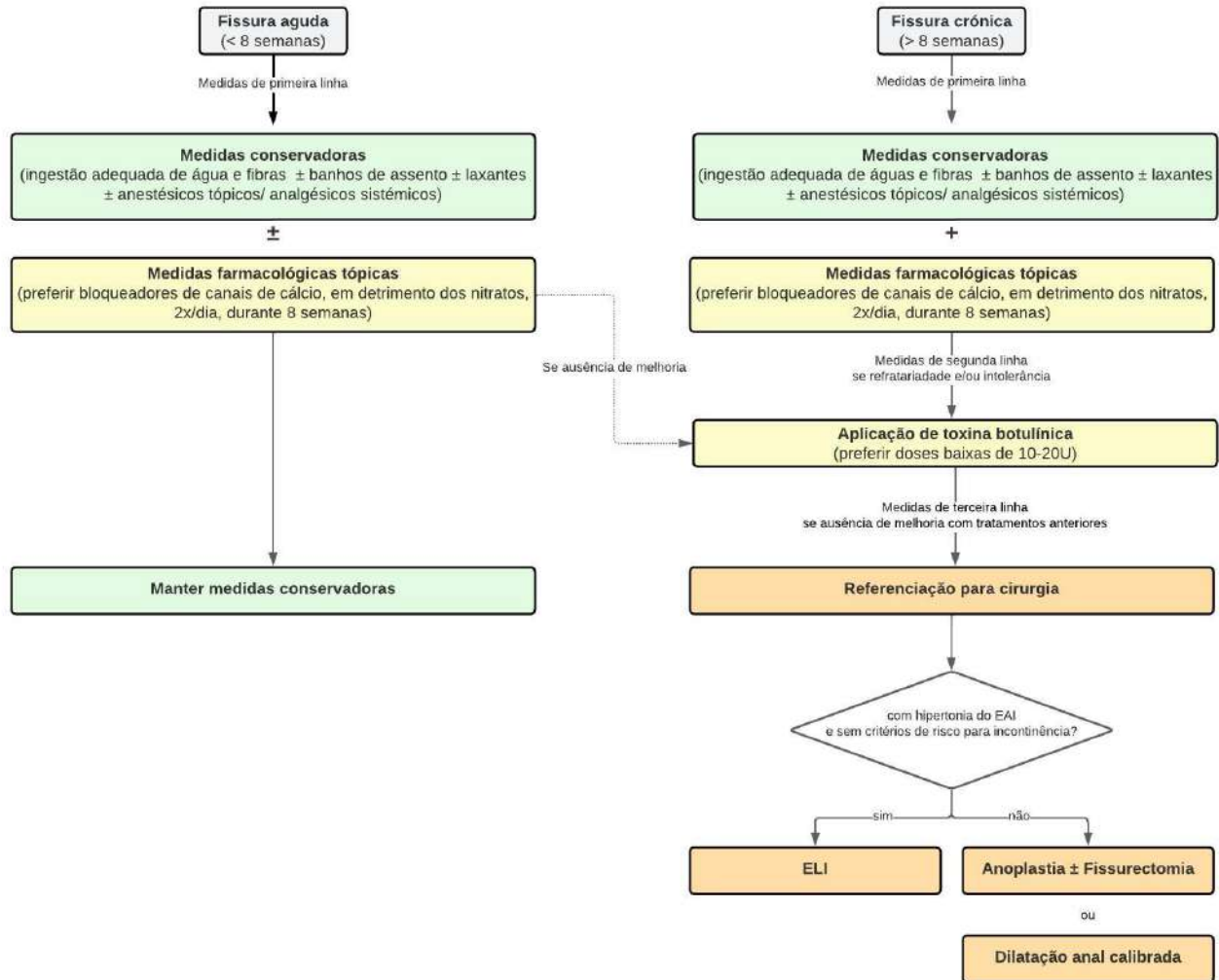


FIGURA 2. Principais atitudes terapêuticas disponíveis para o tratamento da fissura anal.

Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica da fissura anal é considerada como a opção final de tratamento, sendo reservada para os casos em que o tratamento conservador médico e a injeção de toxina botulínica falhem ou não sejam tolerados pelos doentes. A figura 2 resume as principais atitudes terapêuticas a considerar na abordagem do doente com fissura anal.

Embora a cirurgia tenha demonstrado resultados positivos em termos de cicatrização, está associada a mais complicações e, por isso, deve ser indicada com precisão, levando em consideração a seleção criteriosa dos pacientes e a escolha adequada da técnica cirúrgica.

Indicações

A abordagem cirúrgica é recomendada nos seguintes cenários:

- > Fissura anal aguda incapacitante e com intratabilidade clínica;
- > Fissura anal complicada;
- > Fissura anal atípica;
- > Fissura anal crónica refratária ao tratamento médico.

Fissura anal aguda

A fissura anal aguda deverá sempre receber tratamento médico na fase inicial [54]. O grupo restrito de doentes que persiste com dor anal incapacitante e/ou retorragias, apesar das medidas conservadoras, pode beneficiar de intervenção cirúrgica imediato. A esfínterectomia lateral interna (ELI) é a opção preferencial, devido à presença significativa de hipertonia do EAI nesses casos. [55].

Fissura anal complicada

Durante o processo de cicatrização da fissura anal, pode ocorrer a formação de uma fístula subcutânea, um falso trajeto fistuloso, devido à restauração da anoderme e re-epitelização perianal. Por outro lado, em certas situações, a fissura pode complicar com a presença de um abscesso inter-esfínteriano, submucoso ou subcutâneo. Nessas situações, é recomendada a intervenção cirúrgica, que envolve a abertura ou excisão do trajeto fistuloso no primeiro caso, e a drenagem da coleção purulenta no segundo. A escolha do tratamento cirúrgico definitivo, como a ELI ou outra técnica, será ponderada de acordo com as características individuais do doente.

Fissura anal atípica

Em certos casos, a fissura anal pode ser o primeiro sinal de uma condição patológica específica. Algumas características podem levantar suspeitas de uma úlcera atípica de origem não traumática, nomeadamente uma fissura que não cicatriza e/ou que não está associada a dor [56]. Os sinais de alarme também incluem lesões múltiplas e irregulares, fissuras que não alinhadas com a linha média, leitos endurecidos e com exsudado. Tuberculose, neoplasias malignas, VIH, doença de Crohn, doenças sexualmente transmissíveis e distúrbios hematológicos são algumas das principais causas específicas de ulceração anal [57]. A investigação deve ser direcionada de acordo com as suspeitas clínicas, e a abordagem cirúrgica pode envolver a realização de biópsias das lesões anais e/ou a colheita de material anal para pesquisa de microrganismos por PCR (*protein chain reaction*).

Fissura anal crónica

Nos casos em que o tratamento médico e a injeção de toxina botulínica não são eficazes e/ou tolerados, o tratamento cirúrgico deve ser ponderado. A decisão sobre a melhor abordagem cirúrgica será discutida a seguir.

Seleção dos doentes

Ao optar pelo tratamento cirúrgico, a técnica utilizada deve levar em consideração as características da patologia e do doente. É importante salientar que a decisão sobre a abordagem terapêutica deve ser feita em conjunto com o doente, sobretudo devido às possíveis complicações pós-operatórias relacionadas à continência anal. Portanto, é essencial avaliar cuidadosamente o potencial de incontinência anal pós-operatória do paciente. Na Tabela 2, são listadas as principais condições de saúde pré-existentes que colocam o doente num grupo de risco para o desenvolvimento de incontinência anal pós-operatória [1, 58-60].

FATORES DE RISCO PARA INCONTINÊNCIA ANAL PÓS-OPERATÓRIA
> Trauma obstétrico
> Fissura anal pós-parto
> Multiparidade
> Doença de Crohn
> Doentes idosos
> EAI hipotónico
> EAI normotónico
> Cirurgia proctológica prévia
> Radioterapia pélvica
> Incontinência anal
> Diarreia crónica
> ELI prévia incompleta

TABELA 2. Fatores de risco para incontinência anal pós-operatória

Dentro deste grupo, é recomendado evitar procedimentos que envolvam a secção do EAI, uma vez que estão associados de forma mais significativa a perturbações da continência anal no pós-operatório.

Técnica cirúrgica

Esfincterotomia anal

A hipertonia do EAI desempenha um papel essencial na maioria dos casos de fissura anal crónica [2, 13]. Para tratar essa hipertonia de forma eficaz, é realizado um procedimento que envolve a secção das fibras musculares do EAI.

Inicialmente, a técnica descrita por Brodie em 1835 e difundida por Eisenhammer em 1951 preconizava a secção da porção inferior do EAI através do leito da fissura. No entanto, observou-se que essa abordagem resultava numa ferida com maior tempo de cicatrização e uma deformidade na margem anal, conhecida como "buraco na fechadura", em cerca de 30-40% dos doentes [1, 61, 62]. Essa condição está associada a incontinência anal, *soiling* e dermatite perianal.

Como alternativa, surgiu a ELI, que se tornou a cirurgia *gold standard* no tratamento da fissura anal crónica refratária [56]. A ELI envolve a secção de uma porção do EAI através de um acesso lateral. Essa técnica pode ser realizada de forma fechada ou aberta. Na técnica fechada de Notaras, identifica-se o sulco inter-esfincteriano e insere-se uma lâmina de bisturi número 15 neste espaço [56]. Em seguida, utilizando o dedo como guia no canal anal, gira-se a lâmina medialmente com o objetivo de cortar as fibras do esfíncter anal interno [57]. Na técnica aberta de Parks, identifica-se o sulco inter-esfincteriano e faz-se uma pequena incisão

linear logo abaixo de tal sulco [56, 63]. Em seguida, procede-se à disseção romba entre o EAI e a anoderme e cortam-se as fibras do EAI sob visão direta. Após a hemóstase, a ferida pode ser fechada com fio absorvível ou deixada aberta [64].

Ambas as técnicas são de execução simples, contudo é fundamental evitar atingir a mucosa anal, para prevenir a complicação mais frequente desta cirurgia: formação de um abcesso com eventual fístula associada. Estudos comparativos mostraram que os resultados terapêuticos e as taxas de complicações são semelhantes para ambas as abordagens, embora a técnica fechada apresente uma proporção maior de esfínterotomias incompletas, o que pode resultar num discreto aumento nas taxas de recorrência [25, 57, 60, 65, 66].

A excisão da papila hipertrófica e/ou da marisca cutânea sentinela está apenas indicada por motivos de higiene e cosméticos [56]. Sugere-se a realização simultânea de hemorroidectomia à ELI para doentes que apresentam hemorroidas volumosas, uma vez que as mesmas tendem a prolapsar após a execução da esfínterotomia.

Apesar de apresentar altas taxas de cicatrização (92 a 100%) e recorrência, a ELI está associada a taxas não desprezíveis de incontinência anal (3 a 15%), principalmente para gases e *soiling* [9, 21, 60]. Para além disso, a decisão sobre a quantidade de músculo a ser seccionado na ELI deve ser discutida caso-a-caso e em detalhe com o doente, considerando os riscos e benefícios envolvidos [7]. Esta pode ser tradicional, com a secção mais extensa do EAI até à linha pectínea, ou conservadora/ “à medida da fissura”, com a secção do EAI até ao ápice da fissura. A secção insuficiente pode levar à persistência ou recidiva da fissura, enquanto a secção excessiva pode causar incontinência anal [67-69]. As taxas de incontinência anal são maiores na técnica tradicional, enquanto as taxas de recorrência são maiores na técnica conservadora [7, 70].

Fissurectomia

A excisão cirúrgica da fissura anal é recomendada quando os seus bordos estão elevados e recobertos por tecido epitelizado, já que o desbridamento da ferida estimula e facilita o processo de cicatrização.

A técnica de fissurectomia envolve a excisão dos bordos fibrosos da fissura, a curetagem do leito da ferida e a remoção da marisca cutânea sentinela e da papila anal hipertrófica [9, 71]. Na abordagem originalmente descrita por Gabriel, é feita uma pequena secção do EAI exposto na base da fissura.

Embora a remoção da papila hipertrófica e da marisca sentinela não seja obrigatória, quando realizada, está associada a uma maior taxa de satisfação com o procedimento [60, 72].

Em alguns casos, a fissurectomia pode ser combinada com outros procedimentos, como a anoplastia ou a esfínterotomia (seja cirúrgica ou química), para obter melhores resultados em termos de cicatrização e redução das taxas de recorrência [73].

Anoplastia com retalho

A técnica de retalho de deslizamento do tipo V-Y é a opção preferencial no tratamento da fissura anal cónica em casos sem hipertonia do EAI e para doentes que apresentam risco de desenvolver incontinência anal pós-operatória (conforme indicado no Quadro 1), uma vez que esta abordagem cirúrgica evita a secção do esfíncter anal [2, 13].

Nesse procedimento, o leito da fissura anal é cuidadosamente curetado e, em seguida, é utilizado um retalho de pele em formato de V-Y, com aproximadamente 1 centímetro de espessura, para cobrir a área afetada [74, 75]. Em alternativa, pode-se optar pelo uso de um retalho de avanço de mucosa retal, mas essa técnica

frequentemente resulta em ectrópio, sendo menos utilizada em relação ao retalho de pele. O tecido saudável e bem vascularizado promove a cicatrização da ferida sem interferir na pressão de repouso do canal anal [2, 13].

Estudos têm demonstrado taxas de cicatrização semelhantes às observadas na esfínterectomia lateral interna (98%), com um baixo risco de desenvolvimento de incontinência anal (0-3,3%) [76, 77].

Dilatação Anal

Ao se compreender que a hipertonia do EAI desempenha um papel central na persistência da fissura crónica, a dilatação anal foi uma das primeiras intervenções cirúrgicas propostas [78].

Descrita por Recaimer em 1829, essa técnica consistia na introdução gradual de até oito dedos no canal anal. Posteriormente, com o intuito de padronizar o procedimento, foi proposto o uso de um afastador de Parks, que deveria ser aberto até atingir 4,8 centímetros e mantido nessa posição por quinze minutos [79].

Embora a dilatação anal proporcione alívio dos sintomas e cicatrização da ferida, resulta numa distensão descontrolada dos músculos esfínterianos, o que está associado a um aumento nas taxas de incontinência anal.

Uma revisão da Cochrane que analisou sete ensaios clínicos randomizados comparando a dilatação anal com a ELI concluiu que a dilatação anal não é superior em termos de cicatrização e está associada a taxas inaceitáveis de incontinência anal [65]. Por essas razões, sugere-se que a dilatação anal no tratamento da fissura anal crónica seja descontinuada.

Dilatação Anal com Balão Calibrado

É uma técnica alternativa, que resulta de uma variação da dilatação anal, realizado de forma padronizada e controlada. Estudos realizados até o momento indicam que a taxa de cicatrização é comparável à da ELI, porém com um baixo risco de incontinência anal [80, 81]. Essa nova técnica pode se tornar uma opção alternativa no futuro, oferecendo uma possível alternativa à esfínterectomia. No entanto, a referência para cirurgia mantém-se como atitude mais prudente na maioria das situações em que existe falência da terapêutica de 1ª e 2ª linha [6, 7].

Falência do tratamento cirúrgico

A falência do tratamento cirúrgico pode ser observada de duas maneiras: ausência de cicatrização adequada ou recorrência da condição e sintomas. Em ambos os casos, é recomendada a realização de manometria anorretal e ecografia endoanal para avaliar a eficácia de uma esfínterectomia anterior [56, 82]. Se for constatada uma esfínterectomia incompleta ou ausente, pode ser considerada uma nova abordagem cirúrgica ou como alternativa a injeção de toxina botulínica [7, 9]. Se se optar por nova intervenção, esta deverá ser realizada no quadrante oposto ao previamente tratada [7, 83]. Por fim, uma opção cirúrgica adicional que preserva o esfíncter pode ser sugerida em combinação com a esfínterectomia química.

Novas terapêuticas

Novos tratamentos médicos para a fissura anal estão sob investigação.

A terapêutica com óleo de cravo-da-índia e sildenafil mostrou resultados promissores na cicatrização da fissura, no entanto o seu efeito foi demonstrado apenas em pequenas séries, sendo necessários mais estudos para poderem ser recomendados [61].

A injeção de goniautoxina, uma toxina produzida por algumas algas, é eficaz na redução da pressão de repouso do EAI, melhorando a dor e levando à cicatrização de fissuras anais crónicas, podendo ser uma alternativa à injeção de toxina botulínica [64].

Tan *et al.* desenvolveu um dispositivo de suporte perineal posterior, utilizado como modificador do assento da sanita, que mostrou reduzir os sintomas relacionados com a fissura anal, podendo funcionar como adjuvante da terapêutica [84].

O transplante autólogo de tecido adiposo do hipogastro promove a cicatrização de lesões secundárias a isquemia, tendo demonstrado resultados satisfatórios em doentes com fissura anal associada a estenose. Pode representar uma abordagem promissora no tratamento da fissura anal crónica, sobretudo se associada a estenose anal [85, 86].

A estimulação sagrada ou do nervo tibial posterior conduz, através da ativação do sistema nervoso parassimpático, ao relaxamento do EAI melhorando a perfusão sanguínea, podendo ser um método eficaz no alívio sintomático e tratamento da fissura anal crónica nos doentes que recusam tratamento mais invasivo como a cirurgia [87].

Apesar de parecerem promissoras, estas novas abordagens terapêuticas foram apenas descritas em pequenas séries, sendo necessários ensaios clínicos robustos para que a sua utilidade possa ser validada.

CONCLUSÕES

Os objetivos do tratamento da fissura anal incluem o alívio dos sintomas, cicatrização da laceração, prevenção da recorrência e manutenção da continência anal.

A maioria dos doentes tem boa resposta à terapêutica médica. O tratamento médico incluiu o tratamento médico não específico, com a resolução da causa subjacente (por exemplo a obstipação), banhos de assento e anestésicos tópicos ou analgésicos, combinado ou não com o tratamento médico específico. Este inclui a terapêutica tópica com nitratos, bloqueadores dos canais de cálcio e toxina botulínica, tendo como principal objetivo o relaxamento do EAI.

O tratamento cirúrgico está indicado como última linha, na falência da terapêutica médica inicial [9]. A abordagem cirúrgica deve considerar as características do doente e da patologia. Os riscos e os benefícios devem ser amplamente partilhados e discutidos com o doente.

A ELI é a cirurgia *gold standard* por apresentar as taxas mais elevadas de cicatrização e baixas taxas de recidiva. Todavia, é a técnica associada o maior risco de perturbações da continência anal [9, 16].

Por esse motivo, os procedimentos de preservação esfínteriana como a anoplastia de retalho, devem ser considerados em doentes com risco de incontinência anal pós-operatória [16].

Apesar dos bons resultados do tratamento cirúrgico, é necessário reforçar as recomendações de dieta rica em fibras, atividade física regular, ingestão hídrica adequada e uso de laxantes se necessário na prevenção da recorrência da patologia [9].

BIBLIOGRAFIA

1. Deus JR, G.J., *Fissura Anal: por uma terapêutica poupadora de esfíncter*. Rev Port Coloproct. 2019, 2019(16(2)): p. 84-91.
2. Amaro P, D.A., *Fissura Anal: Parte I - Fundamentos Teóricos. Guidelines*. Rev Port coloproct, 2009: p. 18-26.
3. Thubert, T., et al., *[Definition, epidemiology and risk factors of obstetric anal sphincter injuries: CNGOF Perineal Prevention and Protection in Obstetrics Guidelines]*. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2018. 46(12): p. 913-921.
4. Mathur, N. and W. Qureshi, *Anal fissure management by the gastroenterologist*. Curr Opin Gastroenterol, 2020. 36(1): p. 19-24.
5. Zaghiyan, K.N. and P. Fleshner, *Anal fissure*. Clin Colon Rectal Surg, 2011. 24(1): p. 22-30.
6. Wald, A., et al., *ACG Clinical Guidelines: Management of Benign Anorectal Disorders*. Am J Gastroenterol, 2021. 116(10): p. 1987-2008.
7. Davids, J.S., et al., *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Anal Fissures*. Dis Colon Rectum, 2023. 66(2): p. 190-199.
8. Madalinski, M.H., *Identifying the best therapy for chronic anal fissure*. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2011. 2(2): p. 9-16.
9. Arroyo, A., et al., *Treatment algorithm for anal fissure. Consensus document of the Spanish Association of Coloproctology and the Coloproctology Division of the Spanish Association of Surgeons*. Cir Esp (Engl Ed), 2018. 96(5): p. 260-267.
10. Hananel, N. and P.H. Gordon, *Re-examination of clinical manifestations and response to therapy of fissure-in-ano*. Dis Colon Rectum, 1997. 40(2): p. 229-33.
11. Nelson, R.L., *Anal fissure (chronic)*. BMJ Clin Evid, 2014. 2014.
12. Parés, D. and H. Abcarian, *Management of Common Benign Anorectal Disease: What All Physicians Need to Know*. Am J Med, 2018. 131(7): p. 745-751.
13. Amaro P, D.A., *Fissura Anal: Parte II - Abordagem Prática. Guidelines*. Rev Port coloproct, 2009: p. 30-32.
14. Jahanny B, A.J., *Anal fissures*. StatPearls Publishing - NCBI Bookshelf 2020 Jan, 2020(36).
15. Beaty, J.S. and M. Shashidharan, *Anal Fissure*. Clin Colon Rectal Surg, 2016. 29(1): p. 30-7.
16. Stewart, D.B., Sr., et al., *Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures*. Dis Colon Rectum, 2017. 60(1): p. 7-14.
17. Jensen, S.L., *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): p. 1167-9.
18. García PP, V.J., *Evolucion en el conocimiento de la fibra*. Nutr Hosp, 2007(22 Supple): p. 2:20-5.
19. Jensen, S.L., *Maintenance therapy with unprocessed bran in the prevention of acute anal fissure recurrence*. J R Soc Med, 1987. 80(5): p. 296-8.
20. Carroccio, A., et al., *Oligo-antigenic diet in the treatment of chronic anal fissures. Evidence for a relationship between food hypersensitivity and anal fissures*. Am J Gastroenterol, 2013. 108(5): p. 825-32.
21. Gupta, P.J., *Effects of warm water sitz bath on symptoms in post-anal sphincterotomy in chronic anal fissure--a randomized and controlled study*. World J Surg, 2007. 31(7): p. 1480-4.
22. Dodi, G., et al., *Hot or cold in anal pain? A study of the changes in internal anal sphincter pressure profiles*. Dis Colon Rectum, 1986. 29(4): p. 248-51.
23. Shafik, A., *Role of warm-water bath in anorectal conditions. The "thermosphincteric reflex"*. J Clin Gastroenterol, 1993. 16(4): p. 304-8.
24. Pinho, M., et al., *Do hot baths promote anal sphincter relaxation?* Dis Colon Rectum, 1993. 36(3): p. 273-4.
25. Nelson, R.L., et al., *Non surgical therapy for anal fissure*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 2012(2): p. Cd003431.
26. Nelson, R.L., et al., *A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure*. Tech Coloproctol, 2017. 21(8): p. 605-625.
27. Rattan, S. and S. Chakder, *Role of nitric oxide as a mediator of internal anal sphincter relaxation*. Am J Physiol, 1992. 262(1 Pt 1): p. G107-12.

28. Gagliardi, G., et al., *Optimal treatment duration of glyceryl trinitrate for chronic anal fissure: results of a prospective randomized multicenter trial*. Tech Coloproctol, 2010. 14(3): p. 241-8.
29. Altomare, D.F., et al., *The management of patients with primary chronic anal fissure: a position paper*. Tech Coloproctol, 2011. 15(2): p. 135-41.
30. Bailey, H.R., 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): p. 1192-9.
31. Brisinda, G., 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): p. 65-9.
32. Scholefield, J.H., 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): p. 264-9.
33. Dhawan, S. and S. Chopra, *Nonsurgical approaches for the treatment of anal fissures*. Am J Gastroenterol, 2007. 102(6): p. 1312-21.
34. Tankova, L., et al., *Topical mononitrate treatment in patients with anal fissure*. Aliment Pharmacol Ther, 2002. 16(1): p. 101-3.
35. Songun, I., et al., *Effect of isosorbide dinitrate ointment on anal fissure*. Dig Surg, 2003. 20(2): p. 122-6.
36. Shrivastava, U.K., et al., *A comparison of the effects of diltiazem and glyceryl trinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial*. Surg Today, 2007. 37(6): p. 482-5.
37. Jonas, M., et al., *A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures*. Dis Colon Rectum, 2001. 44(8): p. 1074-8.
38. Sanei, B., M. Mahmoodieh, and H. Masoudpour, *Comparison of topical glyceryl trinitrate with diltiazem ointment for the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial*. Acta Chir Belg, 2009. 109(6): p. 727-30.
39. Bielecki, K. and M. Kolodziejczak, *A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryltrinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure*. Colorectal Dis, 2003. 5(3): p. 256-7.
40. Kocher, H.M., et al., *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): p. 413-7.
41. Perrotti, P., et al., *Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study*. Dis Colon Rectum, 2002. 45(11): p. 1468-75.
42. Agrawal, V., G. Kaushal, and R. Gupta, *Randomized controlled pilot trial of nifedipine as oral therapy vs. topical application in the treatment of fissure-in-ano*. Am J Surg, 2013. 206(5): p. 748-51.
43. Ruiz-Tovar, J. and C. Llaverro, *Perianal Application of Glyceryl Trinitrate Ointment Versus Tocopherol Acetate Ointment in the Treatment of Chronic Anal Fissure: A Randomized Clinical Trial*. Dis Colon Rectum, 2022. 65(3): p. 406-412.
44. Arroyo, A., et al., *Long-term results of botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: prospective clinical and manometric study*. Int J Colorectal Dis, 2005. 20(3): p. 267-71.
45. Maria, G., et al., *Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure*. Am J Surg, 2000. 179(1): p. 46-50.
46. Yiannakopoulou, E., *Botulinum toxin and anal fissure: efficacy and safety systematic review*. Int J Colorectal Dis, 2012. 27(1): p. 1-9.
47. Shao, W.J., G.C. Li, and Z.K. Zhang, *Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure*. Int J Colorectal Dis, 2009. 24(9): p. 995-1000.
48. Chen, H.L., et al., *Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a meta-analysis of randomized control trials*. Tech Coloproctol, 2014. 18(8): p. 693-8.
49. Kyriakakis, R., et al., *What predicts successful nonoperative management with botulinum toxin for anal fissure? Am J Surg, 2020. 219(3): p. 442-444.*
50. Nasr, M., H. Ezzat, and M. Elsebae, *Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial*. World J Surg, 2010. 34(11): p. 2730-4.
51. Nigam, P.K. and A. Nigam, *Botulinum toxin*. Indian J Dermatol, 2010. 55(1): p. 8-14.
52. Lysy, J., et al., *Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure*. Gut, 2001. 48(2): p. 221-4.
53. Jost, W.H. and K. Schimrigk, *Use of botulinum toxin in anal fissure*. Dis Colon Rectum, 1993. 36(10): p. 974.
54. Perry, W.B., et al., *Practice parameters for the management of anal fissures (3rd revision)*. Dis Colon Rectum, 2010. 53(8): p. 1110-5.
55. Gibbons, C.P. and N.W. Read, *Anal hypertonia in fissures: cause or effect? Br J Surg, 1986. 73(6): p. 443-5.*
56. Gordon, P., *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus*. 3rd, ed. P.H. Gordon. 2007: Santhat Nivatvongs. 167-189.

57. Steele SR, H.T., Read TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB, *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 2016.
58. Sze, E.H., *Anal incontinence among women with one versus two complete third-degree perineal lacerations*. Int J Gynaecol Obstet, 2005. 90(3): p. 213-7.
59. Casillas, S., et al., *Incontinence after a lateral internal sphincterotomy: are we underestimating it?* Dis Colon Rectum, 2005. 48(6): p. 1193-9.
60. Cross, K.L., et al., *The management of anal fissure: ACPGBI position statement*. Colorectal Dis, 2008. 10 Suppl 3: p. 1-7.
61. Abcarian, H., *Surgical correction of chronic anal fissure: results of lateral internal sphincterotomy vs. fissurectomy--midline sphincterotomy*. Dis Colon Rectum, 1980. 23(1): p. 31-6.
62. Melange, M., et al., *Anal fissure: correlation between symptoms and manometry before and after surgery*. Int J Colorectal Dis, 1992. 7(2): p. 108-11.
63. AG, P., *The management of fissure-in-ano*. Hosp Med, 1967(1): p. 737-738.
64. Kang, W.H., et al., *Comparison of skin incisions used for open lateral internal sphincterotomies--radial versus circumferential incisions: a retrospective cohort study*. Int J Surg, 2014. 12(11): p. 1141-5.
65. Nelson, R.L., et al., *Operative procedures for fissure in ano*. Cochrane Database Syst Rev, 2011. 2011(11): p. Cd002199.
66. Acar, T., et al., *Treatment of chronic anal fissure: Is open lateral internal sphincterotomy (LIS) a safe and adequate option?* Asian J Surg, 2019. 42(5): p. 628-633.
67. Siddiqui, J., et al., *Treatment of anal fissure: a survey of surgical practice in Australia and New Zealand*. Colorectal Dis, 2019. 21(2): p. 226-233.
68. Sultan, A.H., et al., *Prospective study of the extent of internal anal sphincter division during lateral sphincterotomy*. Dis Colon Rectum, 1994. 37(10): p. 1031-3.
69. García-Granero, E., et al., *The ideal lateral internal sphincterotomy: clinical and endosonographic evaluation following open and closed internal anal sphincterotomy*. Colorectal Dis, 2009. 11(5): p. 502-7.
70. Magdy, A., et al., *Comparative study of conventional lateral internal sphincterotomy, V-Y anoplasty, and tailored lateral internal sphincterotomy with V-Y anoplasty in the treatment of chronic anal fissure*. J Gastrointest Surg, 2012. 16(10): p. 1955-62.
71. de Rosa, M., et al., *Conservative versus surgical treatment for chronic anal idiopathic fissure: a prospective randomized trial*. Updates Surg, 2013. 65(3): p. 197-200.
72. Gupta, P.J., *Hypertrophied anal papillae and fibrous anal polyps, should they be removed during anal fissure surgery?* World J Gastroenterol, 2004. 10(16): p. 2412-4.
73. Barnes, T.G., Z. Zafrani, and A.S. Abdelrazeq, *Fissurectomy Combined with High-Dose Botulinum Toxin Is a Safe and Effective Treatment for Chronic Anal Fissure and a Promising Alternative to Surgical Sphincterotomy*. Dis Colon Rectum, 2015. 58(10): p. 967-73.
74. Samson, R.B. and W.R. Stewart, *Sliding skin grafts in the treatment of anal fissures*. Dis Colon Rectum, 1970. 13(5): p. 372-5.
75. Sobrado Júnior, C.W., et al., *Anoplasty with skin tag flap for the treatment of chronic anal fissure*. Rev Col Bras Cir, 2019. 46(3): p. e20192181.
76. Giordano, P., et al., *Simple cutaneous advancement flap anoplasty for resistant chronic anal fissure: a prospective study*. World J Surg, 2009. 33(5): p. 1058-63.
77. Chambers, W., R. Sajal, and A. Dixon, *V-Y advancement flap as first-line treatment for all chronic anal fissures*. Int J Colorectal Dis, 2010. 25(5): p. 645-8.
78. Steele, S.R. and R.D. Madoff, *Systematic review: the treatment of anal fissure*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. 24(2): p. 247-57.
79. *Classic articles in colonic and rectal surgery. Stretching, massage and rhythmic percussion in the treatment of muscular contractions: Joseph-Claude-Anthelme Recamier (1774-1852)*. Dis Colon Rectum, 1980. 23(5): p. 362-7.
80. Renzi, A., 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): p. 121-7.
81. Yucel, T., et al., *Comparison of controlled-intermittent anal dilatation and lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissures: a prospective, randomized study*. Int J Surg, 2009. 7(3): p. 228-31.
82. Farouk, R., J. Gunn, and G.S. Duthie, *Changing patterns of treatment for chronic anal fissure*. Ann R Coll Surg Engl, 1998. 80(3): p. 194-6.
83. Gordon, P.H. and C.A. Vasilevsky, *Symposium on outpatient anorectal procedures. Lateral internal sphincterotomy: rationale, technique and anesthesia*. Can J Surg, 1985. 28(3): p. 228-30.
84. Garrido, R., et al., *Treatment of chronic anal fissure by gonyautoxin*. Colorectal Dis, 2007. 9(7): p. 619-24.
85. Andjelkov, K., et al., *A novel method for treatment of chronic anal fissure: adipose-derived regenerative cells - a pilot study*. Colorectal Dis, 2017. 19(6): p. 570-575.

86. Lolli, P., G. Malleo, and G. Rigotti, *Treatment of chronic anal fissures and associated stenosis by autologous adipose tissue transplant: a pilot study*. *Dis Colon Rectum*, 2010. 53(4): p. 460-6.
87. Yakovlev, A., S.A. Karasev, and O.Y. Dolgich, *Sacral nerve stimulation: a novel treatment of chronic anal fissure*. *Dis Colon Rectum*, 2011. 54(3): p. 324-7.