

Novas perspectivas terapêuticas no tratamento da fissura anal

New therapeutic perspectives in the treatment of anal fissure

Nuevas perspectivas terapéuticas en el tratamiento de la fisura anal

Recebido: 27/07/2021 | Revisado: 31/07/2021 | Aceito: 05/08/2021 | Publicado: 09/08/2021

Tauanne Fernanda dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7075-8031>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: tauannef@icloud.com

Bruno Incerti De Paiva Oliveira Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8354-9212>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: bruno7incerti@hotmail.com

Tatiane Marton Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6866-3949>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: taati_leeite@hotmail.com

Lanúbia Garcia de Araújo Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0320-0510>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

lanubiagarcia@hotmail.com

Carlos Henrique Marques dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1181-7329>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: chenriquems@yahoo.com.br

Doroty Mesquita Dourado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6164-6046>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: douradod@uol.com.br

Resumo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura com o objetivo de apresentar evidências científicas acerca da melhor terapêutica para fissura anal. Estudo retrospectivo e analítico realizado no período de 1989 a 2020, nas bases de dados Bireme, Pubmed e Scielo. Utilizou-se a associação dos descritores “fissura anal”; “Aloe”; “tratamento clínico”; “vitamina A”; “coloproctologia”. Dos 238 artigos analisados, 38 foram incluídos na revisão por atender aos critérios de inclusão. Dentre os resultados, evidenciou-se que os tratamentos convencionais apesar de eficazes (sendo o padrão ouro a esfínterectomia lateral interna), apresentam efeitos colaterais relevantes, com isso, conclui-se que serão necessárias novas pesquisas para comprovação da efetividade das novas opções de tratamento.

Palavras-chave: Fissura Anal; Aloe; Tratamento Clínico; Vitamina A; Coloproctologia.

Abstract

This is a systematic review of the literature in order to present scientific evidence about the best therapy for anal fissure. Retrospective and analytical study carried out from 1989 to 2020, in the Bireme, Pubmed and Scielo databases. The association of the descriptors “anal fissure” was used; “Aloe”; “Clinical treatment”; “vitamin A”; “Coloproctology”. Of the 238 articles analyzed, 38 were included in the review for meeting the inclusion criteria. Among the results, it was shown that conventional treatments, despite being effective (the gold standard being internal lateral sphincterectomy), have relevant side effects, thus, it is concluded that further research will be necessary to prove the effectiveness of new treatment options.

Keywords: Anal Fissure; Aloe; Clinical Treatment; Vitamin A; Coloproctology.

Resumen

Se trata de una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de presentar evidencia científica sobre el mejor tratamiento para la fisura anal. Estudio retrospectivo y analítico realizado desde 1989 hasta 2020, en bases de datos Bireme, Pubmed y Scielo. Se utilizó la asociación de los descriptores “fisura anal”; “Aloe”; “Tratamiento clínico”; “vitamina A”; “Coloproctología”. De los 238 artículos analizados, 38 se incluyeron en la revisión por cumplir con los criterios de inclusión. Entre los resultados, se evidenció que los tratamientos convencionales, a pesar de ser efectivos (el estándar de oro es la esfínterectomía lateral interna), tienen efectos secundarios relevantes, por lo que se concluye que serán necesarias más investigaciones para comprobar la efectividad de las nuevas opciones de tratamiento.

Palabras clave: Fisura Anal; Aloe; Tratamiento Clínico; Vitamina A; Coloproctología.

1. Introdução

A fissura anal pode ser classificada em aguda e crônica, não só pelo tempo de permanência da fissura, mas também devido a sua etiopatogenia (Collins & Lund, 2007), sendo que a maioria das fissuras anais são consideradas idiopáticas (Klosterhalfen, et al., 1989). Tangente a fisiopatologia a isquemia vascular na região posterior do canal tem sido o fator principal para a manutenção da fissura (Schouten, et al., 1994). Outra hipótese é explicada devido ao aspecto elíptico do esfíncter externo do ânus proporcionar menor suporte a vascularização do canal anal. A fissura anal crônica (FAC) pode ser explicada pelo fato de o músculo esfíncter interno exposto dentro do leito da fissura sofrer frequentes espasmos, o que pode restringir o fluxo sanguíneo, impedindo a cura (David, 2020), o que é comprovado por achados de maiores pressões anais do que indivíduos saudáveis (Schouten, et al., 1994).

Dentre os tratamentos preconizados, recomenda-se iniciar pelos conservadores como banhos de assento e uso de fibra, com ou sem adição de anestésicos ou esteroides tópicos (Gupta, 2006). No que se refere as medidas farmacológicas temos como primeira linha o uso de Diltiazem tópico a 2%, seguido pelos nitratos tópicos, a terceira opção terapêutica é a Toxina Botulínica A (David, 2020). Após dois meses de tratamento ambulatorial, pacientes que apresentarem fissura anal refratária devem ser candidatos a tratamentos cirúrgicos. Dentre eles, e sendo considerado o padrão ouro, temos a esfínterectomia lateral interna (LIS) que está associada a taxas de cura superiores aos tratamentos clínicos (88% a 100%) (Richard, et al., 2000).

Os tratamentos comumente utilizados apresentam eficácia significativa, porém, as medidas farmacológicas apresentam como efeito colateral a cefaleia (até 30% dos pacientes) e o tratamento cirúrgico apresenta como fator de risco a incontinência fecal (8% a 30%). A esfínterectomia lateral interna, na maioria dos casos, é o procedimento mais eficaz, no entanto alguns pacientes podem optar por não se submeterem a tais procedimentos por vontade própria ou por não serem candidatos adequados devido a comorbidades (Bleday, 2020). Há ainda pacientes que permanecem com fissura anal apesar do correto tratamento clínico, mas não tem hipertonia esfínteriana, e, portanto, não deveriam ser submetidos a este procedimento.

Neste sentido existem pesquisas em busca de fitoterápicos eficazes no tratamento de fissuras anais (Chini, et al., 2017), assim como algumas toxinas, combinações de fármacos (Yakoot & Abdel, 2009), técnicas atuais e inovadoras (Andrade, et al., 2014) e outras relacionadas a novas técnicas cirúrgicas (Bove, et al, 2004) (Sahebally, et al., 2018).

2. Metodologia

Realizou-se pesquisa de literaturas científicas nas bases de dados Bireme, Pubmed e Scielo, entre os anos de 1989 a 2020, utilizando-se os descritores: “fissura anal”; “Aloe”; “tratamento clínico”; “vitamina A”; “coloproctologia”; “Laser”. Foram selecionados 238 artigos e como todo artigo necessita de uma ou várias revisões de acordo com a escrita, conteúdo e referências (Pereira, et al., 2018) tais artigos pré-selecionados foram avaliados quanto aos critérios de inclusão: artigos completos, atuais, em inglês, português ou espanhol e provenientes de plataformas confiáveis, os que não preenchiam os critérios de inclusão foram excluídos. Os mesmos foram analisados por títulos e resumo e artigos que se repetiam nas bases de dados, ou seja, duplicados, totalizando 38 artigos selecionados.

3. Resultados e Discussão

O conhecimento da fisiopatologia da fissura anal é fundamental para que as terapêuticas a serem pesquisadas possam agir principalmente na diminuição da pressão esfínteriana e na vasodilatação buscando redução da isquemia vascular na região posterior do canal anal além de contribuir para o processo cicatricial no intuito de reduzir o incomodo e dor.

3.1 Extrato de *aloe vera*

A *Aloe vera*, popularmente conhecida por babosa, está incluída entre as mais de 300 espécies do gênero *Aloe*. Trata-se de uma planta originária de regiões desérticas, que conseguiu adaptar-se em vários lugares do mundo, principalmente no Cerrado brasileiro (Malafaia, et al., 2006). Por sua vez, *Aloe vera* tem sido utilizada há muito tempo no tratamento de várias condições de saúde, como neoplasia, conjuntivite, hiperglicemia, dislipidemia e na cicatrização de feridas (Freitas, et al., 2014). Estudos têm mostrado os benefícios desta planta para fins terapêuticos, agindo de modo antimicrobiano, emoliente, anestésico, cicatrizante, atuando na regeneração do tecido celular e controlando o processo inflamatório (Ramos & Pimentel, 2011). Resumindo, o mecanismo de ação do *Aloe vera* inclui propriedades curativas, atividade anti-inflamatória, efeitos no sistema imunológico, efeitos hidratantes e antienvhecimento e efeitos anti-sépticos (Chen, et al., 2014). Quando testadas em animais foram capazes de acelerar a cicatrização e aumentar a proliferação celular (Choi, et al., 2001). Esses efeitos, em teoria, seriam benéficos para o tratamento de fissura anal.

Em estudo conduzido com 60 pacientes com fissuras anais crônicas, foram divididos em grupo controle e o grupo de intervenção com a aplicação tópica de creme de *Aloe vera* na ferida local três vezes ao dia, durante três semanas. Como resultado verificou-se que o creme de *Aloe vera* aumentou significativamente a cicatrização em pacientes no final da primeira semana de tratamento concluindo-se que o creme tópico contendo 0,5 % de *Aloe vera* diminuiu a dor e hemorragia em fissura anal crônica, bem como promoveu a cicatrização da mesma. Segundo os autores, a aplicação tópica de creme *Aloe vera* é uma forma eficaz e segura de tratamento e representa uma nova terapêutica no sentido de tratar fissuras anais crônicas (Rahmani, et al., 2014).

Em um estudo com 49 pacientes que apresentavam hemorroidas sintomáticas grau III ou IV, os pacientes foram randomizados em dois grupos: *Aloe vera* e placebo. Dentre os resultados foi verificada eficácia do *Aloe vera* após duas semanas, porém em um tempo maior (4 semanas) não tiveram diferenças significativas. A aplicação de creme de *Aloe vera* sobre o local cirúrgico reduz a dor pós-operatória, tanto em repouso ou durante a defecação, diminui o tempo de cicatrização e diminui a quantidade de analgésicos em pacientes em comparação com o grupo placebo (Khorasani, et al., 2009).

3.2 Gonyautoxina

As toxinas paralíticas do marisco são alcalóides neurotóxicos responsáveis pela síndrome de Envenenamento Paralítico do Marisco, produzida principalmente por três gêneros de dinoflagelados: *Alexandrium*, *Pyrodinium* e *Gymnodinium* (Alexander, et al., 2008) (Rourke, et al., 2008). A toxicidade da gonyautoxina é causada pela ligação reversível ao seu local receptor no canal de sódio controlado por voltagem nas células excitáveis, bloqueando assim o influxo de íons Na^+ e evitando que as células nervosas e musculares produzam potenciais de ação, portanto, bloqueando a transmissão neuronal, o que resulta na paralisia atemporal dos músculos. A Goniautoxina paralisa o esfíncter injetado reduzindo o tônus anal, deixando os outros músculos inalterados. O efeito parético dura mais de uma semana. Nenhum efeito colateral foi observado nos pacientes durante um seguimento de 14 meses, o que aponta para a segurança desta abordagem terapêutica (Garrido, et al., 2005).

O relaxamento esfinteriano imediato produzido pela gonyautoxina e a injeção de volume em que a toxina é aplicada (0,5 ml de cada lado) são cruciais para a taxa e o tempo de cicatrização da fissura anal. Ambos são características distintas dessas toxinas em comparação com outros tratamentos farmacológicos. O volume injetado é importante porque, mesmo quando a toxina é infiltrada no esfíncter anal interno, devido à sua pequena espessura, o volume de 1 ml da toxina deve se espalhar na proximidade e atingir o esfíncter anal externo. Garrido et al demonstraram que a remissão total das fissuras anais agudas e crônicas foi alcançada em 15 e 28 dias, respectivamente (98% dos pacientes obtiveram cura antes de 28 dias). Nem incontinência fecal, nem outros efeitos colaterais foram observados. Todos os pacientes apresentaram relaxamento esfinteriano imediato. As pressões anais máximas de repouso registradas após dois minutos diminuíram para 56,2 +/- 12,5 por cento da linha de base (Garrido, et al., 2005).

3.3 Citrato de Sildenafil

O Citrato de Sildenafil, produz a inibição da fosfodiesterase-5 mais seletivamente do que outras isoenzimas, resultando em aumento das concentrações intracelulares de monofosfato de guanosina cíclico e aumento do relaxamento do músculo liso (induzido por óxido nítrico) (Jones, et al., 2002). A base teórica para o uso do sildenafil em pacientes com fissura anal é baseada nesta ação fisiológica (Moghimi & Ghodosi, 2006). A administração tópica de um inibidor da fosfodiesterase-5 (sildenafil, Viagra®) reduziu significativamente a pressão do esfíncter anal em pacientes com fissura anal crônica. Um efeito benéfico do óxido nítrico no esfíncter anal espástico havia sido demonstrado anteriormente (Jones, et al., 2002).

Foi realizado um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado conduzido em 61 pacientes com fissura anal crônica sintomáticos com duração de mais de quatro semanas. Foram subdivididos em dois grupos: Citrato de Sildenafil e Placebo contendo 31 e 30 pacientes respectivamente. A taxa de cura foi significativamente maior no grupo Citrato de Sildenafil em comparação com os controles. O tratamento tópico com Citrato de Sildenafil foi acompanhado por 100% e 86% de eficácia no manejo de FAC em curto e longo prazo, respectivamente. Este tratamento pode ser útil, pelo menos, para reduzir o número de pacientes com fissura anal crônica que precisam de intervenções cirúrgicas (Moghimi & Ghodosi, 2006).

3.4 Vitamina A

A vitamina A é conhecida por sua capacidade de estimular o crescimento epitelial, de fibroblastos, de tecido de granulação, a angiogênese, a síntese de colágeno, a epitelização e a fibroplasia (Zinder, et al., 2019). No tecido ferido, estimula a renovação da epiderme, aumenta a taxa de reepitelização e restaura a estrutura epitelial, interferindo assim, na cicatrização com atuação na lise das membranas lisossômicas, estimulação dos fibroblastos e deposição de colágeno (Nardi, et al., 2004).

Foi realizado um estudo randomizado em 180 pacientes com diagnóstico de fissura anal aguda. Os pacientes foram divididos em dois grupos (90 pacientes cada), nos quais o grupo A recebeu um tratamento com base anestésica e o grupo B recebeu tratamento com uma pomada à base de Vitamina A. Os pacientes do grupo A apresentaram um índice de cicatrização da fissura de 66%, enquanto nos pacientes do grupo B este índice foi de 90%. Não foram verificados aumentos da pressão esfíncteriana em nenhum paciente, antes da instituição do tratamento. Verificou-se, também, que o sucesso do resultado do tratamento não era acompanhado por diminuição do tônus esfíncteriano (Moreira, et al., 2003), não foram observados efeitos adversos em nenhum dos grupos.

3.5 Creme "Healer" (dinitrato de isossorbida 1%; lidocaína 2%; rutosídeos 5% em base de creme anti-séptico)

"Healer" é um novo creme tópico baseado principalmente em dinitratos de isossorbida 1%, lidocaína 2%, rutosídeos 5% em uma base de creme anti-séptico⁹. Foi demonstrado que a aplicação local de doadores de óxido nítrico exógeno, como nitroglicerina e Dinitrato de isossorbida, reduz a pressão anal e melhora o fluxo sanguíneo anodérmico. Este efeito duplo resulta na cicatrização de fissuras em mais de 80% dos pacientes em muitos ensaios clínicos (Schouten, et al., 1996). Rutoside, é um membro dos flavonóides que são compostos isolados de várias plantas que tradicionalmente têm sido usados para dor e proteção vascular e para hemorroidas (Wadworth & Faulds, 1992). Foi demonstrado que eles reduzem a taxa de filtração capilar em pacientes com insuficiência venosa crônica (Roztocil & Prerovsky, 1989); seu efeito na redução do edema também foi confirmado (Schouten, et al., 1996).

Em estudo prospectivo, randomizado, simples-cego e comparativo os pacientes foram divididos aleatoriamente em 3 grupos, tratados com creme local "healer", nitroglicerina 0,25% creme local e com lidocaína 2% em base emoliente sendo que a pontuação média do escore analógico da dor visual após a defecação foi significativamente reduzida nos três grupos de tratamento, sendo que o grupo tratado com "healer" (ISDN) mostrou a maior redução. Efeitos semelhantes foram encontrados

também no grau de dificuldade e esforço na defecação, a redução da pontuação da dor e da defecação com “creme healer” foi estatisticamente significativamente maior do que os outros dois tratamentos. A porcentagem de pacientes experimentando alívio completo e evacuando facilmente após 10 dias foi significativamente maior no grupo “ISDN”. “Healer” é uma linha de tratamento promissora, eficaz e segura na fissura anal aguda e crônica. A farmacocinética característica do ISDN leva a um efeito melhor do que o NTG na cura (ação mais prolongada). Além disso, a absorção menos rápida do que o NTG, levando a uma curva de concentração de dose mais suave, pode ser a causa de a cefaleia ser menos frequente e menos severa no tratamento do “healer” (Yakoot & Abdel, 2009).

3.6 Terapia a laser

Os lasers são classificados em alta e baixa potência. Os efeitos do laser de baixa potência podem ser observados no comportamento dos linfócitos aumentando sua proliferação e ativação; sobre os macrófagos, aumentando a fagocitose; elevando a secreção de fatores de crescimento de fibroblasto e intensificando a reabsorção tanto de fibrina quanto de colágeno. Além disso, contribuem para elevar a motilidade de células epiteliais, a quantidade de tecido de granulação e, podem diminuir a síntese de mediadores inflamatórios (Bourguignon, et al., 2006) (Channual, et al., 2008). A laserterapia de baixa potência quando aplicada sobre feridas cutâneas é capaz de promover como principais efeitos fisiológicos resolução anti-inflamatória, neoangiogênese, proliferação epitelial e de fibroblastos, síntese e deposição de colágeno, revascularização e contração da ferida. O laser de baixa potência tem ação em vários mecanismos biológicos básicos, dentre eles a indução de expressão de citocinas, fatores de crescimento e a estimulação da proliferação e migração de fibroblastos que participam de muitas etapas da cicatrização (Garcez, et al., 2012). Ainda, foi comprovado que doses de laser vermelho de baixa potência aumentam a expressão de fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento transformador beta (Khanna, et al., 1999).

Em um estudo conduzido com objetivo de encontrar um método mais eficaz e menos invasivo para o tratamento de fissura anal, foi escolhido pelos pesquisadores a cirurgia à laser, devido ao fato da laserterapia ser um procedimento não ou pouco invasivo, seguro, além do fato de diminuir a inflamação, aliviar a dor, promover a cicatrização dos tecidos e também realizar o reparo de tecidos moles. Mediante isso, foram selecionados 25 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 20 e 75 anos, os quais foram diagnosticados com fissura anal crônica. Foi utilizado o Laser Fracionado de Dióxido de Carbono (COSCAN-5000, Korea) como terapêutica para os pacientes. Concluiu-se então que a laserterapia tem capacidade de diminuir a sintomatologia mostrada pelos pacientes, além de diminuir os riscos e os efeitos colaterais, diminuindo o tempo de recuperação e é um procedimento indolor (Esfahani, et al., 2015).

3.7 Anoplastia

As anoplastias têm sido indicadas principalmente para pacientes com pressão normal ou baixa em repouso, mas quando há hipertonia do esfíncter anal interno outros procedimentos terapêuticos, como infiltração de toxina botulínica ou esfínterectomia interna são geralmente associados. Bove, et al. (2004) observaram que 52,1% dos 73 pacientes com fissura anal crônica apresentavam pressão anal normal em repouso. Esse fato estimulou alguns cirurgiões a realizarem rotineiramente a fissurectomia e a anoplastia sem a divisão do esfíncter anal, principalmente nos casos de risco aumentado para incontinência fecal. Giordano, et al. (2009), em estudo prospectivo com 51 pacientes com fissura anal crônica, relataram bons resultados com retalho cutâneo e concluíram que esse método deve ser considerado como primeira opção terapêutica. Os estudos sobre o tratamento da fissura anal crônica após falha de medidas conservadoras utilizando técnicas cirúrgicas de preservação esfínteriana mostram excelentes resultados em termos de taxas de cura e incidência de incontinência e recorrência. A justificativa para a anoplastia após a ressecção da fissura anal reside no uso de um tecido bem vascularizado presente na região anal que é deslizado para cobrir uma área isquêmica (fissura anal). Esses retalhos de avanço apresentam como desvantagens

infecções locais, dor pós-operatória, deiscência da linha de sutura por tensão excessiva, grandes cicatrizes com má aparência estética, entre outras (Habr-Gama, et al., 2005).

Em conclusão, embora alguns estudos tenham mostrado excelentes resultados para o tratamento de fissura anal crônica independente da localização, sexo e tônus do esfíncter, até o momento parece oportuno oferecer fissurectomia combinada com retalho de avanço anal apenas em pacientes com fissura anal crônica anterior, em pacientes do sexo feminino e/ou em o caso de recidiva após esfínterectomia e após operação cirúrgica no ânus (Patti, et al., 2012).

4. Conclusão

Novas opções terapêuticas têm surgido, dentre elas: *Aloe Vera*, Gonyautoxina, Sildenafil, Vitamina A, “Creme Healer”; Laserterapia e Anoplastia, as mesmas têm mostrado efeitos satisfatórios na cicatrização, sem efeitos adversos. Com isso, estudos mais aprofundados devem ser feitos com tais técnicas, pois apresentam indícios de que podem ser efetivas no tratamento de fissural anal.

Agradecimentos

Agradecemos a UNIDERP Campo Grande por nos ceder o espaço e a estrutura necessária para a realização do artigo e a Dra. Tânia Gisela Bilberg Salum pelas orientações ao decorrer do artigo.

Referências

- Alexander J., Auousson G., Benford D., Cockburn A., Cravedi J., Dogliotti E., Domenico A., Fernández-Cruz M., Fürst P. & Fink-Gremmels J. (2008). Cross-contamination of non-target feedingstuffs by monensin authorised for use as a feed additive. *EFSA J.*, 592, 1–40. doi.org/10.2903/j.efsa.2008.592
- Andrade F. S. S. D., Clark R. M. O. & Ferreira M. L. (2014). Efeitos da laserterapia de baixa potência na cicatrização de feridas cutâneas. *Revista Colégio Brasileiro de Cirurgia.* 41(02). doi.org/10.1590/S0100-69912014000200010
- Bleday R. (2020). Anal fissure: Medical management. *UpToDate.*: https://www.uptodate.com/contents/anal-fissure-medical-management?search=Fissura%20anal:%20gest%C3%A3o%20m%C3%A9dica&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10
- Bourguignon F. A. M., Feitosa A. C. F., Beltrão G. C. & Pagnoncelli G. C. (2006). Utilização do laser de baixa intensidade no processo de cicatrização tecidual. *Revista Portuguesa de Cirurgia Maxilofacial.* 46(1), 37-43. https://www.spemd.pt/imagens/anexo_301.pdf
- Bove A., Balzano A., Perrotti P., Antropoli C., Lombardi G. & Pucciani F. (2004). Different anal pressure profiles in patients with anal fissure. *Tech Coloproctol.* 8 (3), 151-6. doi: 10.1007/s10151-004-0079-z
- Channual J., Choi B., Osann K., Pattanachinda D., Lotfi J. & Kelly K. M. (2008). Vascular effects of photodynamic and pulsed dye laser therapy protocols. *Lasers Surg Med.* 40(9), 644-50. doi: 10.1002/lsm.20673
- Chen R., Zhang J., Hu Y., Wang S., Chen M. & Wang Y. (2014). Potential antineoplastic effects of aloe-emodin: A comprehensive review. *The American Journal of Chinese Medicine.* 42(02):275–88. doi.org/10.1142/S0192415X14500189
- Chini L. T., Mendes R. A., Siqueira L. R., Silva S. P., Silva P. C. S., Dázio E. M. R. & Fava S. M. C. L. (2017). O uso do Aloe sp (babosa) em feridas agudas e crônicas: revisão integrativa. *Aquichan.* 17(1), 7-17. Doi: 10.5294/aqui.2017.17.1.2
- Choi S. W., Son B. W., Son Y. S., Park Y. I., Lee S. K. & Chung M. H. (2001). The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera. *British Journal of Dermatology.* 145(4), 535-45. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04410.x
- Collins E. E. & Lund J. N. (2007). A review of chronic anal fissure management. *Techniques In Coloproctology.* 11(3), 209-223. doi.org/10.1007/s10151-007-0355-9.
- David B. S. (2020). Anal fissure: Clinical manifestations, diagnosis, prevention. *UpToDate.* Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/anal-fissure-clinical-manifestations-diagnosis-prevention?search=Fissura%20anal:%20manifesta%C3%A7%C3%B5es%20cl%C3%ADnicas,%20diagn%C3%B3stico,%20preven%C3%A7%C3%A3o&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- De Nardi A., Rodaski S., Sousa R., Baudi D. & Castro J.(2004) Cicatrização secundária em feridas dermoepidérmicas tratadas com ácidos graxos essenciais, vitaminas A e E, Lecitina de soja e iodo polivinilpirrolidona em cães. *Archives of Veterinary Science.* 9(01). doi.org/10.5380/avs.v9i1.4040
- Esfahani M. N., Madani G. & Madhkan S. (2015). A novel method of anal fissure laser surgery: a pilot study / *Lasers in medical science.* 30(6), 7. doi: 10.1007/s10103-015-1771-0

- Freitas V. S., Rodrigues R. A. F. & Gaspi F. O. G. (2014). Propriedades farmacológicas da aloe vera. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 16(2), 299-307. doi.org/10.1590/S1516-05722014000200020
- Giordano P., Gravante G., Grondona P., Ruggiero B., Porrett T. & Lunniss P. J. (2009). Simple cutaneous advancement flap anoplasty for resistant chronic anal fissure: a prospective study. *World J Surg*. 33, 1058-1063. doi: 10.1007/s00268-009-9937-1
- Garcez A. S., Ribeiro M. S. & Nunez S. (2012). *Laserterapia de baixa Potência: princípios básicos e aplicações clínicas em odontologia*. São Paulo.
- Garrido R. M. D., Lagos N. P. D., Lattes K. M. D., Abedrapo M. M. D., Bocic G. M. D., Cuneo A. M. D., Chiong H. M. D., Jensen C. M. D., Azolas R. M. D., Henriquez A. T. M. & Garcia C. M. S. (2005). Gonyautoxin: New Treatment for Healing Acute and Chronic Anal Fissures. Santiago. *Diseases of the Colon & Rectum*. 8(2):335-40. doi: 10.1007/s10350-004-0893-4
- Gupta P. (2006). Randomized, controlled study comparing sitz-bath and no-sitz-bath treatments in patients with acute anal fissures. *ANZ J Surg*. 76(7), 718-721. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03838.x.
- Habr-Gama A., Sobrado C. W., Araujo S. E. A., Nahas S. C., Birbojm I., Nahas C. S. R. & Kiss D. R. (2005). Surgical treatment of anal stenosis: assessment of 77 anoplasties. *Clinics (Sao Paulo)*. 60(1), 17-20. doi: 10.1590/s1807-59322005000100005
- Jones O. M., Brading A. F. & Mortensen N. J. (2002) Phosphodiesterase Inhibitors Cause Relaxation of the Internal Anal Sphincter In Vitro. *Dis Colon Rectum*, 45, 530-536. doi.org/10.1007/s10350-004-6235-8
- Khanna A., Shankar L. R., Keelan M. H., Kornowski R., Leon M., Moses J. & Kipshidze N. (1999). Augmentation of the expression of proangiogenic genes in cardiomyocytes with low dose laser irradiation in vitro. *Cardiovascular Radiation Medicine*, 1(3), 265-269. doi: 10.1016/s1522-1865(99)00018-9
- Klosterhalfen B., Vogel P., Rixen H. & Mittermayer C. (1989). Topography of the inferior rectal artery. *Diseases Of The Colon & Rectum*, 32(1), 43-52. doi.org/10.1007/bf02554725.
- Malafaia O., Campos A. C. L., Torres O. & Goldenberg S (2006). Os fitoterápicos e seu potencial na cicatrização em cirurgia. *Ata Cirúrgica Brasileira*, 21(3).
- Moghimi M. & Ghodosi I. (2006). Topical Sildenafil (Viagra®) in the Treatment of Chronic Anal Fissure: A Randomized Double Blind Controlled Trial. *International Journal of Pharmacology*, 2, 608-612. doi:10.3923/ijp.2006.608.612
- Moreira H., Moreira J. P. T., Moreira J. H., Lousa L. R. & Oliveira E. C. (2003). Tratamento clínica conservador e cirúrgico da fissura anal. *Revista brasileira Coloproctologia*, 2003;23(2):89-99. Disponível em: https://www.sbcpc.org.br/revista/nbr232/P89_99.htm
- Patti R., Guercio G., Territo V., Aiello P., Angelo G. L. & Vita G. (2012) Advancement flap in the management of chronic anal fissure: a prospective study. *Updates in Surgery* 64(2), 101-106. doi: 10.1007/s13304-012-0147-2
- Pereira A. S., Shitsuka D. M., Parreira F. J. & Shitsuka R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1
- Rahmani N., Khademloo M., Vosoughi K. & Assadpour S. (2014). Effects of aloe vera cream on chronic anal fissure pain, wound healing and hemorrhaging upon defecation: a prospective double blind clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 18(7), 1078-84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24763890>
- Ramos A. P. & Pimentel L. C. (2011). Ação da babosa no reparo tecidual e cicatrização. *Brazilian Journal of Health*, 2. <https://www.semanticscholar.org/paper/Ação-da-Babosa-no-reparo-tecidual-e-cicatrização-%2F-Ramos-Pimentel/6ad0e16bc54b6ca79261b04bda6b7f5fc7155e2d>
- Richard C. S., Gregoire R., Plewes E.A., Silverman R., Burul C., Buie D., Reznick R., Ross T., Burnstein M., O'Connor B.L., Mukraj D. & McLeod R.S. (2000). 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*, 43, 1048-1057. doi: 10.1007/BF02236548
- Rourke W. A., Murphy C. J., Pitcher G., Van R. J. M., Burns B. G., Thomas K. M. & Quilliam M. A. (2008). Rapid postcolumn methodology for determination of paralytic shellfish toxins in shellfish tissue. *J. AOAC Int*, 91, 589-597. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18567305>
- Roztocil K. & Prerovsky I. (1989) The effect of 7-mono-hydroxyethylrutoside on capillary filtration rate in the lower limb of man. *John Libbey*, 719-21. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000129&pid=S0004-2803200900030000700003&lng=en.
- Sahebally S. M., Walsh S. R., Mahmood W., Aherne T. M. & Joyce M. R. (2018). Anal advancement flap versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure- a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 49, 16-21. doi: 10.1016/j.ijvsu.2017.12.002
- Schouten W. R., Briel J. W., Auwerda J. J. & Boerma M. O. (1996). Anal fissure: new concepts in pathogenesis and treatment. *Scand J Gastroenterol*, 218, 78-81. doi: 10.3109/00365529609094734
- Schouten W. R., Briel J. W. & Auwerda J. J. A. (1994). Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. *Diseases Of The Colon & Rectum*, 37(7), 664-669. doi:10.1007/bf02054409
- Wadworth A. N. & Faulds D. (1992). Hydroxyethylrutosides. A review of its pharmacology, and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders. *Drugs*, 44(6),1013-1032. doi: 10.2165/00003495-199244060-00009. PMID: 1282862.
- Yakoot M. & Abdel S M (2009). Study of efficacy and safety of a new local cream ('healer') in the treatment of chronic anal fissure: a prospective, randomized, single-blind, comparative study. *Arq Gastroenterol*, 46(3), 179-82. doi: 10.1590/s0004-28032009000300007
- Zinder R., Cooley R., Vlad L.G. & Molnar J. A. (2019). Vitamin A and Wound Healing. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(6), 839-849. <https://doi.org/10.1002/npc.10420>