

Eficácia da Toxina Botulínica no Tratamento da Dor na Fissura Anal Crónica

Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Pain on Chronic Anal Fissure

Rui Prado Costa⁽¹⁾ | Helena Tavares⁽¹⁾ | Mafalda Oliveira⁽¹⁾ | Paula Barbosa⁽²⁾ |
Armanda Gomes⁽²⁾ | Maria José Festas⁽¹⁾

Resumo

Introdução: A fissura anal crónica (FAC) é uma condição associada a dor intensa e diminuição da qualidade de vida. A hipertonia do esfíncter anal interno (EAI) é o principal fator etiológico no desenvolvimento da FAC. A injeção de toxina botulínica (BoNT) no EAI promove, através da desnervação química transitória, o relaxamento muscular do mesmo, bem como efeitos antinociceptivos, interrompendo assim o ciclo fisiopatológico e favorecendo consequentemente a resolução da fissura.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo envolvendo 159 doentes de Janeiro 2009 a Setembro 2019 referenciados para a Unidade de Dor Crónica de um Centro Hospitalar com diagnóstico de dor devido a FAC, que não responderam a tratamento conservador e a quem foram administrados por via intramuscular no EAI a dose de 40U de onabotulinumtoxinA. Foi realizada a avaliação da intensidade da dor pela aplicação da escala numérica da dor durante e após a defecação, no pré e pós tratamento (reavaliação a 1 mês), dos efeitos laterais ocorridos, da necessidade de nova infiltração e da necessidade de tratamento cirúrgico.

Resultados: Dos 159 doentes, 59,1% eram do sexo feminino, idade média de 51,1±14,4 anos. A dor durante a defecação foi de 7,3±2,5 e após a defecação de 5,3±2,8. Ocorreu uma diminuição significativa na intensidade de dor após injeção de toxina botulínica ($p<0,001$) com melhoria

da dor de 4,4±3,1 e 3,4±2,8 pontos durante e após a defecação respetivamente. Cerca 31,8% dos doentes reportaram resolução completa da dor e 14,5% mantiveram a dor no mesmo nível de intensidade. 5,0 % dos doentes necessitou de nova infiltração de toxina botulínica em um ano, 4,5% após um ano e 19,7%, por refratariedade foram submetidos a cirurgia. Foram reportados efeitos laterais não graves em 16 doentes.

A idade ($p=0,267$) e o género ($p=0,4238$) não tiveram associação estatística significativa com a resposta ao tratamento.

Conclusão: O tratamento da dor na FAC refratária ao tratamento conservador recorrendo à injeção de BoNT revelou-se um tratamento eficaz, podendo o tratamento cirúrgico ser reservado para os não respondedores a este tratamento. No entanto, não é desprezível a percentagem de refratariedade, encontrando-se por definir os fatores preditores de resposta ao tratamento com BoNT.

Palavras-chave: Dor; Fissura Anal/tratamento farmacológico; Toxinas Botulínicas

Abstract

Introduction: Chronic anal fissure (FAC) is a condition associated with high pain and decrease in quality of life. The hypertonia of internal anal sphincter (EAI) is the main etiologic factor implicated in FAC and the spasm-pain-

(1) Serviço de Medicina Física e de Reabilitação do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

(2) Unidade de Dor Crónica do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMFR 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMFR Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Autor correspondente: Rui Prado Costa. email: rcosta4540@gmail.com. serviço de Medicina Física e de Reabilitação do Centro Hospitalar Universitário de São João Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto

Data de submissão: maio 2020

Data de aceitação: junho 2020

Data de publicação: dezembro 2020

spasm cycle perpetuates this mechanism. Injection of Botulinum toxin (BoNT) in EAI promotes, through transitory chemical denervation, muscle relaxation and antinoceptive effects, thereby interrupting the physiopathological cycle and consequently providing conditions for fissure resolution.

Material and Methods: Retrospective study including 159 patients from January 2009 to September 2019, referred to a Chronic Pain Unit from a Hospital Center, with diagnosis of chronic anal fissure not responding to conservative treatment. Those patients were submitted to injection of 40U of onabotulinumtoxinA in EAI. Clinical records were used to collect pain scores during and after defecation (obtained with numeric rating pain scale) in pre- and post- treatment (the latter at 1 month assessment after injection), the occurred side effects and the necessity of new injection or surgical treatment.

Results: Hundred fifty nine patients in which 59.1 % were female, mean age of 51.1 ± 14.4 years old. Pain during defecation was 7.3 ± 2.5 and after defecation was 5.3 ± 2.8 . Pain intensity significantly reduced after injection of BoNT ($p < 0.001$) with a magnitude of 4.4 ± 3.1 and 3.4 ± 2.8 during and after defecation respectively. About 31.8% of patients reported a complete resolution of pain and 14.5% maintained the same level of pain intensity. Repeated injection of BoNT was necessary in 5.0% patients in a year, 4.5 % after an year for pain control. Were submitted to surgical treatment, 19,7% due to refractoriness to treatment. Non severe side effect occurred in 16 patients. Age ($p = 0.267$) and gender ($p = 0.4238$) had no statistic association to treatment response.

Conclusion: Treatment of pain with BoNT in FAC refractory to conservative treatment was effective and secure and therefore surgical treatment may be reserved for patients refractory to this treatment. However, refractoriness with this treatment are not negligible and predictive factors of unsuccess are still undetermined.

Keywords: Botulinum Toxins; Fissure in Ano/drug therapy; Pain.

Introdução

A fissura anal é uma laceração localizada na porção distal do canal anal. A cronicidade desta patologia é frequentemente caracterizada por uma história de dor com mais de seis semanas.¹ Geralmente ocorre entre os 20 e os 40 anos, com prevalência equivalente em ambos os sexos e uma estimativa da incidência ao longo da vida de 8%-11%.^{1,2} A maioria das fissuras localiza-se na comissura anal posterior.^{1,2} A sua fisiopatologia inclui diversos fatores etiológicos. A obstipação, que condiciona fezes duras e

volumosas, normalmente despoleta a laceração inicial na anoderme.³ A persistência da fissura é justificada por um ciclo vicioso de hipertonia/espasmo do esfíncter anal interno e dor causados pela ulceração e passagem das fezes. A isquemia local da anoderme também contribui para a ausência de cicatrização da fissura.³ Assim, a maioria dos tratamentos atualmente propostos são dirigidos ao relaxamento do EAI. O tratamento conservador geralmente é recomendado como uma abordagem inicial e o tratamento cirúrgico fica reservado para os casos refratários.^{4,5}

Numerosas alternativas terapêuticas conservadoras têm sido propostas, tais como a aplicação tópica de nitratos. O seu papel como neurotransmissores inibitórios no relaxamento do esfíncter anal interno ainda está em estudo e o seu uso prolongado leva à cicatrização da fissura em alguns doentes.^{4,6} Todavia, efeitos adversos (ardor anal, cefaleia e hipotensão) e fenómenos de escape (taquifilaxia) podem limitar a sua prescrição.^{4,6}

A cirurgia do esfíncter anal interno (esfincterotomia lateral irreversível) resulta em alívio algico e cicatrização da fissura em mais de 95% dos casos.^{4,5} No entanto, pode também levar a incontinência fecal em até 14% dos doentes e o seu custo é significativamente maior do que os tratamentos conservadores.^{7,8}

Nesta linha de pensamento, a injeção de toxina botulínica (BoNT) no esfíncter anal interno elimina o espasmo muscular pelo bloqueio da neurotransmissão, induzindo uma esfincterotomia química reversível enquanto interrompe o ciclo dor-espasmo-dor.⁹⁻¹² A injeção de BoNT para o tratamento da FAC também se tem mostrado eficaz no alívio da dor anal.¹³ Constitui uma alternativa viável e vários estudos têm sido realizados para investigar o seu valor na gestão desta patologia em particular.⁹⁻¹² Tem sido ainda usada em combinação com outros tratamentos conservadores ou com tratamentos cirúrgicos menos invasivos de forma a maximizar o seu efeito e diminuir os riscos associados às cirurgias clássicas.^{14,15}

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar a eficácia e segurança da BoNT no alívio da dor em doentes com FAC.

Material e Métodos

Estudo retrospectivo envolvendo 159 doentes referenciados para a Unidade de Dor Crônica pelo cirurgião assistente devido a FAC, com objetivo terapêutico principal de aplicação de BoNT. Os doentes foram recrutados entre Janeiro de 2009 e Setembro de 2019. Os dados clínicos e demográficos foram obtidos a partir dos registos nos processos clínicos hospitalares.

Os dados recolhidos foram respeitantes à avaliação da intensidade da dor pela aplicação da escala numérica da dor (END) durante e após a defecação, no pré (T1) e pós tratamento (T2 correspondendo à reavaliação a 4 semanas), dos efeitos laterais ocorridos, da necessidade de nova infiltração e da necessidade de tratamento cirúrgico (esfincterotomia lateral interna).

O tratamento consistiu na administração de BoNT-A (onabotulinumtoxinA) diluída em 1ml de solução salina isotónica. O EAI foi identificado manualmente e a injeção foi realizada com agulha de 25-G em três pontos: dois laterais à fissura (10 + 10U) e 20U anteriormente. Todos os doentes foram reavaliados às 4 semanas após a infiltração de BoNT e eram então encaminhados de volta para o cirurgião assistente para avaliação de resolução da FAC e da necessidade de tratamento adicional.

Foram definidos como não respondedores os doentes que mantiveram o mesmo nível de dor após a infiltração, ou cujo efeito de alívio da dor foi provisório com agravamento posterior, e que motivou tratamento subsequente: nova infiltração de BoNT ou cirurgia com esfincterotomia lateral interna. Nos doentes submetidos a nova infiltração foi concretizada a mesma metodologia aplicada na infiltração inicial quer ao nível da preparação quer ao nível da administração de BoNT.

A análise estatística foi realizada utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS® versão 25). Foi utilizada a média e o desvio padrão para descrição das variáveis contínuas e a proporção para as variáveis categóricas. Para avaliação da variação da intensidade da dor foi utilizado o teste *t* para variáveis contínuas e o teste χ^2 para as variáveis categóricas.

Resultados

Dos 159 doentes estudados, 59,1% foram do sexo feminino, com idade média de $51,1 \pm 14,4$ anos. A maioria dos doentes realizou previamente outras estratégias de tratamento conservador nomeadamente expansores de bolo fecal, banhos de assento e agentes tópicos como nitratos, inibidores dos canais de cálcio e anestésicos. Nenhum desses tratamentos terá sido satisfatório na resolução da fissura antes da infiltração da BoNT. Previamente ao tratamento a intensidade de dor segundo a END durante a defecação foi de $7,3 \pm 2,5$ e após a defecação de $5,3 \pm 2,8$. Ocorreu uma diminuição significativa na intensidade de dor após injeção de BoNT ($p < 0,001$) com melhoria da dor de $4,4 \pm 3,1$ e $3,4 \pm 2,8$ pontos durante e após a defecação respetivamente (Tabela 1).

Cerca de 31,8% doentes reportaram resolução completa da dor, 14,5% mantiveram a dor no mesmo nível de intensidade e 53,7% tiveram melhoria parcial. Cerca de 9,5% dos doentes tiveram recorrência do agravamento da dor com necessidade de nova infiltração de BoNT (5,0 % em menos de um ano e 4,5% após um ano) e 19,7%, por refratariedade, face à ausência de resposta satisfatória à infiltração com BoNT, foram submetidos a cirurgia.

A idade ($p=0,267$) e o género ($p=0,624$) não apresentaram associação estatística com a resposta ao tratamento. Verificou-se que ocorreu maior diminuição da dor durante e após a defecação no grupo respondedor comparativamente ao não respondedor ao tratamento ($p < 0,001$) (Tabela 2, Fig. 1 e 2).

Foram reportados efeitos laterais transitórios em 16 doentes: incontinência fecal leve ($score < 9$ na Escala de

Tabela 1 - Variação da pontuação da dor com a aplicação de toxina botulínica.

Intensidade da dor (END)	END defecação T1	END após defecação T1	END defecação T2	END após defecação T2	END defecação T1-T2	END após defecação T1-T2
Média	7,3	5,3	2,9	2,0	4,4	3,4
Desvio Padrão	2,5	2,8	2,9	2,7	3,1	2,8

END: escala numérica da dor; T1: antes do tratamento; T2: 4 semanas após o tratamento.

Tabela 2 - Comparação entre o grupo respondedor e não respondedor ao tratamento com toxina botulínica para o género, idade, variação da intensidade da dor durante e após a defecação.

	Resposta ao tratamento conservador	Média ou proporção	Desvio padrão	Valor p
Género	Género masculino	69,5 %		0,624 [†]
	Género feminino	64,8 %		
Idade	Respondedores	50,4	14,5	0,267*
	Não respondedores	52,9	14,6	
Variação na END durante a defecação	Respondedores	5,1	2,8	< 0,001*
	Não respondedores	2,9	3,0	
Variação na END após a defecação	Respondedores	4,0	2,6	< 0,001*
	Não respondedores	1,9	2,7	

[†] Teste qui-quadrado; * Teste t de student

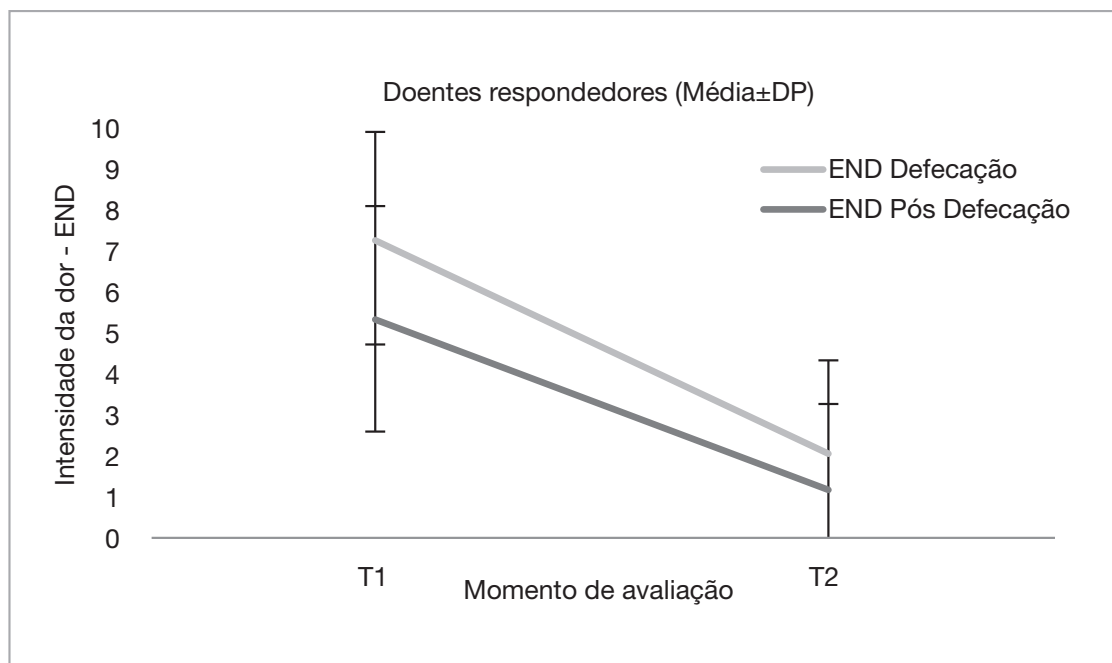


Figura 1 - Intensidade de dor quantificada pela escala numérica da dor durante a defecação e após a defecação antes da infiltração da toxina (T1) e 4 semanas após a infiltração (T2) no grupo de doentes respondedores.

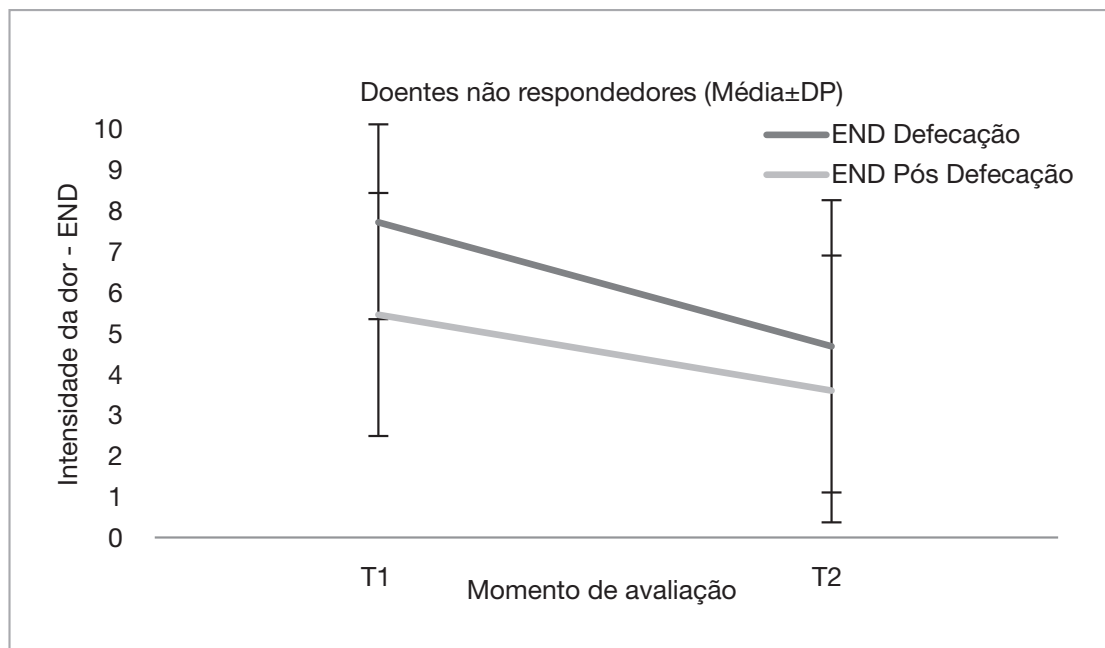


Figura 2 - Intensidade de dor quantificada pela escala numérica da dor durante a defecação e após a defecação antes da infiltração da toxina (T1) e 4 semanas após a infiltração (T2) no grupo de doentes não respondedores.

Wexner para Incontinência Anal) (n=4), incontinência para gases (n=3), hemorragia *minor* (n=3), reação alérgica cutânea (n=2) e exteriorização de hemorróidas (n=4).

Discussão

O papel da hipertonia e do espasmo do EAI na persistência das fissuras anais levou ao desenvolvimento de métodos com vista a redução da sobreativação do mesmo.⁴

A esfinterotomia lateral interna mantém-se o *gold standard* no tratamento da FAC, no entanto associa-se a complicações sérias, nomeadamente a incontinência fecal.^{5,7} Procedimentos menos invasivos têm sido propostos no tratamento da FAC nomeadamente agentes tópicos e as infiltrações com BoNT. Os nitratos tópicos são frequentemente pouco tolerados devido à sua associação com cefaleia.^{4,6} Uma revisão de 6 estudos randomizados controlados conclui que a BoNT comparativamente aos nitratos tem a mesma eficácia, no entanto com menos efeitos laterais, o que torna a BoNT uma alternativa particularmente interessante no tratamento da FAC.¹⁶

A deservação química conferida pela BoNT não é permanente e a eficácia clínica geralmente permanece por

2 a 3 meses, o que é suficiente para diminuir o tónus/espasmo do EAI, aumentar a perfusão local e por fim proporcionar a cicatrização da fissura.^{4,9} Apesar de se saber que a hipertonia e o espasmo do EAI estão na génese da fissura anal, tem sido pouco abordado o papel específico da dor nesta condição. A dor normalmente é utilizada como marcador de resposta ao tratamento nestes doentes.¹³ Para melhor caracterização da gravidade e persistência da dor foi quantificada a intensidade da dor durante e após a defecação. A infiltração de BoNT reduziu a dor em ambos os períodos nas avaliações a 4 semanas após infiltração.

A ação miorelaxante da BoNT no EAI parece ser mediada por outros fatores que não apenas a inibição da libertação de acetilcolina. Dado que a acetilcolina tem um efeito inibitório no EAI seria expectável que o bloqueio da sua libertação pela BoNT causasse um aumento da pressão anal.^{17,18} O tónus do EAI é modulado pela atividade miogénica intrínseca e pelo sistema nervoso autónomo, sendo que neste último a noradrenalina libertada nas terminações nervosas simpáticas causa a contração do EAI.¹⁹ Foi já demonstrada *in-vivo* a inibição direta de libertação de noradrenalina no EAI pela BoNT pelo que provavelmente será esse um dos mecanismos de ação que confere a diminuição do tónus esfinteriano.²⁰ Outra possibilidade colocada é a de que possa ocorrer a inibição

da libertação de acetilcolina pré-ganglionar dos nervos simpáticos que se encontrem na proximidade EAI, o que conduziria a diminuição do tónus simpático, no entanto tal mecanismo ainda carece de evidência.¹⁹

Importa ainda referir que os estudos mais recentes têm sugerido mecanismos antinociceptivos da BoNT. A BoNT é capaz de bloquear a libertação de vários neurotransmissores moduladores da dor, incluindo o glutamato, substância P e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, bem como inibir a transferência e expressão de nociceptores nas membranas sinápticas.²¹ Também parece modular as aferências centrais ao nível dos cornos posteriores medulares, onde é realizada a clivagem das proteínas SNARE (*soluble N-ethyl maleimide sensitive factor attachment protein receptor*) e o bloqueio da libertação dos neurotransmissores.^{22,23} O facto da BoNT poder ter uma influência antinociceptiva em adição ao efeito miorrelaxante no EAI pode explicar o efeito globalmente positivo na quebra do ciclo vicioso dor-espasmo-dor que caracteriza a cronicidade deste condição.

Importa realçar que houve uma percentagem significativa de doentes não respondedores à infiltração, estando em conformidade com o que é reportado na literatura.^{4,9-12} Quer os doentes respondedores quer os não respondedores apresentaram uma diminuição na intensidade da dor durante e após a defecação, no entanto a magnitude dessa diminuição foi significativamente superior nos doentes respondedores, particularmente durante a defecação. Este facto pode suportar a quantificação da dor como uma medida de eficácia do tratamento a longo prazo. Apesar de não ter sido realizado no presente estudo, teria sido pertinente a avaliação da cicatrização macroscópica da FAC, bem como estudar a possível associação com a diminuição da dor, funcionando esta assim como marcador de atividade da fissura. Jost W. e Schrank B. administraram BoNT em doentes com FAC não complicada e recorrente defendendo a infiltração repetida de BoNT como tratamento eficaz e seguro em fissuras não cicatrizantes ou recorrentes.²⁴ Assim, mesmo em casos refratários, e tal como sucedeu neste estudo, a infiltração periódica de BoNT no EAI como forma de controlo sintomático poderá ser uma boa estratégia terapêutica, particularmente nos casos com contra-indicação cirúrgica ou negação da cirurgia pelo doente.

O local de infiltração, a dosagem, o volume infiltrado, a localização e extensão da fissura, grau de fibrose, a intensidade de pressão anal do EAI em repouso e outras etiologias associadas de dor anorretal poderão influenciar a eficácia do tratamento.²⁵ Encontra-se ainda por definir o subgrupo de doentes que potencialmente beneficiará de BoNT com vista à resolução da FAC. A avaliação instrumentada do tónus esfíncteriano teria sido pertinente

dado ser o principal fator na perpetuação da FAC. Moon A *et al* concluíram que, na manometria, a presença de um padrão em forma de onda em dentes de serra de alta frequência e baixa amplitude foi preditor do sucesso de tratamento com BoNT, no entanto é necessária confirmação futura noutros estudos.²⁶

A exclusão de outros diagnósticos diferenciais e a atuação nos fatores de risco modificáveis é determinante para o sucesso da intervenção pelo que devem ser de abordagem obrigatória na consulta destes doentes. Alguns doentes, apesar de terem sido referenciados por FAC à consulta da Unidade de Dor Crônica, apresentavam dor atípica, em localização não exatamente coincidente com a da fissura, levando à sua referência para outras consultas Hospitalares para melhor esclarecimento.

Os efeitos laterais ocorridos são semelhantes a outros estudos, sendo a sua frequência baixa e habitualmente temporária.^{4,9} Uma revisão sistemática conclui que doses mais baixas de BoNT (10-20U) poderão ser igualmente eficazes e com menor taxa de incontinência, comparado com doses mais altas (30-50U).²⁷ Por outro lado, o estudo de Ranvidran *et al.* demonstrou que doses mais elevadas de BoNT (80-100U) diminuíram a recorrência num período médio de *follow-up* de 25 meses à custa do aumento da taxa de incontinência fecal.²⁸ Outra meta-análise conclui que não existe eficiência dose-dependente e que não há relação entre a dose de BoNT e a taxa de incontinência.²⁹ Encontra-se portanto ainda por definir a dose ideal. A individualização da dosagem de BoNT a cada doente, com incrementos de dose nos casos refratários poderia ter sido pertinente.

O presente estudo reforça a atual evidência de que BoNT é uma modalidade terapêutica válida e segura para doentes com FAC e eficaz na redução da dor associada. Este estudo apresenta como principais limitações o seu carácter retrospectivo, a ausência de grupo controlo, a ausência de monitorização da cicatrização, a ausência de avaliação instrumentada do tónus esfíncteriano e a não inclusão de outras variáveis. Serão necessários estudos prospetivos e aleatorizados para reforçar a evidência científica no que respeita à eficácia e segurança deste tratamento comparativamente a outras alternativas.

Conclusão

A infiltração de BoNT no EAI é eficaz e segura no alívio da dor na FAC refratária ao tratamento conservador. Este estudo suporta o uso da BoNT como opção de tratamento de FAC refratária ao tratamento conservador, podendo o tratamento cirúrgico ser reservado para os casos não respondedores.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho. **Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. **Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes. **Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsinquia da Associação Médica Mundial. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients. Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki). Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências / References

- Shawki S, Costedio M. Anal fissure and stenosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:729-58.
- Mapel DW, Schum M, Von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:129. doi: 10.1186/1471-230X-14-129.
- Higuero T. Update on the management of anal fissure. *J Visc Surg.* 2015;152:S37-43.
- Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD003431. doi: 10.1002/14651858.CD003431.pub3.
- Sinha R, Kaiser AM. Efficacy of management algorithm for reducing need for sphincterotomy in chronic anal fissures. *Colorectal Dis.* 2012;14:760-4. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02736.x.
- 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;15:19-26.
- Garg P, Garg M, Menon GR. Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2013;15:e104-17.
- Brisinda G, Bianco G, Silvestrini N, Maria G. Cost considerations in the treatment of anal fissures. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14:511-25. doi: 10.1586/14737167.2014.924398.
- Yiannakopoulou E. Botulinum toxin and anal fissure: efficacy and safety systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:1-9.
- Chen HL, Woo XB, Wang HS, Lin YJ, Luo HX, Chen YH, et al. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a meta-analysis of randomized control trials. *Tech Coloproctol.* 2014;18:693-8. doi: 10.1007/s10151-014-1121-4.
- Samim M, Twigt B, Stoker L, Pronk A. Topical diltiazem cream versus botulinum toxin a for the treatment of chronic anal fissure: a double-blind randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2012;255:18-22.
- Valizadeh N, Jalaly NY, Hassanzadeh M, Kamani F, Dadvar Z, Azizi S, et al. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: randomized prospective controlled trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:1093-8.
- Bibi S, Zutshi M, Gurland B, Hull T. Is Botox for anal pain an effective treatment option? *Postgrad Med.* 2016;128:41-5.
- Patti R, Guercio G, Territo V, Aiello P, Angelo GL, Di Vita G. Advancement flap in the management of chronic anal fissure: a prospective study. *Updates Surg.* 2012;64:101-6.
- Gandomkar H, Zeinoddini A, Heidari R, Amoli HA. Partial lateral internal sphincterotomy versus combined botulinum toxin A injection and topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:228-34. doi: 10.1097/DCR.0000000000000307.
- Sahebally SM, Meshkat B, Walsh SR, Beddy D. Botulinum toxin injection vs topical nitrates for chronic anal fissure: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis.* 2018;20:6-15.
- Burleigh DE, D'Mello A, Parks AG. Responses of isolated human internal anal sphincter to drugs and electrical field stimulation. *Gastroenterology.* 1979;77:484-90.
- O'Kelly TJ, Brading A, Mortensen NJ. In vitro response of the human anal canal longitudinal muscle layer to cholinergic and adrenergic stimulation: evidence of sphincter specialization. *Br J Surg.* 1993;80:1337-41.
- Cook TA, Brading AF, Mortensen NJ. The pharmacology of the internal anal sphincter and new treatments of ano-rectal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:887-98. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00995.x.
- Jones OM, Brading AF, Mortensen NJ. Mechanism of action of botulinum toxin on the internal anal sphincter. *Br J Surg.* 2004;91:224-8. doi: 10.1002/bjs.4394.
- Kumar R. Therapeutic use of botulinum toxin in pain treatment. *Neuronal Signal.* 2018;2:NS20180058. doi: 10.1042/NS20180058.
- Pellett S, Yaksh TL, Ramachandran R. Current status and future directions of botulinum neurotoxins for targeting pain processing. *Toxins.* 2015;7:4519-63. doi: 10.3390/toxins7114519.
- Kim DW, Lee SK, Ahnn J. Botulinum toxin as a pain killer: players and actions in antinociception. *Toxins.* 2015;7:2435-53. doi: 10.3390/toxins7072435.
- Jost WH, Schrank B. Repeat botulin toxin injections in anal fissure: in patients with relapse and after insufficient effect of first treatment. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1588-9. doi: 10.1023/a:1026610910080.
- Madalinski MH. Identifying the best therapy for chronic anal fissure. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2011;2:9-16.
- Moon A, Chitsabesan P, Plusa S. Anal sphincter fibrillation: is this a new finding that identifies resistant chronic anal fissures that respond to botulinum toxin? *Colorectal Dis.* 2013;15:1007-10.
- Lin JX, Krishna S, Su'a B, Hill AG. Optimal dosing of botulinum toxin for treatment of chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2016;59:886-94. doi: 10.1097/DCR.0000000000000612.
- Ravindran P, Chan DL, Ciampa C, George R, Punch G, White SI. High-dose versus low-dose botulinum toxin in anal fissure disease. *Tech Coloproctol.* 2017;21:803-8. doi: 10.1007/s10151-017-1700-2.
- Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L, Studniarek A, Ledwosiński W, Paszkowski J, et al. Botulinum toxin injection for treatment of chronic anal fissure: is there any dose-dependent efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg.* 2016;40:3064-72. doi: 10.1007/s00268-016-3693-9.