



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Sumario das Evidências e Recomendações para o  
Uso de Cola Biológica em Pacientes com Fístulas Anais.**

**Canoas, Setembro de 2011.**

## Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências – Unimed RS

### Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Título: Sumário das Evidências e Recomendações para o uso de cola biológica (fibrina) em pacientes com fístulas anais.**

**Revisores e Consultores:** Dr. Jonathas Stifft, Dr. Luis E. Rohde, Dra. Carísi A. Polanczyk, Dr. Cláudio Tarta, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Michelle L. Wolff, Dra. Mariana V. Furtado, Dr. Alexandre Pagnoncelli

**Data da Revisão:** Setembro-2011

### Síntese da Recomendação

**Objetivo:** Definir se há evidência de benefício com o uso de cola biológica para tratamento de fístulas anais quando comparado com o método convencional (fistulotomia).

**Introdução:** o uso de selante de fibrina é um tratamento minimamente invasivo para fístulas anais. A cola biológica é uma mistura de fibrinogênio, trombina e íons de cálcio que ao entrarem em contato com o tecido biológico reagem formando um coágulo. O uso de cola biológica nas fístulas anais tem sido descrito em vários estudos desde 1992. A técnica consiste na inserção de um cateter pela abertura externa da fístula até o seu orifício interno. Na abertura interna, um selante é criado com a fibrina e cerca de 2 a 5 ml da cola biológica é injetada ao longo do trajeto enquanto o cateter é retirado. A preservação da função esfinteriana é a principal vantagem deste método em relação à fistulotomia convencional. [9,10].

### Sumário das evidências

1. Swinscoe MT and col [11] publicaram em 2005 uma revisão sistemática de 12 estudos que fizeram uso de cola biológica no tratamento da fístula anal (apenas 1 ensaio clínico randomizado; 9 estudos prospectivos e duas análises retrospectivas). Cerca de 378 pacientes foram

analisados. A taxa global de cicatrização foi de 53% (200 pacientes) com ampla variação entre os estudos (10 a 78%). O principal fator que contribuiu para a diversidade destes resultados foi a complexidade da fístula. Estudos que avaliaram fístulas simples e complexas tiveram uma taxa de cicatrização de 63% versus 35% de cicatrização dos estudos que avaliaram pacientes apenas com fístulas complexas.

2. Diretriz [12] para o tratamento de fístulas anais da Sociedade Americana de Coloproctologia publicado em 2005 considera que o uso de injeção de cola de fibrina esta indicado para o tratamento de fístulas anais simples após debridamento do trajeto. Os 5 estudos citados nestadiretriz mostraram uma taxa de cicatrização média de 60 a 70% . Os pacientes com doença de Crohn, fístula retrovaginal e HIV não demonstraram boa resposta ao tratamento com cola biológica. Quando comparado com o método convencional (fistulotomia) há vantagens com o uso da cola biológica, por tratar-se de um método de fácil aplicação, não necessitar de anestesia geral, poder ser repetido com um perfil de segurança aceitável e apresentar risco desprezível de incontinência fecal (complicação descrita em pacientes que realizam fistulotomia). A maioria dos estudos publicados mostrou que a taxa de recidiva da fístula ocorre nos primeiros 3 meses após a aplicação da cola biológica.

3. O único ensaio clínico publicado até o momento [1] avaliou 13 pacientes com fístulas simples. No subgrupo da cola biológica 3 dos 6 pacientes (50%) tiveram cicatrização das fístulas versus 7 dos 7 pacientes com tto convencional (100%).

### Recomendações

**1.** O uso de cola selante de fibrina em pacientes com fístulas anais simples parece ser uma opção terapêutica segura e com resultados comparáveis ao tratamento convencional.

#### Grau de Evidência B

**2.** Pacientes com fístulas anais retrovaginais, fístulas por doença de Crohn ou HIV (fístulas complexas) não respondem bem ao tratamento com cola biológica.

#### Grau de Evidência B

### **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação: Dr. Jonathas Stiff, Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky, Dra. Mariana Vargas Furtado

Consultores Metodológicos: Dr. Luis Eduardo Rohde e Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Consultor Proctologista: Dr. Claudio Tarta

Coordenador: Dr. Alexandre Pagnoncelli

### **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso de cola biológica elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
  - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
  - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
  - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
2. Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

### Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

#### Graus de Recomendação

- A** Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
- B** Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
- C** Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

## **1. Introdução**

A cola selante de fibrina foi primeiramente utilizada como agente hemostático durante a Primeira Guerra Mundial e posteriormente em procedimentos de enxerto cutâneo<sup>13</sup>. Em fístulas anorretais foi utilizada pioneiramente por Hjordrup em 1991<sup>14</sup>. O princípio de ação da cola selante de fibrina é a formação do coágulo a partir da combinação de seus componentes: fibrinogênio, trombina e cálcio. Inicialmente é formado um coágulo solúvel devido à clivagem do fibrinogênio em fibrina. Este coágulo solúvel é transformado em insolúvel (estável) a partir da ativação da fator XIII pela trombina e cálcio. Esta reação sela o trajeto fistuloso em 30-60 segundos; posteriormente, há migração e proliferação de fibroblastos e células endoteliais pluripotenciais que cicatrizam a fístula. No período compreendido entre 7-14 dias, a plasmina – presente nos tecidos adjacentes - desencadeia a lise do coágulo de fibrina, que é substituído pela síntese de colágeno<sup>15</sup>.

## **2. Condição Clínica e Descrição da Técnica.**

O uso da cola selante de fibrina em fístulas anais complexas representa uma alternativa frente às modalidades convencionais como a fistulotomia, fistulectomia, reparo esfínteriano com sedenho e ajuste seriado e retalho por avançamento. Embora estas modalidades apresentem índice mais elevado de resolução das fístulas anorretais quando comparadas à aplicação da cola selante de fibrina, podem afetar a continência fecal tanto pela secção muscular direta e/ou pela extensa deformidade cicatricial no canal anal como seqüela de procedimentos seriados. Obviamente, as conseqüências da incontinência fecal parcial ou severa são devastadoras no convívio familiar, social, sexual e profissional do paciente.

O conceito de fístula anal complexa compreende: (a) a presença de trajeto que compromete mais de 30-50% do esfíncter anal externo, (b) fístula anterior em mulheres, (c) múltiplos trajetos e orifícios secundários, (d) associação à Doença de Crohn e radioterapia prévia, (e) trajeto fistuloso não-palpável, (f) fístula recorrente, (g) incontinência fecal prévia e (h) comprometimento do anel anorretal<sup>16</sup>.

A variabilidade dos resultados pode ser atribuída à complexidade da patologia fistulosa - com sua natural possibilidade de recorrência independente da técnica cirúrgica empregada -, bem como a variações técnicas na aplicação da cola selante de fibrina.

A técnica de aplicação da cola selante de fibrina, embora simples, deve obedecer aos princípios gerais de tratamento cirúrgico de fístula anorretal: (a) identificação precisa do orifício interno (primário) e externo (secundário), (b) demarcação do trajeto fistuloso com estilete e curetagem / irrigação do mesmo a fim de remoção do tecido de granulação e debris, (c) procura de trajetos secundários e curetagem dos mesmos e (d) – embora controverso – fechamento de ambos orifícios com fio absorvível após injeção da cola no trajeto fistuloso<sup>17</sup>. Razões técnicas apontadas para o insucesso terapêutico podem ser atribuídas ao deslocamento do coágulo, à formação de abscesso local, o não tratamento do trajeto fistuloso, além da não identificação precisa de trajetos secundários e do orifício interno

### **3. Objetivo da Recomendação**

Definir se há evidência de benefício do uso de cola selante de fibrina em pacientes com fístulas anais simples e complexas e comparar com as modalidades convencionais como a fistulotomia, fistulectomia, reparo esfinteriano com sedenho.

### **4. Resultados da Busca da Literatura**

#### 4.1 Avaliações de Tecnologia em Saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE: não foi encontrada

- CADHTA: não foi encontrada

- Diretrizes Internacionais: 1 diretriz da Sociedade Americana de Coloproctologia sobre tratamento de fístulas anais[12].

#### 4.2 Meta-análises e Revisões Sistemáticas: 1 revisão sistemática de 2005 [11]

#### 4.3 Ensaios Clínicos Randomizados: 1 ensaio clínico randomizado [1]

### **5. Síntese dos Estudos**

#### **5.1 Diretriz Internacional**

**Practice Parameters for the Treatment of Perianal Abscess and Fistula-in-Ano(Revised).The American Society of Colon and Rectal Surgeons.Diseases of the**

## **Colon & Rectum 2005; 48:1337-1342.**

- Esta diretriz da Sociedade Americana de Proctologia publicado em 2005 considera que o uso de cola de fibrina esta indicado para o tratamento de fistulas anais simples após debridamento do trajeto. Os 5 estudos citados nesta diretriz mostraram uma taxa de cicatrização média de 60 a 70% .
- Os pacientes que não responderam bem ao tratamento foram o subgrupo com doença de Crohn, fistula retovaginal, HIV e outras fistulas complexas ou com trajeto curto.
- O uso da cola biológica é de fácil aplicação, não necessita de anestesia geral, pode ser repetido com um perfil de segurança aceitável e apresenta risco desprezível de incontinência fecal.
- Os estudos citados nesta diretriz são estudos comparativos ou de série de casos.

## **5.2 Revisões Sistemáticas e Metanálises**

### **Swinscoe MT, Ventakasubramaniam AK, Jayne DG. Fibrin glue for fistula-in-ano: the evidence reviewed. Tech Coloproctol. 2005 Jul;9(2):89-94. Epub 2005 Jul 8.**

- Revisão sistemática de estudos publicados entre 1966 a 2004
- Delineamento dos 12 estudos incluídos na análise: 1 ensaio clínico randomizado [1]; 9 coortes prospectivas e 2 estudos retrospectivos.
- Dados sobre o tipo de estudo, etiologia e complexidade da fistula; aspectos técnicos sobre a aplicação da cola e as taxas de cicatrização a curto e longo prazo foram avaliados nesta revisão sistemática.
- Dos 12 estudos, 5 incluíram somente fistulas complexas.
- 378 pacientes foram analisados nesta revisão sistemática. A taxa global de cicatrização foi de 53% (200 pacientes) com ampla variação entre os estudos (10 a 78%). O principal fator que contribuiu para a diversidade destes resultados foi a complexidade da fistula.
- A tabela 1 abaixo mostra o tempo médio de seguimento e a taxa de cicatrização de cada estudo.
- Os dados em relação ao sucesso da cicatrização com uso de cola biológica em pacientes com fistula complexa e simples são confusos. Os estudos que incluíram apenas fistulas complexas mostraram uma taxa global de cicatrização de 14 a 50%

versus 63 % nos estudos com fistulas simples e complexas (veja tabela 2 retirada desta revisão sistemática). Uma das razões para esta diferença é pela definição arbitrária de fistula complexa – não há uma classificação padrão para diferenciar fistulas simples das complexas.

**Tabela 1 mostra a taxa cicatrização e tempo de seguimento pacientes que fizeram uso cola biológica [11].**

Reference	Year	Patients, n	Follow-up, months	Healing rate, %	Healing after re-glue, %
Loungnarath et al. [22]	2004	39	26	31	33
Tinay, El-Bakry [23]	2003	18	8	78	NA
Buchanan et al. [20]	2003	22	14	14	14
Zmora et al. [15]	2003	24 (G) 13 (G +F)	12	33 54	NA
Sentovich [19]	2003	48	22	60	69
Lindsey et al. [16]	2002	19	3	42	63
Chan et al. [27]	2002	10	6	60	NA
Cintron et al. [14]	2000	79	12	61	NA
Partlj et al. [21]	2000	69	28	74	NA
Venkatesh, Ramnujan [12]	1999	30	26	50	60
Aitola et al. [28]	1999	10	6	10	NA
Abel et al. [13]	1999	10	7	50	60

G, fibrin glue alone; G+F, fibrin glue plus advancement flap; NA, not available or unable to determine

**Tabela 2 mostra a taxa cicatrização em estudos que incluíram somente fistulas complexas versus estudos com pacientes com fistulas simples e complexas [12].**

	Complex only	Simple and complex	Total
Healed	49 (35.5)	151 (62.9)	200 (52.9)
Not healed	89 (64.5)	89 (37.1)	178 (47.1)
Total	138 (100)	240 (100)	378 (100)



### 5.3 Ensaio Clínicos Randomizado e estudos prospectivos não randomizados.

Tabela 3 – Resumo dos principais estudos descritos nesta recomendação.

Estudo/ delineamento	Participantes	Intervenção/contr ole Duração	Desfechos	Resultados /Conclusão
<b>Lindsey I andcol[1] 2002</b>  Ensaio Clínico Randomizado	Pacientes com fístulas anais simples	13 Pacientes foram randomizados para tratamento convencional (fistulotomia) ou uso de cola de fibrina. Seguimento médio de 3 meses	Desfecho primário: Cicatrização da fístula. Desfecho secundário: incontinência fecal.	Este ECR incluiu somente 13 pacientes.  *7/7 (100%) pacientes tratados com fistulotomia tiveram boa cicatrização da fístulas versus 3/6 (50%) pacientes tratados com cola biológica [p = 0,06].  *Não houve diferença na taxa de incontinência entre os grupos.
<b>Patrlj Landcol 2000 [2]</b>  Série de casos	Pacientes com fístulas anais simples.	69 pacientes com fístulas anais idiopáticas foram tratados com “cola biológica”. Pacientes com Doença inflamatória intestinal (DII) tuberculose, actinomicose e câncer foram excluídos da análise. Vinte e quatro fístulas tinham trajeto <ou = 3,5 cm e 45 apresentavam trajeto > 3,5 cm.	Desfecho : recidiva da fístula, complicações relacionadas ao procedimento invasivo.	*Após seguimento médio de 28 meses, 18 pacientes apresentaram recidiva da fístula (26%). *Pacientes com fístula </= 3,5 cm tiveram taxa recidiva de 54% e os pacientes com trajeto fístula > 3,5 cm tiveram recorrência de 11%.
<b>Yeung JMandcol [8] 2010</b>  Estudo de registros	Pacientes com fístulas anais que fizeram uso de cola biológica como modalidade de tratamento entre 2004 e 2008.	40 pacientes (21 homens e 19 mulheres) com idade mediam de 46,5 anos  Duração média de sintomas era de 39 meses.  Sintomas da apresentação foram: secreção perianal (72.5%), abscesso (57.5%), dor (12.5%), sangramento (7.5%), prurido(5%) e tenesmo (2.5%). Seguimento	Desfecho primário: Cicatrização da fístula. Desfecho secundário: complicações.	*Os 3 pacientes com DII não tiveram resposta com o uso de cola biológico e suas fístulas foram classificadas como fístulas simples. * Vinte das vinte e oito fístulas complexas não responderam ao tratamento. Dos 12 pacientes remanescentes que tinham fístulas simples, 5 (41.7%) tiveram cicatrização completa. Não houve relato de complicação relacionado ao tratamento. Todos os pacientes que permaneceram assintomáticos nos primeiros 3 meses não desenvolveram recorrência após este período.

		médio foi de 5 meses e 70% dos pacientes foram avaliados com Ressonância Magnética e cirurgicamente.		
<b>Cintron JR andcol [3] 2000</b>  Estudo observacional, prospectivo não randomizado	79 pacientes com fístulas anais foram avaliados prospectivamente.	26 pacientes foram tratados com fibrina autóloga (cola biológica feita do seu próprio componente sangue).  53 pacientes foram tratados com kit comercial de cola biológica.  Seguimento de 12 meses.	Desfecho : Cicatrização da fístula.	*14 dos 26 pacientes (54%) tratados com fibrina autóloga tiveram cicatrização completa da fístula após 12 meses seguimento. * 34 dos 53 pacientes (64%) tratados com kit comercial de fibrina tiveram cicatrização completa da fístula após 12 meses seguimento. A maioria das recorrências nos dois grupos ocorrem nos 3 primeiros meses após aplicação da cola biológica.
<b>Buchanan GN andcol [4] 2003</b>  Estudo prospectivo não randomizado	Pacientes com fístulas anais complexas	Avaliar taxa de cicatrização fístulas complexas após injeção de cola de fibrina.  Dos 22 pacientes (19 tinham fístulas trans-esfincterianas – 1 com fistula supra-esfincteriana – 1 com fistula extra-esfincteriana – 1 com fistula retovaginal).	Desfecho: Cicatrização da fístula	*Dos 22 pacientes 17 (77%) tiveram seu trajeto fistuloso fechado após 14 dias da intervenção. *Apenas 3 (14%) não tiveram recorrência após 16 meses de seguimento.  O uso cola biológica em fístulas complexas mostrou-se útil em apenas 14% dos pacientes neste estudo.
<b>Abel ME andcol [3] 1993</b>  Série de casos	10 pacientes com fístulas anais complexas (retovaginais e anoretais) com fibrina autóloga.	5 pcts fistula retovaginal (1 com Crohn); 5 pcts com fístulas anais complexas (2 com Crohn e 1 com HIV).	Desfecho: Cicatrização da fístula	6 dos 10 pacientes (60%) tiveram cicatrização completa das fístulas. O seguimento foi de 3 a 12 meses. Dois pacientes com doença de Crohn e 1 paciente com HIV não tiveram resposta com o tratamento de cola de fibrina autóloga.

## 6. Benefícios esperados

### ➤ 1. Taxa de cicatrização

- A maioria dos estudos descritos nesta revisão avaliou com desfecho primário a porcentagem de pacientes que tiveram cicatrização das fístulas anais.

- Um ECR [1] comparou o uso de cola biológica versus fistulotomia em pacientes com fístulas simples e houve superioridade não significativa (provável erro beta) no subgrupo que realizou tratamento convencional (fistulotomia). Este estudo foi publicado em 2002 e sua principal limitação foi o número de pacientes incluídos (n = 13 pacientes – 6 no braço da cola biológica e 7 no braço do tratamento convencional).
- *Swinscoe MT andcol [11]* publicaram a evidência mais robusta sobre o tema. Após uma busca na literatura entre 1966 e 2004; os autores selecionaram 12 estudos que fizeram uso de cola biológica no tratamento da fístula anal. Apenas 1 Ensaio Clínico Randomizado (ECR); 9 estudos prospectivos e duas análises retrospectivas. Cerca de 378 pacientes foram analisados. A taxa global de cicatrização foi de 53% (200 pacientes) com ampla variação entre os estudos (10 a 78%). O principal fator que contribuiu para a diversidade destes resultados foi a complexidade da fístula. Estudos que avaliaram fístulas simples e complexas tiveram uma taxa de cicatrização de 63% versus 35% de cicatrização dos estudos que avaliaram pacientes apenas com fístulas complexas.
- A maioria dos estudos publicados até o momento reforça o perfil de segurança desta intervenção quando comparado com o método convencional (fistulotomia). O uso da cola biológica, por tratar-se de um método de fácil aplicação, não necessita de anestesia geral, pode ser repetido com um perfil de segurança aceitável e apresenta risco desprezível de incontinência fecal (complicação descrita em pacientes que realizam fistulotomia).
- A maioria dos estudos publicados mostrou que a taxa de recidiva da fístula ocorre nos primeiros 3 meses após a aplicação da cola biológica.

## 7. Interpretação e Recomendações

**O uso de cola biológica em pacientes com fístulas anais simples parece ser uma opção terapêutica segura e com resultados comparáveis ao tratamento convencional.**

### **Grau de Evidência B**

**Pacientes com fístulas anais retrovaginais, fístulas por doença de Crohn ou HIV (fístulas complexas) apresentam risco de recidiva elevado quando comparado com os demais pacientes que realizaram tratamento com cola biológica.**

### **Grau de Evidência B**

**Comentário do Revisor Especialista:** Considerando a relativa simplicidade da realização do procedimento (em nível ambulatorial), o não comprometimento da musculatura esfínteriana e o fato de não impedir ou dificultar outras alternativas cirúrgicas convencionais, a aplicação de cola selante de fibrina pode ser indicada na abordagem inicial em casos selecionados de pacientes com fístulas anais complexas. Aplicação subsequente pode ser indicada e a falta de resposta indicaria a utilização de técnicas invasivas convencionais. Fístulas simples, superficiais, interesfínterianas ou trans-esfínterianas baixas, na maioria dos casos, tem como método preferencial de tratamento a fistulotomia.

## 8. Referências

- 1.Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C, Mortensen NJ, George BD. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1608–15.
- 2.Patrlj L, Kocman B, Martinac M, *et al.* Fibrin glue- antibiotic mixture in the treatment of

anal fistulae: experience with 69 cases. *Dig Surg* 2000;17:77–80.

3. Abel ME, Chiu YS, Russell TR, Volpe PA. Autologous fibrin glue in the treatment of rectovaginal and complex fistulas. *Dis Colon Rectum* 1993;36:447–9.

4. Buchanan GN, Bartram CI, Phillips RK, *et al.* Efficacy of fibrin sealant in the management of complex anal fistula: a prospective trial. *Dis Colon Rectum* 2003;46: 1167–74.

5. Cintron JR, Park JJ, Orsay CP, *et al.* Repair of fistulas-in-ano using fibrin adhesive: long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 2000;43:944–50.

6. Venkatesh KS, Ramanujam P. Fibrin glue application in the treatment of recurrent anorectal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1136–9.

7. Zmora O, Mizrahi N, Rotholtz N, *et al.* Fibrin glue sealing in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum* 2003;46:584–9.

8. Yeung JM, Simpson JA, Tang SW, Armitage NC, Maxwell-Armstrong C. *Colorectal Dis.* 2010 Apr;12(4):363-6. Epub 2009 Feb 7. Fibrin glue for the treatment of fistulae in ano--a method worth sticking to?

9. Spotnitz WD. Fibrin sealant: past, present, and future: a brief review. *World J Surg.* 2010;34(4):632.

10. Saxena S, Jain P, Shukla J. Preparation of two component fibrin glue and its clinical evaluation in skin grafts and flaps. *Indian J Plast Surg* 2003;36:14.

11. Swinscoe MT, Ventakasubramaniam AK, Jayne DG. Fibrin glue for fistula-in-ano: the evidence reviewed. *Tech Coloproctol.* 2005 Jul;9(2):89-94. Epub 2005 Jul 8.

12. Practice Parameters for the Treatment of Perianal Abscess and Fistula-in-Ano (Revised). The American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Diseases of the Colon & Rectum* 2005; 48:1337-1342.

13. Swinscoe MT, Ventakasubramaniam AK, Jayne DG. Fibrin glue for fistula-in-ano: the

evidence reviewed. *Tech Coloproctol* 2005;9(2):89–94.

14. Hjortrup A, Moesgaard F, Kjaergard J. Fibrin adhesive in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1991;34:752–4.

15. Julie A. Rizzo, MDa, Anna L. Naig, MDa, Eric K. Johnson. Anorectal Abscess and Fistula-in-Ano: Evidence-Based Management. *SurgClin N Am* 90 (2010) 45–68.

16. Whiteford MH, Kilkenny J 3rd, Hyman N, Buie WD, Cohen J, Orsay C, Dunn G, Perry WB, Ellis CN, Rakinic J, Gregorcyk S, Shellito P, Nelson R, Tjandra JJ, Newstead G; Standards Practice Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1337-42.

17. Damin DC, Rosito MA, Contu PC, Tarta C. Fibrin Glue in the management of complex anal fistula. *ArqGastroenterol*. 2009 Oct-Dec;46(4):300-3.