



Doença de Crohn perianal: abordagem multidisciplinar

B – Perspexiva do cirurgião

Perianal Crohn`s disease: multidisciplinar approach

B - Surgeon`s perspective

Em 1938, Penner e Crohn associaram pela primeira vez a doença perianal à ileíte identificando-a como sendo, por vezes, a primeira manifestação de doença.¹ A presença de fístulas perianais são a manifestação mais frequente de doença de Crohn (DC) fistulizante, desenvolvendo-se em cerca 20% dos doentes de Crohn, conforme documentado em alguns estudos de base populacional.^{2,3}

As fístulas perianais na DC são consequência de um conjunto de processos fisiopatológicos complexos e a estratégia terapêutica difere marcadamente da adotada naquelas que se estabelecem sem o contexto da doença. Esta etiologia distinta e a natureza progressiva da DC exigem uma abordagem terapêutica especializada e frequentemente multidisciplinar.⁴

A importância desta multidisciplinaridade e sinergismo está consolidada no facto de as taxas de remissão completa serem mais elevadas quando os doentes são tratados com uma combinação de terapêutica médica e cirúrgica do que quando tratados com qualquer uma destas isoladamente.⁵ Para que esta multidisciplinaridade seja efetiva, é fundamental estabelecer consensos no que diz respeito à morfologia e topografia das fístulas perianais, bem como uma avaliação dinâmica da atividade da fístula. Deste modo, é possível diminuir as variações entre diferentes observadores e proporcionar concordância e otimização da comunicação entre os

profissionais envolvidos. O uso de uma terminologia uniforme permite estudos clínicos credíveis, melhora o ensino e facilita a investigação clínica.⁶

A classificação morfo-anatómica mais conhecida é a descrita por Parks.⁷ Tendo como referência a anatomia normal do pavimento pélvico, as fístulas são categorizadas de acordo com a relação do trajeto fistuloso com o esfíncter externo. Desta forma, foram classificadas em fístulas superficiais (distais ao esfíncter anal externo e interno), inter-esfínctéricas, trans-esfínctéricas, supra-esfínctéricas ou extra-esfínctéricas.

Com maior aplicabilidade clínica é a classificação proposta pela *American Gastroenterologic Association (AGA)*,⁸ em que se realiza não só um exame físico ano-perineal cuidado, com identificação e caracterização de mariscas, fissuras, fístulas, suspeita de abscessos, estenoses anorretais e fístulas retovaginais, mas também uma avaliação endoscópica da presença ou não de inflamação macroscopicamente evidente no reto. De acordo com as alterações encontradas, as fístulas são classificadas em simples ou complexas. Uma fístula simples pode ser superficial (não envolve músculo esfíncteriano), baixa interesfínctérica ou baixa transesfínctérica. Tem apenas um orifício externo, não há indícios da existência de abscesso, de fístula retovaginal nem de estenose anorretal. A presença de sinais endoscópicos de doença ativa no reto pode tornar uma fístula simples num processo difícil de resolver. Denomina-se fístula complexa aquela cujo trajeto é alto (inter-esfínctérica alta, trans-esfínctérica alta, extra-esfínctérica ou com orifício interno supra-esfínctérico), pode ter múltiplos orifícios externos, estar associada a sinais sugestivos de abscesso, fístula retovaginal, estenose anorretal e pode coexistir doença ativa retal ao exame endoscópico (Tabela I). Por vezes, para



Alexandre Duarte
Assistente Hospitalar Graduado
de Cirurgia Geral
Centro Hospitalar Universitário de São João
Unidade de Cirurgia Colorectal

**TABELA 1** Características das fístulas simples e complexas

	Fístula simples	Fístula complexa
Trajeto fistuloso	Baixo (ver texto)	Alto (ver texto)
Orifício externo	Único	Podem ser múltiplos
Sinais de abcesso	Ausentes	Podem estar presentes
Fístula retovaginal	Não	Pode estar associada
Estenose reto e/ou ânus	Não	Pode estar associada

A presença de doença ativa no reto pode transformar uma fístula simples numa situação complexa de resolver

TABELA 2 Escalas de avaliação de fístulas perianais em doentes de Crohn

Morfológicas	Clínicas	CLINICA e MRI
Parks ⁷	Present ¹²	Van Assche Score ¹⁷
Buchmann/Alexander Williams ⁹	Anal disease Activity Index ¹³	
Cardiff ¹⁰	Perianal Disease Activity Index ¹⁴	
AGA Technical Review ¹¹	Fistula Drainage Assessment ¹⁵	
	Pikarsky's Perianal Crohn's Disease Activity Index ¹⁶	

uma correta classificação, torna-se necessário o recurso a Ressonância Magnética, Ultrassonografia Endoscópica anorretal ou mesmo exame sob anestesia.

Um fator não menos importante, para definir a estratégia terapêutica e avaliar os seus resultados, é a severidade e atividade da doença a nível perianal. Múltiplas classificações e escalas foram desenvolvidas e validadas no sentido de as podermos quantificar (Tabela 2). Uma das mais utilizadas é o PDAI (Perianal Disease Activity Index),¹⁴ engloba uma avaliação da qualidade de vida do doente (dor, compromisso das atividades de vida diária e restrições à atividade sexual) e da severidade da doença a nível perianal (tipo de atingimento perianal, existência de drenagem de pús e grau de induração). Para melhor avaliação da evolução clínica e eficácia da terapêutica instituída, Van Assche desenvolveu uma escala baseada nos achados da ressonância magnética.¹⁷ A atividade inflamatória do trajeto fistuloso pode ser avaliada pela magnitude do hipersinal em T2. O desaparecimento de realce do

contraste é a única característica associada à remissão clínica de uma fístula perianal.¹⁸

Os princípios gerais da estratégia terapêutica de um doente com doença de Crohn e doença perianal devem incluir uma avaliação e otimização do estado nutricional, caracterização e classificação das lesões/trajetos fistulosos, identificação/exclusão de sepsis local (abcessos) avaliação da presença ou não de doença retal (evitar cirurgia na presença de doença luminal exuberante e não controlada), evitar cirurgia major e preservar a função esfinteriana.

A primeira abordagem terapêutica deve ser sempre médica. A cirurgia, nesta fase, deverá ficar reservada para a drenagem de abcessos e controlo da sepsis local. Este procedimento minimiza o risco de desenvolvimento de complicações sépticas particularmente se se pretende iniciar medicação com imunossuppressores.¹⁹ Tendo em conta o potencial séptico pélvico de uma fístula, é oportuno, nesta fase, um exame sob anestesia e colocação de setons ou sedenhos laxos (não cortantes), mantendo



assim a patência do trajeto fistuloso e preservando a integridade do esfíncter anal. Devemos resistir à tentação de promover um corte “lento e progressivo” do músculo envolvido, com seton cortante, já que a fibrose que este condiciona no esfíncter anal pode levar a queixas de diferentes graus de incontinência em cerca de metade dos doentes.²⁰ Nos portadores de um seton, a saída pelo orifício fistuloso externo de gases, fezes ou simples drenagem serosa pode provocar um grande desconforto. Além disso a sua eficácia em prevenir o reaparecimento de abscessos não é plena, podendo esta situação ocorrer em 20% dos casos.²¹ O aparecimento de carcinomas espinocelulares e adenocarcinomas com ou sem componente mucinoso, em fístulas perianais, é raro, mas têm sido descritos em doentes com Crohn anorretal de longa evolução.^{22,23} O diagnóstico precoce só é feito quando há um elevado índice de suspeição e qualquer lesão suspeita deve ser biopsada. Daí que a permanência de setons, por longos períodos, deve ser ponderada.

O período de tempo que um seton deve permanecer, após o início de terapêutica médica, não está, ainda, perfeitamente estabelecido. Um facto é seguro, enquanto não for removido, a fistula não encerra. No estudo randomizado duplamente cego ACCENT II, o seton foi removido duas semanas após o início de terapêutica médica e a taxa de novos abscessos foi de 15%.²⁴ Num estudo prospetivo pequeno, com apenas 22 doentes, o seton foi removido após a terapêutica de indução de infliximab (após a segunda infusão) e desta forma obtiveram uma taxa de 0% de abscessos de novo.¹⁹ A decisão de remover um seton deve ser balanceada, entre o conhecimento de que com esta estratégia a cicatrização a longo prazo ocorre em apenas cerca de 40% dos doentes, e com o facto de que um estudo prospetivo mostrou uma taxa de abscessos de novo de 0% enquanto os setons se mantiveram posicionados.⁴

Também na presença de proctite ativa os procedimentos cirúrgicos devem estar limitados à drenagem de abscessos e tutorização dos trajetos fistulosos com setons laxos. Qualquer outro procedimento cirúrgico major, tem fortes possibilidades de insucesso com atraso ou mesmo ausência de cicatrização e maior taxa de proctectomia.^{25,26} Assim, como regra geral, é obrigatória

a exploração endoscópica do reto e cólon distal, e a presença de doença ativa implica tratamento médico agressivo e cirúrgico conservador.

A decisão para avançar com procedimentos cirúrgicos, como um adjunto à terapêutica médica, para a obtenção da cura, deve ser individualizada e adequada à extensão da doença e severidade dos sintomas.⁴

Desta forma, uma fístula assintomática, sem sinais de atividade (clínica sugestiva de infeção ou drenagem purulenta) não necessita de intervenção cirúrgica. Estas lesões podem permanecer quiescentes por períodos de tempo indeterminados, não sendo necessário expor o doente á morbidade de um procedimento cirúrgico de cujo resultado não temos garantias.²⁷

Uma fistula sintomática simples, se o seu trajeto não envolver os quadrantes anteriores do esfíncter externo de uma mulher, poderá ser adequadamente tratada por fistulotomia.^{28,29,30,31} Para evitar distúrbios funcionais, antes da realização de uma fistulotomia, o doente deve ser cuidadosamente avaliado no que diz respeito à extensão da doença anorretal, integridade do esfíncter anal, grau de continência, compliance retal, presença de proctite ativa, cirurgias anorretais prévias e consistência habitual das fezes. Uma escolha criteriosa dos doentes candidatos a fistulotomia permite taxas de cicatrização completa entre os 62% e os 100%, com incontinência ligeira entre os 6% e os 12%, após o procedimento.^{31,32,33}

Um procedimento muito utilizado para o tratamento cirúrgico das fístulas de origem criptoglandular, em indivíduos sem doença de Crohn conhecida, é o retalho de avanço endoanal. Esta técnica tem como objetivo o encerramento do orifício fistuloso interno. É um procedimento muito apelativo, em indivíduos com doença de Crohn, já que o aparelho esfíncteriano não é tocado e, previsivelmente, sem risco de alterar a continência. O trajeto fistuloso é excisado, ou simplesmente curetado, e é esperado que cicatrize conduzindo à cura da fístula. Numa revisão sistemática, realizada por Soltani et al.³⁴ o retalho de avanço proporcionou, ao fim de 29 meses de follow up, uma taxa global de sucesso de 64% (variando entre 33,3% e 92,9%). A taxa de incontinência encontrada foi de 9,4% mas com uma grande variabilidade entre os diferentes estudos (entre 0% e 28,6%).



Outro modelo que, por não incluir secção muscular, se mostrou bastante interessante foi o preenchimento do trajeto fistuloso com um *plug*. Estes tampões de colagénio, mais recentemente de submucosa de intestino porcino, são colocados através do orifício interno e preenchem o trajeto fistuloso. Um trabalho de revisão recente,³⁵ demonstrou uma taxa de cicatrização de 55% das fístulas tratadas por este método. Mais recentemente, um estudo prospetivo, randomizado e multicêntrico verificou, às 12 semanas, uma taxa de encerramento dos trajetos fistulosos de 31,5% (33,3% em fístulas complexas e 30,7% nas simples), comparativamente melhor que os 23,1% de cura obtidos no grupo controlo.³⁶

As razões comumente apontadas para a falência precoce são a infeção e o deslocamento do *plug*, sendo também mais frequente nos doentes com fístulas anovaginais, fístulas recidivadas e fumadores ativos. Para otimização de resultados deverão ser levados em conta uma adequada seleção de doentes, proceder a fixação segura do *plug* e minimizar o risco de infeção com antibioterapia e cuidados pós cirúrgicos. De um modo geral, por se tratar de uma técnica pouco complexa e poupadora de esfíncter, o uso de *plugs*, pode considerar-se uma boa escolha no tratamento cirúrgico de fístulas em contexto de DC. Apresenta como maior problema o custo elevado.

A terapêutica com cola de fibrina consiste no preenchimento do trajeto fistuloso com uma mistura de fibrinogénio e trombina que se pensa estimular a cicatrização por promover a angiogénese e o crescimento dos fibroblastos. Um estudo prospetivo randomizado e multicêntrico, identificou uma taxa de cura de 38% versus 16% no grupo controlo ao final de 8 semanas,³⁷ sendo que 54% destes doentes, mantinham a remissão passados 37 meses (mediana). Melhores resultados obteve Lindsey, com 50% de cura de fístulas simples e 69% das complexas às 12 semanas, sem alteração na função da continência anal.³⁸ Também aqui, o facto de ser uma cirurgia que preserva o esfíncter, permite ser considerada uma opção válida no tratamento das fístulas anais em doença de Crohn.

A laqueação do trajeto fistuloso ao nível do espaço interesfínctérico (LIFT), é um procedimento que pode

ser aplicado nas fístulas transesfínctéricas em que o trajeto está suficientemente organizado para permitir uma laqueação e transecção seguras. A cirurgia consiste no encerramento do orifício interno através de uma abordagem pelo espaço entre o esfíncter interno e o externo não comprometendo a sua integridade anatómica e funcional. Os estudos publicados apontam para uma taxa de cura aos 12 meses de 56% a 67%.^{39, 40}

Mais recente e promissor tem sido o uso de *stem cells* para tratamento das fístulas anais complexas e refratárias em contexto de doença de Crohn. As suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras demonstraram ser efetivas e seguras na remissão a longo prazo de fístulas complexas e refratárias a terapêutica médica.

Julián Pané e Damian García-Olmo publicaram, no corrente ano, um trabalho de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado com grupo placebo cujo objetivo consistia na avaliação da eficácia e segurança, a longo prazo, do uso de *stem cells* no tratamento de fístulas perianais complexas em doentes com doença de Crohn. O procedimento consistiu numa infiltração local, isolada, de uma suspensão de *stem cells* derivadas de tecido adiposo alogénico expandido ou placebo (grupo controlo) e avaliação final, clínica e RM, às 52 semanas. Foram avaliados 212 doentes com fístulas perianais complexas com um máximo de 2 orifícios internos e 3 externos e que tenham sido drenados pelo menos há 6 semanas. Presença de doença ativa luminal ligeira, ser refratário a tratamento com antibióticos, imunossuppressores, e/ou anti-TNF faziam parte dos critérios de inclusão. Às 52 semanas, 56,3% dos doentes tratados encontravam-se em remissão clínica e imagiológica (RM), enquanto no grupo placebo esta situação estava presente em 38,6% dos casos. Segundo os autores, trata-se de um procedimento minimamente invasivo, bem tolerado, indicado no tratamento das fístulas perianais complexas, sem proctite severa e refratárias à terapêutica médica, que poderá diminuir a necessidade de imunossupressão sistémica e/ou cirurgia.⁴¹

Atualmente, a indicação para uma derivação fecal temporária, continua em discussão. Descrita há várias décadas, nos anos 60 e 70, a criação de uma ostomia derivativa era realizada como única possibilidade de



trazer o doente para um estado nutricional aceitável e condições físicas para possibilitar a realização de cirurgias mais extensas.^{42,43,44} Apesar do mecanismo de ação não estar completamente clarificado, a verdade é que a diversão do conteúdo fecal induz remissão, ou pelo menos, melhora substancialmente a atividade da doença a jusante. No entanto este efeito não é, na maioria dos casos, sustentado. Mennigen⁴⁵ encontrou, como indicações mais frequentes para este procedimento a proctite ou proctocolite refratária (incluindo inflamação severa, estenoses e fístulas) (48%), ileíte severa (13%) e atingimento perianal grave (fístulas, abscessos e sepsis perianal (76%).

Uma recente revisão sistemática com meta-análise,⁴⁶ verificou que, após a realização de um estoma temporário, 63,8% dos doentes tiveram melhoria clínica ao fim de 3 meses. Contudo, apenas em 34,5% foram reunidas as condições para restabelecimento do trânsito, sendo este procedimento realizado entre um ano a ano e meio após a confecção do estoma. Mais importante ainda foi o facto de que só em 16,6% dos casos o restauro da continuidade digestiva tenha tido sucesso, ou seja, menos de metade dos doentes a quem foi tentado o encerramento do estoma permaneceram sem reaparecimento dos sintomas ou necessitaram de cirurgias adicionais. Após o encerramento do estoma, 26,5% dos doentes, num período entre 2 e 6 meses, necessitaram de construção de um novo estoma por recorrência da doença. A cirurgia de resseção (proctectomia ou proctocolectomia) foi necessária em 41,6% dos doentes por falência do efeito esperado com a derivação fecal. Outra conclusão importante, desta revisão sistemática com meta-análise, foi que o único fator consistentemente associado ao sucesso do encerramento de um estoma temporário foi a melhoria ou ausência de doença retal. Em nenhum dos trabalhos incluídos se verificou associação entre a idade, género, tabagismo, motivo para a realização do estoma, tipo de estoma, duração da doença, diabetes, Crohn's Disease Activity Index, e os resultados a longo prazo após a realização do estoma pretensamente temporário. Também o uso de agentes biológicos, antes, durante e depois do estoma derivativo, não esteve associado a aumento da taxa de sucesso do encerramento do estoma.

A criação de um estoma para derivação pode ser encarada como uma forma de diminuir o processo inflamatório, controlar um eventual processo séptico e melhorar o estado nutricional de um doente, antes de proceder a uma cirurgia de resseção, como “uma ponte para a cirurgia”. É, no entanto, da maior importância partilhar com os doentes a informação de que só 1/3 dos casos são propostos para restabelecimento do trânsito digestivo e destes menos de metade (o que corresponde a 16% do total de doentes propostos para estomia derivativa) têm resposta clínica sustentada, sem necessidade de procedimentos cirúrgicos adicionais. O uso de fármacos anti-TNF não está associado a maior taxa de encerramento de estomas. Apenas a ausência de envolvimento retal parece relacionar-se com uma maior taxa de encerramento de estomas com sucesso.

A proctectomia está indicada, além da presença de lesão maligna, quando a doença perianal tem um efeito devastador, refratária a todas as terapêuticas instituídas (incluído estoma de derivação), e/ou existe lesão do esfíncter anal condicionando uma incontinência/estenose debilitante.

Nos casos de sepsis perianal com doença retal severa não controlada, o risco de isquémia/ausência de cicatrização da ferida perineal é elevado, com potencial de evisceração perineal. Nestas situações a solução de continuidade abdomino-perineal deve ser evitada, e o procedimento poderá ser realizado em 2 fases. A primeira cirurgia deve envolver o cólon doente e a maior parte do reto, deixando um pequeno coto, distal ao plano dos elevadores. Também nesta fase todos os abscessos devem ser drenados e os trajetos fistulosos abertos. Após a resolução do quadro infeccioso, o coto retal residual pode ser removido por via perineal. Quando a proctectomia resulta numa ferida perineal muito extensa pode ser necessário o recurso a retalhos fascio ou miocutâneos, como o glúteo, gracilis ou reto abdominal.⁴⁷

Cirurgias reconstrutivas como bolsa ileal com anastomose bolso-anal ou ileostomia continente não são habitualmente recomendadas pelo elevado risco de recorrência da doença com necessidade de remover a bolsa.^{48,49,50}

Correspondência

Nome: Alexandre Duarte

e-mail: alexsduarte@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Penner A, Crohn BB. Perianal fistulae as a complication of regional ileitis. *Ann Surg* 1938; 108:867-73
2. Schwarts DA, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122:875-80
3. Helers G, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;21: 525-7
4. Vogel JD, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 1117-1133
5. Yassin NA, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40:741-49
6. Horaist C, et al. Elaboration and validation of Crohn's disease anoperineal lesions consensual definitions. *World journal of gastroenterology* 2017;23(29): 5371-78
7. Parks AG, et al. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976;63:1-12
8. American Gastroenterologic Association Medical Position Statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1503-7
9. Buchmann P, Alexander-Williams J. Classification of perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol* 1980;9:323-30
10. Hughes LE. Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:928-32
11. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, et al. American Gastroenterological Association Clinical Practice C. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125:1508-30.
12. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7.
13. Allan A, Linares L, Spooner HA, et al. Clinical index to quantitate symptoms of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:656-61.
14. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. *McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol* 1995;20:27-32
15. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
16. Pikarsky AJ, Gervaz P, Wexner SD. Perianal Crohn disease: a new scoring system to evaluate and predict outcome of surgical intervention. *Arch Surg* 2002;137:774-7
17. Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D, et al. Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:332-9.
18. Savoye-Collet C, et al. Fistulizing perianal Crohn's disease: contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17: 1751-8).
19. Hyder SA, et al. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006;49: 1837-41
20. Hamalainen KP, et al. Cutting seton for anal fistulas: high risk of minor control defects. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:1443-6
21. Galis-Rozen E, et al. Long-term outcome of loose seton for complex anal fistula: a two-centre study of patients with and without Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2010;12:358-362
22. Smith R, et al. Adenocarcinoma arising from chronic perianal Crohn's disease: case report and review of the literature. *Am Surg* 2008;74:59-61
23. Thomas M, et al. Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn's disease: a systematic review of literature. *J Gastrointest Surg* 2010;14:66-73
24. Sands BE, et al. Long-term Treatment of Rectovaginal Fistulas in Crohn's Disease: Response to Infliximab in the ACCENT II Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2:912-920
25. Nordgren S, et al. Anal fistulas in Crohn's disease: incidence and outcome of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis.* 1992;7(4):214-8
26. Kamm MA, et al. Perianal fistulizing Crohn's disease: a call to action. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:7-10
27. Schwarts DA, et al. Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc. Guidelines for the multidisciplinary management of Crohn's perianal fistulas: summary statement. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:723-730
28. Scott HJ, et al. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:1039-1043
29. Michelassi F, et al. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. *Surgery.* 2000;128:597-603.
30. Van Koperen PJ, et al. Outcome of surgical treatment for fistula in ano in Crohn's disease. *Br J Surg.* 2009;96:675-679
31. Papaconstantinou I et al. Surgical Management of Fistula-in-ano Among Patients With Crohn's Disease: Analysis of Outcomes After Fistulotomy or Seton Placement-Single-Center Experience. *Scandinavian Journal of Surgery.*2017;106:211-215
32. McKee RF, et al. Perianal Crohn's disease - is it all bad news? *Dis Colon Rectum.* 1996;39:136-142
33. Scott HJ, et al. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:1039-1043
34. Soltani A, et al. Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010;53:486-95
35. O'Riordan JM, et al. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:351-358
36. Senéjoux A, et al. Fistula Plug in Fistulising Ano-Perineal Crohn's Disease: a Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016:141-8
37. Grimaud JC, et al. Fibrin glue is effective in healing perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138:2275-81
38. Lindsey I, et al. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1608-15
39. Realis LA, et al. Lift for complex anal fistulae: the Colorectal Epediense Centre's experience. *Tech Coloproctol* 2012;16:82-3
40. Gingold DS, et al. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg.* 2014;260:1057-1061.
41. Panés J, García-Olmo D, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy for Complex Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018;154:1334-1342.
42. Burman JH, et al. The effects of diversion of intestinal contents on the progress of Crohn's disease of the large bowel. *Gut* 1971;12:11-15
43. McIlrath DC, et al. Diverting ileostomy or colostomy in the management of Crohn's disease of the colon. *Archives of Surgery* 1971;103:308-310
44. Oberhelman HA, et al. Diverting ileostomy in the surgical management of Crohn's disease of the colon. *The American Journal of Surgery* 1968;115:231-240
45. Mennigen R, et al. Temporary Fecal Diversion in the Management of Colorectal and Perianal Crohn's Disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2015. Article ID 286315, 5 pages
46. Singh S, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:783-792
47. Hurst RD et al. Primary closure of complicated perineal wounds with myocutaneous and fasciocutaneous flaps after proctectomy for Crohn's disease. *Surgery* 2001;130:767-772
48. Deutsch AA, et al. Results of the pelvic-pouch procedure in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1991;34:475-477
49. Hyman NH, Fazio VW, et al. Consequences of ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis Colon Rectum* 1991;34:653-657
50. Sagar PM, et al. Long-term results of ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1996;39:893-898)