

L'impiego del Floseal®¹ nella prevenzione e nella terapia delle emorragie intra- e post-operatorie del trattamento chirurgico della patologia emorroidaria (PPH) e del colporettocele (STARR). Risultati preliminari

M. MONGARDINI, G. PAPPALARDO

RIASSUNTO: L'impiego del Floseal® nella prevenzione e nella terapia delle emorragie intra- e post-operatorie del trattamento chirurgico della patologia emorroidaria (PPH) e del colporettocele (STARR). Risultati preliminari.

M. MONGARDINI, G. PAPPALARDO

L'emorroidopessi con stapler (PPH) rappresenta il traguardo di una moderna concezione chirurgica che prevede, nella correzione della patologia emorroidaria, l'asportazione circonferenziale di un piccolo tratto di mucosa rettale. Con lo stesso razionale la suturatrice meccanica circolare è stata utilizzata per correggere il colporettocele sintomatico e la sindrome da ostruita defecazione con una doppia resezione della parete rettale eseguita con una suturatrice circolare per via transanale (STARR). Indiscutibilmente si tratta di tecniche relativamente semplici che offrono documentati vantaggi rispetto a quelle convenzionali: ridotta incidenza di dolore post-operatorio, di stenosi e di recidive nonché un minore periodo di ospedalizzazione e una più rapida ripresa dell'attività lavorativa. Tuttavia la chirurgia delle resezioni retali con stapler è gravata da complicanze emorragiche ancora significative sia nell'immediato postoperatorio (entro una settimana) che a distanza.

La nostra esperienza con questo tipo di interventi (153 PPH e 37 STARR) conferma i risultati di molti altri Autori in merito all'incidenza delle emorragie intra- e post-operatorie precoci (1,3% PPH e 2,7 STARR). Con l'intento di ridurre questa complicanza, che rappresenta l'unico aspetto negativo di queste procedure chirurgiche, abbiamo utilizzato il Floseal®, un gel emostatico a base di trombina, per il controllo intraoperatorio delle emorragie sulla linea di sutura rettale e per la prevenzione delle emorragie postoperatorie. I risultati preliminari in 10 PPH ed in 7 STARR sembrano confermare l'utilità del Floseal® per la riduzione della complicanza emorragica.

KEY WORDS: PPH - STARR - Emorroidi - Colporettocele - Emorragia - Emostatici.
PPH - STARR - Hemorrhoids - Colporettocele - Bleeding - Haemostatic sealant.

Premessa

La tecnica chirurgica proposta da Longo (1) per il trattamento delle emorroidi è ormai di impiego corrente in tutto il mondo. La riduzione delle complicanze (in particolare stenosi) e delle recidive è ormai documentate da ampie casistiche (2-7).

Università degli Studi "La Sapienza" Roma
Istituto Dipartimentalizzato di Clinica Chirurgica d'Urgenza e Pronto Soccorso
Servizio Speciale di Chirurgia d'Urgenza e Pronto Soccorso
(Primario: Prof. G. Pappalardo)

¹ Floseal® Baxter, FloSeal Matrix Hemostatic Sealant (gel ad alta viscosità con collagene e trombina di origine bovina)

© Copyright 2003, CIC Edizioni Internazionali, Roma

SUMMARY: Floseal® employment in prevention and therapy of intra and post-operative bleeding in hemorrhoids (PPH) and colporettocele (STARR). Preliminary results.

M. MONGARDINI, G. PAPPALARDO

Stapled hemorrhoidectomy (PPH) is a modern approach to the treatment of hemorrhoids removing a circumferential strip of mucosa. In the same way the circumferential resection of the rectal prolapse (STARR) is successfully used for effective treatment of colporettocele and obstructed defecation syndrome. These surgical procedures offer several advantages over conventional techniques including reduced postoperative pain, stenosis and recurrences, an earlier recovery time and return to work. Furthermore, bleeding is one of the most common immediate complication (first week) and one of the possible late complication in these procedures.

Our results with this surgery (153 PPH and 37 STARR) confirm the data of many other Authors regarding the incidence of intra and early post-operative haemorrhages (1,3% in PPH and 2,7% in STARR). With the aim to reduce this complications, which represents the only negative side-effect of these procedures, we employed the FloSeal®, a gelatine based haemostatic sealant with thrombin component, to control intraoperative bleeding. The preliminary results obtained in 10 PPH and in 7 STARR confirmed the theoretical usefulness of FloSeal® in reducing this hemorrhagic complications.

Tale tecnica sembra ancora gravata da una significativa incidenza (8-11) di complicanze emorragiche precoci e tardive (sanguinamento precoce circa 4% dei casi, sanguinamento tardivo - 7-15 giorni 0,5%). L'incidenza del dolore immediato e/o persistente (12-14) risulta estremamente variabile (1,5-5%) e presumibilmente da attribuirsi ad errori tecnici (borsa di tabacco eseguita troppo in basso, punti di sutura emostatici eccedenti per numero e profondità).

Maggior rilievo assumono le stesse problematiche nel trattamento del colporettocele con la tecnica di resezione transanale del retto con suturatrice meccanica circolare (STARR) che prevede l'utilizzo di più borse di tabacco (15-20).

L'analisi dei possibili momenti patogenetici della complicanza emorragica di queste procedure riconosce in un sanguinamento a nappo lungo la linea di sutura, presumibilmente dovuto ad un incompleto controllo dell'emostasi della suturatrice meccanica, la causa più frequente. Tali emorragie potrebbero essere prevenute perfezionando i punti di sutura metallici delle suturatrici. Più raramente l'emorragia sembra dovuta a piccoli rami arteriosi sezionati ma non compresi nei punti metallici. Al momento attuale queste complicanze emorragiche vengono più o meno agevolmente controllate con punti di sutura. L'applicazione di questi punti non è però scevra da svantaggi: se troppo superficiali possono essere portati via durante le manovre di rimozione dello zaffo (nei casi in cui viene impiegato) con precoce ripresa dell'emorragia; se troppo profondi possono includere terminazioni nervose causa di dolore immediato o tardivo. Come per tutti gli interventi chirurgici un ruolo fondamentale nell'ottimizzare i risultati giocano le corrette indicazioni e l'esperienza specifica del chirurgo e quindi il rispetto dei principi tecnici di base (corretta applicazione della borsa di tabacco per distanza dalla linea pettinata e per simmetria circolare, corretto impiego della suturatrice). Variabili specifiche sono rappresentate in queste procedure da alcune caratteristiche dei pazienti (turbe coagulative, ipertensione arteriosa stabile e labile).

Per raggiungere l'obiettivo di migliorare ulteriormente i risultati, già buoni, di queste procedure chirurgiche appare di fondamentale importanza lo studio e la prevenzione delle loro complicanze emorragiche.

Con l'intento di perfezionare l'emostasi nel corso degli interventi di resezione rettale con suturatrice meccanica (PPH e STARR) evitando l'apposizione di punti transfissi, abbiamo voluto testare l'efficacia di un gel ad elevata viscosità a base di collagene e di trombina bovina, il FloSeal®. Questo presidio emostatico ha già dimostrato in ampi studi sperimentali e clinici la sua efficacia con uso topico (21-31). La possibilità di controllare le soffiusioni emorragiche sulla linea di sutura intra- e post-operatorie senza dover ricorrere all'applicazione di punti per ottenere l'emostasi appare un indubbio vantaggio sia per la semplicità con cui si potrebbe ottenere il controllo delle complicanze emorragiche sia per evitare l'impiego di ulteriore materiale di sutura.

Pazienti, materiale e metodi

Dal maggio 2003 abbiamo utilizzato il FloSeal® negli interventi per la correzione del prolasso emorroidario di III e IV grado con tecnica di Longo (PPH) e per la riduzione del colproctocece sintomatico nella sindrome da ostruita defecazione (STARR). La procedura chirurgica eseguita è stata quella codificata per tecnica e materiali sia per le emorroidi sia per il colproctocece (1, 19, 32-

35). In particolare, tutte le anastomosi sono state effettuate, per la correzione delle emorroidi, con singola borsa di tabacco confezionata almeno 5 cm oltre la linea pettinata e con punti che interessano la mucosa e la sottomucosa. Nell'ampullopastica per la correzione del colproctocece sintomatico sono state confezionate anteriormente da due a quattro emiborse di tabacco, con punti a "tutto spessore" in rapporto direttamente proporzionale all'estensione del difetto del setto rettovaginale ed alla conseguente ampiezza del prolasso. Ad ogni passaggio si valuta che non sia compresa la parete vaginale. Le emiborse posteriori, anche in questo caso in rapporto all'estensione del rettocele, sono state sempre due e con punti a tutto spessore. Le anastomosi sono state consolidate con 3-4 punti di sutura in filo riassorbibile 3/0 di acido poliglicolico. Le eventuali emorragie arteriose sono controllate con punti emostatici. In tutti i casi abbiamo perfezionato l'emostasi sulla rima anastomotica con Floseal® applicato prima nella sede di sanguinamento a nappo evidente e poi su tutta la circonferenza della sutura. Ultimata l'emostasi abbiamo sempre deterso il campo operatorio e tutto il retto esplorabile con lavaggi ripetuti per eliminare residui ematici. Alla fine dell'intervento abbiamo utilizzato in ogni caso, come nostra abitudine, una piccola lunghetta umida, posizionata superiormente all'anastomosi, solidarizzata ad un grosso filo di seta lasciato fuoriuscire dall'ano come spia di eventuali sanguinamenti. Tutti gli interventi sono stati eseguiti da chirurghi già esperti di questo tipo di procedure chirurgiche.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a profilassi antibiotica con piperacillina e metronidazolo dalla mattina dell'intervento fino alla dimissione. In dimissione e per ulteriori 5 giorni sono stati invitati a proseguire la terapia antibiotica con solo metronidazolo per os.

L'antidolorifico utilizzato di scelta è stato il ketorolac, somministrato sempre una sola volta, la sera dopo l'intervento, a tutte le pazienti operate con STARR, solo a richiesta nei pazienti con PPH.

Fino a tutto il mese di settembre 2003 abbiamo operato con questi accorgimenti 10 pazienti per prolasso emorroidario agli stadi III e IV (8 di sesso maschile, età media 52,4 anni, range 37-69, e 2 di sesso femminile, età media 50 anni, range 49-51) e 7 pazienti per colproctocece sintomatico (tutte di sesso femminile, età media 54 anni, range 45-62).

Risultati

Nessuno dei casi trattati con il FloSeal® ha avuto complicanze emorragiche precoci. Minime le perdite ematiche intraoperatorie, maggiori per l'intervento di STARR (ma in nessun caso l'emoglobina è diminuita oltre 1 punto). In nessun caso il filo di seta solidarizzato alla lunghetta interna ha evidenziato tracce ematiche. In tutti i casi con la prima evacuazione (avvenuta di media 36 ore dopo l'intervento con una range di 4-48 ore) è stata espulsa la lunghetta lasciata a dimora. Solo un caso operato per patologia emorroidaria ha richiesto antidolorifici postoperatori per i tre giorni di degenza con somministrazione ripetuta ogni 12 ore senza che in realtà il paziente avesse lamentato dolore acuto ma richiedendo il farmaco a scopo preventivo; altri tre casi hanno richiesto la somministrazione monodose di antidolorifico la sera dell'intervento. I rimanenti sei pazienti non hanno avuto alcuna necessità di farmaci antidolorifici.

Le pazienti operate di STARR e sottoposte la sera

dell'intervento a monosomministrazione di ketoralac non hanno in alcun caso richiesto ulteriore somministrazione del farmaco.

I pazienti operati per patologia emorroidaria sono stati tutti dimessi tra la seconda (3 casi) e la terza (7 casi) giornata postoperatoria ed in ogni caso dopo la prima evacuazione. Le pazienti operate di STARR sono state tutte dimesse in quarta giornata post operatoria.

I controlli a distanza sono stati eseguiti (per i primi pazienti operati) a sette giorni, a trenta giorni e a 3 mesi. Sono previsti ulteriori controlli a 6 mesi, ad 1 anno, a 2 anni e a 5 anni.

Solo un paziente di sesso maschile operato di prolasso emorroidario di IV grado ha riferito un modesto sanguinamento in VIII giornata postoperatoria seguito da dolore durante la defecazione (controllato con successo con FANS), per circa 4 giorni. Altri due pazienti sottoposti a PPH hanno riferito tracce ematiche isolate nelle feci rispettivamente a 15 ed a 30 giorni dall'intervento.

Non abbiamo osservato alcuna complicanza legata al sanguinamento ed al dolore per le pazienti trattate con la STARR. In 4 casi è stata riferita una discreta urgenza defecatoria con 2-3 episodi di evacuazione al giorno fino alla sesta settimana.

Discussione

I risultati presentati sono frutto di alcune osservazioni preliminari condotte per una iniziale valutazione di un dispositivo medico già di uso corrente. Pur consapevoli dei limiti del presente lavoro sia per il ridotto numero dei pazienti trattati, sia per la valutazione retrospettiva dei risultati, sia per l'impossibilità di una analisi statistica, abbiamo ritenuto opportuno riportare questa nostra esperienza in quanto i risultati finora ottenuti sembrano confermare la validità dell'impiego del Floseal® per controllare le emorragie intra- e post-operatorie nella PPH e nella STARR.

La valutazione intraoperatoria dimostra come il Floseal® controlli il sanguinamento a nappo più o meno esteso presente sulla rima di sutura. L'attivazione del meccanismo a cascata innesca la coagulazione anche in quei vasi di diametro minore potenzialmente pericolosi per il post-operatorio, laddove un semplice aumento di pressione può essere responsabile di un sanguinamento precoce. Le manovre di lavaggio del canale rettale ed in particolare dell'ampolla eliminano tutte le tracce di sangue dell'intervento, consentendo una monitorizzazione delle perdite ematiche postoperatorie grazie alla lunghetta lasciata durante l'intervento.

Nella nostra esperienza di 153 interventi di PPH e di 37 di STARR senza l'impiego del Floseal® l'inci-

denza di complicanze emorragiche è stata modesta (2/153-1,3% per le PPH e 1/37-2,7% per le STARR). In due di questi tre casi di emorragia postoperatoria si è evidenziata una riduzione dell'emoglobina superiore a 2 punti. Entrambi sono stati risolti conservativamente, uno con terapia farmacologica e l'altro con l'impiego di un Foley in trazione mantenuto in sede per 36 ore. Pressoché costanti, invece, per entrambe le procedure sono stati i modesti sanguinamenti nei primi sette giorni postoperatori che, se non alteravano lo stato emodinamico né modificavano significativamente il tasso di emoglobina, creavano comunque disagio psicologico ed ansia nei pazienti. In nessun paziente in questa serie abbiamo lamentato sanguinamenti tardivi.

Questi dati non sono statisticamente confrontabili con quelli dei pazienti finora trattati con Floseal® (nessun caso di emorragie e nessuna evidente perdita ematica). L'impressione è che l'impiego di questo presidio possa comunque ridurre l'incidenza della complicanza emorragica di questi interventi.

Anche l'analisi dell'incidenza del dolore nei pazienti trattati con Floseal® non può raggiungere significato statistico se confrontati con la precedente serie trattata con punti di sutura emostatici. Solo in uno delle 10 PPH ed in nessuna STARR, realizzate con l'impiego del Floseal®, si è verificato dolore postoperatorio poco significativo (VAS - Visual Analogue Scale = 4). L'incidenza del dolore persistente e significativo nei pazienti trattati con punti di sutura è stata pari a 1/53 (0,65%) per il PPH e a 1/37 (2,7%) per la STARR.

Allo scopo di meglio definire e validare l'impiego del Floseal® secondo i principi della *based evidence medicine*, e la sua eventuale proficua utilizzazione, abbiamo iniziato uno studio prospettico randomizzato che si propone di trattare due gruppi di pazienti, 100 per la cura della patologia emorroidaria con PPH e 100 per la correzione del colporettocele con la STARR. Entrambi i gruppi saranno suddivisi in due sottogruppi di 50 pazienti ed assegnati secondo i criteri standard di randomizzazione. I pazienti di ogni sottogruppo di 50, per entrambe le tecniche, verranno trattati senza l'impiego di presidi emostatici (gruppo A) e con l'impiego di Floseal® sulla rima anastomotica (gruppo B). Per la patologia emorroidaria i criteri di inclusione prevederanno l'ingresso nella coorte di pazienti di entrambi i sessi e di qualunque età, portatori di emorroidi primitive di III e IV grado; saranno esclusi pazienti con pregressi interventi anali, emorroidi secondarie, portatori di patologie che interferiscono con la coagulazione, di ipertensione arteriosa grave (>180 mmHg) e/o instabile. Per il colporettocele inseriremo nello studio pazienti di sesso femminile e di qualunque età, portatrici di colporettocele sintomo-

matico (indice di Wexner > 8) con invaginazione retto-rettale o retto-ale; saranno escluse pazienti con pregressi interventi anali, protrusione anale del rettocele > 3 cm., patologie associate uroginologiche (cistocele, isterocele, prollasso di cupola vaginale, etc.), patologie che interferiscono con la coagulazione, ipertensione arteriosa grave (> 180 mmHg) e/o instabile. Per eliminare la variabile operatore dipendente nella valutazione dei risultati, gli interventi verranno eseguiti esclusivamente da due chirurghi già esperti di questo tipo di chirurgia. La procedura chirurgica eseguita sarà quella codificata per tecnica e materiali sia per le emorroidi sia per il coporettocele (1- 35). Per i pazienti dei gruppi A verranno valutati il numero dei punti di filo riassorbibile (acido poliglicolico 3/0) applicati. Per i pazienti dei gruppi B verrà valutata la quantità di FloSeal® utilizzata per perfezionare l'emostasi sulla linea di sutura. Per tutti i pazienti verranno valutati i tempi operatori di esecuzione e la quantità di perdite ematiche stimate attraverso la misurazione dell'emoglobina prima, alla fine dell'intervento e nel post-operatorio secondo necessità (eventuali emorragie) e comunque prima della dimissione. In tutti i pazienti verrà valutato il dolore con la VAS in prima e terza giornata post-operatoria, dopo 10 e 60 giorni dall'intervento; verrà inoltre valutato l'impiego di farmaci antidolorifici (ketorolac). Per l'analisi dei costi/benefici verrà valutato il costo del materiale impiegato (punti di sutura e FloSeal®) in tutti i pazienti, la durata della degenza post-operatoria, la necessità di reinterventi (fino a 6 mesi), la necessità di emotrasfusioni, emoderivati e farmaci anticoagulanti. Le analisi statistiche saranno effettuate con sistema computerizzato ed i test verranno condotti ad un livello di signifi-

ficatività del 5% (con tale terminologia si intende l'accettare una probabilità di commettere un errore di prima specie nel processo decisionale pari al 5%). Saranno condotti test *t* per valutare la differenza dei vari parametri sia a livello generale che nel singolo paziente. Test non parametrici saranno impiegati per valutare l'omogeneità delle popolazioni di provenienza nei diversi sottogruppi (Kolmogorov-Smirnov) e l'uguaglianza delle mediane (Wilcoxon). Il follow-up si completerà a sei mesi. Una preliminare valutazione dei risultati verrà eseguita quando saranno stati controllati almeno 10 pazienti di ogni sottogruppo (totale 40 pazienti).

Conclusioni

Le emorragie intra- e post-operatorie precoci rappresentano la più frequente complicanza delle tecniche PPH e STARR nel trattamento chirurgico della patologia emorroidaria e del coporettocele.

I risultati da noi ottenuti in una serie preliminare e limitata di pazienti sembrano supportare le premesse teoriche che l'impiego del FloSeal® possa ridurre l'incidenza di tali complicanze emorragiche.

Per validare l'impiego sistematico di questo presidio nella PPH e nella STARR, rispettando i principi della *based evidence medicine*, è necessario che tali risultati preliminari vengano confermati in uno studio prospettico randomizzato da noi iniziato. Sarebbe auspicabile che i risultati di tale studio possano essere confrontati con altri studi similari eseguiti da altri chirurghi interessati all'impiego di queste metodiche.

Bibliografia

1. Longo A: Treatment of haemorrhoids disease by reduction of mucosae and haemorrhoidal prolapse with a circular suturing device: a new procedure. 6th World Congress of Endoscopic Surgery, Rome, Italy, 3-6 June 1998.
2. Ganio E, Altomare DF, Gabrielli F, Milito G, Canuti S: Prospective randomized multicentre trial comparing stapled with open haemorrhoidectomy. *British Journal of Surgery* 2001; 88: 669-674.
3. Shalaby R, Desoky A: Randomized clinical trial of stapled versus Milligan-Morgan haemorrhoidectomy. *B J of Surgery* 2001; 88: 1049-1053.
4. Papillon M, Arnaud JP, Descottes B, Gravié JF, Hutten N, De Manzini N: Le traitement de la maladie hémorroïdaire par la technique de Longo. Résultats préliminaires d'une étude prospective portant sur 94 cas. *Chirurgie* 1999; 124: 666-669.
5. Rowsell M, Bello M, Hemingway DM: Circumferential mucosectomy (stapled haemorrhoidectomy) versus conventional haemorrhoidectomy: randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 779-781.
6. Sutherland LM, Burchard AK, Matsuda K, Sweeney JL, Bokey EL, Childs PA, Roberts AK, Waxman BP, Maddern GJ: A systematic review of stapled hemorrhoidectomy. *Arch Surg* 2002; 137 (12): 1395-406.
7. Boccasanta P, Capretti PG, Venturi M, Cioffi U, De Simone M, Salamina G, Contessini-Aversani E, Petracchia A: Randomised controlled trial between stapled circumferential mucosectomy and conventional circular hemorrhoidectomy in advanced hemorrhoids with external mucosal prolapse. *Am J of Surg* 2001; 182: 64-68.
8. Hahn M, Simsa J, Horak J: Surgery of hemorrhoids using the Longo method and its complications. *Rozhl Chir* 2003 Jun; 82 (6): 307-11.
9. Ravo B, Amato A, Bianco V, Boccasanta P, Bottini C, Carriero A, Milito G, Dodi G, Mascagni D, Orsini S, Pietroletti R,

- Ripetti V, Tagariello GB: Complications after stapled hemorrhoidectomy: can they be prevented? *Tech Coloproctol* 2002 Sep; 6 (2): 83-8.
10. Mehinan BJ, Monson Jr, Hartley JE: Stapling procedure for haemorrhoids versus Milligan-Morgan haemorrhoidectomy: randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:782-785.
 11. Chen HH, Wang JY, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC, Chiang JM, Yeh CY, Tang R: Risk factors associated with posthemorrhoidectomy secondary hemorrhage: a single-institution prospective study of 4,880 consecutive closed hemorrhoidectomies. *Dis Colon Rectum*, 2002; 45 (8): 1096-9.
 12. Wexner SD, Lauderdale F: The quest for painless surgical treatment of haemorrhoids continues. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 174-178.
 13. Seow Choen F: Stapled haemorrhoidectomy: pain or gain. *B J of Surg* 2001; 88: 1-3.
 14. Beattie GC, Loudon MA: Follow-up confirms sustained benefit of circumferential stapled anoplasty in the management of prolapsing haemorrhoids. *B J of Surg* 2001; 88: 850-852.
 15. Gabrielli F, Chiarelli M, Cioffi U, Guttadauro A, De Simone M, Di Mauro P, Arricciati A: Day Surgery for Mucosal-hemorrhoidal prolapse using a circular stapler and modified regional anesthesia. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 842-844.
 16. Hetzer FH, Demartines N, Handschin AE, Clavien PA: Stapled vs excision hemorrhoidectomy: long-term results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 2002; 137 (3): 337-40.
 17. Palimento D, Picchio M, Attanasio U, Lombardi A, Bambini C, Renda A: Stapled and open hemorrhoidectomy: randomized controlled trial of early results. *World J Surg*, 2003 Feb; 27 (2): 203-7.
 18. Correa-Rovelo JM, Tellez O, Obregon L, Miranda-Gomez A, Moran S: Stapled rectal mucosectomy vs. closed hemorrhoidectomy: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum*, 2002; 45 (10): 1367-74.
 19. Boccasanta P, Venturi M, Calabro G, Trompetto M, Ganio E, Tessera G, Bottini C, Pulvirenti D'Urso A, Ayabaca S, Pescatori M: Which surgical approach for rectocele? A multicentric report from Italian coloproctologists. *Tech Coloproctol*, 2001; 5 (3): 149-56.
 20. Scuderi G, Casolino V, Dramissino MI, Battaglino D, Danek R, Celi D: Use of mechanical staplers for the solution of proctological problems. Our experience with 122 patients. *Chir Ital*, 2001; 53 (6): 835-9. Italian.
 21. Lachat M, Weaver: A Novel Hemostatic Agent for Cardiovascular Surgery. Annual General Meeting for the Swiss Association for Thorax, Heart and Vascular Surgery, Basel, March 25-27, 1999.
 22. Hood D, Weaver F, et. al.: efficacy of topical hemostat floSeal matrix in vascular surgery. 24th World Congress of the International Society for Cardiovascular Surgery, September 12-16, 1999.
 23. M Oz, et. al.: Multicenter Prospective Randomized Trial Demonstrates Efficacy of the novel topical hemostat FloSeal Matrix. Meeting Presentation: NewEra Cardiac Care: Innovation and Technology, January 7-10, 1999.
 24. M Oz, et. al.: Controlled Clinical trial fo a Novel Hemostatic Agent in Cardiac Surgery, *Annals of Thoracic Surg* 2000; 69: 1376-82.
 25. Jorgensen S, Bascom DA, Partsafas A, Wax MK: The effect of 2 sealants (FloSeal and Tisseel) on fasciocutaneous flap revascularization. *Arch Facial Plast Surg* 2003 Sep-Oct; 5 (5): 399-402.
 26. User HM, Nadler RB: Applications of FloSeal in nephron-sparing surgery. *Urology* 2003; 62 (2): 342-3.
 27. Chandra RK, Conley DB, Kern RC: The effect of FloSeal on mucosal healing after endoscopic sinus surgery: a comparison with thrombin-soaked gelatin foam. *Am J Rhinol* 2003; 17 (1): 51-5.
 28. Richter F, Schnorr D, Deger , Trk I, Roigas J, Wille A, Loening SA: Improvement of hemostasis in open and laparoscopically performed partial nephrectomy using a gelatin matrix-thrombin tissue sealant (FloSeal). *Urology*, 2003; 61 (1): 73-7.
 29. Bhayani SB, Grubb RL 3rd, Andriole GL: Use of gelatin matrix to rapidly repair diaphragmatic injury during laparoscopy. *Urology* 2002 ; 60 (3): 514.
 30. Weaver FA, Hood DB, Zatina M, Messina L, Badduke B: Gelatin-Thrombin-based hemostatic sealant for intraoperative bleeding in vascular surgery. *Ann Vasc Surg* 2002; 16 (3): 286-93.
 32. Corman ML, Gravie JF, Hager T, Loudon MA, Mascagni D, Bystrom PO, Seow-Choen F, Abcarian H, Marcello P, Weiss E, Longo A: Stapled haemorrhoidopexy: a consensus position paper by an international working party - indications, contra-indications and technique. *Colorectal Dis* 2003; 5 (4): 304-10.
 33. Longo A: Stapled anopexy and stapled hemorrhoidectomy: two opposite concepts and procedures. *Dis Colon Rectum*, 2002; 45 (4): 571-2.
 34. Longo A: Pain after stapled hemorrhoidectomy. *Lancet*, 2000 Dec 23-30; 356 (9248): 189-90.
 35. Francombe J, Hershman MJ: STARR procedure: stapled transanal resection of tumour. *Ann R Coll Surg Engl*, 2002; 84 (5): 319-20.