

Review of techniques for prevention of adhesions following gynecological surgery

Revisão de técnicas para prevenção das aderências após cirurgia ginecológica

Mónica Barros*, Ana Rosa Costa**

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. Centro Hospitalar de São João - EPE

Abstract

Postoperative adhesions are frequent consequences of surgical tissue trauma and its associated healing process. They may result in infertility, pain and bowel obstruction. Adherence to the principles of microsurgery and minimally invasive surgery may help to decrease them. Some barrier agents have proved to be effective in reducing postoperative adhesions. In this paper, current evidence on surgical techniques and preventive agents of adhesions is reviewed.

Keywords: Adhesions; Barrier agents; Pharmacological agents; Prevention; Gynaecology.

INTRODUÇÃO

As aderências intraperitoneais adquiridas ocorrem após traumatismo peritoneal por lesão cirúrgica, doença inflamatória abdomino-pélvica ou infeção^{1,2}. Este traumatismo induz uma resposta reparadora que consiste num processo inflamatório envolvendo recrutamento de neutrófilos, mastócitos e macrófagos, células mesoteliais, histamina, citocinas, cininas, fatores de crescimento e fatores tecidulares e de coagulação. Ocorre aumento da permeabilidade vascular e formação de exsudado de fibrina no local da lesão, tendo início nas primeiras três horas e sendo máximo nos 4^a e 5^a dias pós-operatório. A cicatrização subsequente ocorre pela combinação de fibrose e regeneração mesotelial.

Na presença de normal atividade fibrinolítica e de reabsorção dos produtos de degradação, o exsudado de fibrina é degradado em 72h e ocorre re-epitelização por regeneração mesotelial.

Na presença de atividade fibrinolítica diminuída, ocorre deposição de fibrina e crescimento de fibroblastos, nervos e capilares com subsequente formação de aderências nos cinco a sete dias subsequentes ao traumatismo inicial^{1,2}. A atividade fibrinolítica pode ser prejudicada por múltiplos fatores, nomeadamente: lesão

térmica, dissecação, isquemia (por vascularização insuficiente), corpos estranhos, sangue, bactérias ou fármacos. Polimorfismos genéticos com aumento da expressão do inibidor do plasminogénio e presença de radicais livres de oxigénio podem também ter um papel na resposta inflamatória e de cicatrização.

O risco de aderências intraperitoneais após cirurgia ginecológica é estimado em 60-90%^{3,4}. Apesar de em muitas doentes não causar sintomas, numa série de mulheres submetidas a cirurgia ginecológica por laparotomia, a taxa de readmissão hospitalar a dez anos por morbilidade relacionada com aderências foi de 5% e estas poderão ainda ter contribuído em até 20% nas restantes pacientes⁵. Esta morbilidade inclui infertilidade adquirida, dor abdominal crónica, obstrução do intestino delgado e também prolongamento do tempo operatório e risco aumentado de lesão intestinal em cirurgia subsequente⁶⁻⁹.

Apesar de estudos iniciais sugerirem menor taxa de aderências com a laparoscopia, no estudo epidemiológico de Lower *et al.*, a taxa de readmissões a quatro anos é semelhante para as vias abdominal aberta e laparoscópica nos procedimentos entendidos de risco alto (adesiolise laparoscópica e drenagem de quistos) e médio (as não englobadas no alto ou baixo risco), encontrando-se apenas menor incidência nas cirurgias de baixo risco (laqueações tubárias)¹⁰. As cirurgias consideradas de maior risco são a cirurgia ovárica e colo-re-

*Interna Complementar de Ginecologia e Obstetrícia

**Assistente Hospitalar Graduado

tal (7,5% e 8,8% de readmissões a dez anos, respetivamente)⁵.

A incidência de obstrução do intestino delgado foi de 11% após cirurgia oncoginecológica¹¹ e 1,63% após histerectomia abdominal¹².

Embora não sejam descritas incidências concretas, as aderências pélvicas são uma das principais causas de infertilidade secundária¹³, e uma importante causa de dor pélvica crónica^{14,15}.

A prevenção das aderências é a única forma de combater esta morbilidade, dado não existir tratamento médico e a adesiólise cirúrgica poder conduzir à recorrência das mesmas.

As estratégias preventivas focam-se na otimização da técnica cirúrgica e no uso de agentes de barreira, farmacológicos e híbridos (agente de barreira associado a fármaco). Apesar do grande número de estudos avaliando as diversas estratégias preventivas, realizados em animais e humanos, os resultados foram muitas vezes inconclusivos e por vezes contraditórios.

O objetivo do presente estudo é avaliar a evidência existente para as diversas técnicas preventivas de aderências.

TÉCNICA CIRÚRGICA

Embora não exista nenhum método que previna totalmente o aparecimento de aderências, a prática de uma técnica cirúrgica ótima continua a ser a melhor forma de as evitar. Inclui: adesão a princípios de microcirurgia, escolha de cirurgia minimamente invasiva e opção por práticas cirúrgicas como o não encerramento do peritoneu. Apesar de minimizarem a lesão peritoneal, reduzem mas não anulam a formação de aderências.

O traumatismo causado sobre as superfícies serosas e peritoneu parietal poderá ser minimizado através de: manuseamento cuidadoso dos tecidos; hemóstase meticulosa; minimização da isquemia (através, por exemplo, do uso limitado de eletrocoagulação); prevenção de reações de corpo-estranho (preferência por luvas sem talco e utilização de materiais de sutura não reativos); prevenção de infeções; evicção da desidratação tecidual (através de irrigação frequente); e remoção do sangue residual e coágulos.

A opção, sempre que possível, pela via laparoscópica, obedecendo a princípios de microcirurgia (com menor incisão do peritoneu parietal¹⁶, menor manipulação tecidual, menor exposição a corpos estranhos, ambiente fechado e húmido e menor infeção pós-ope-

ratória) e uso de pneumoperitoneu (facilitador da hemóstase), associa-se a menor efeito nos ativadores e inibidores do plasminogénio peritoneal e menor risco de formação de aderências (RR 0,14; 95% IC: 0,03-0,61)¹⁶. No entanto, este benefício poderá ser diminuído em face de um tempo cirúrgico prolongado. Apesar do uso de pressões de insuflação alta ter sido associado a aumento do risco de aderências por isquemia da subserosa^{18,19}, a evidência mais recente contradiz essa ideia²⁰.

Do mesmo modo, também a cirurgia com laser está associada a menor formação e recorrência de aderências visto estar associada a menor tempo cirúrgico, hemóstase meticulosa e incisão precisa²¹.

O não encerramento do peritoneu aquando da laparotomia evita a resposta inflamatória ao material de sutura e a hipoxia tecidual inerentes à sutura^{22,23}, associando-se a menor risco de aderências (RR 0,36; 95% CI: 0,21-0,63)¹⁷.

AGENTES DE BARREIRA

Os agentes de barreira minimizam a formação de aderências por separarem as superfícies peritoneais lesadas enquanto se dá a regeneração mesotelial, que se completa ao oitavo dia de pós-operatório.

Os agentes de barreira podem ser líquidos (cristalóides, ácido hialurónico, icodextrina, dextrano 70, polilactide, gel de álcool de polivinil e ácido poli- γ -glutâmico) ou sólidos (ácido hialurónico e carboximetilcelulose, celulose regenerada e oxidada, polietilenoglicol, politetrafluoroetileno; carboximetilcelulose e óxido de polietileno, alginato e colas de fibrina) - Quadro I. Em Portugal os mais frequentemente utilizados são a icodextrina e a celulose regenerada e oxidada.

Agentes de barreira líquidos

Os agentes líquidos têm a vantagem do seu efeito preventivo não se limitar ao local de aplicação, mas a desvantagem da sua aplicação intraperitoneal se poder complicar por edema pulmonar, desconforto abdominal, edema vulvar e eventual disfunção fagocitária²⁴.

CRISTALÓIDES

A instilação com soluções de cristalóides (cloreto de sódio a 0,9%, lactato de *Ringer*) não previne a formação de aderências devido à sua presença mínima ou nula na cavidade peritoneal após 24h, em virtude da sua rápida absorção (30-50 ml/h)²⁵⁻²⁷.

QUADRO I: AGENTES DE BARREIRA

Fluídos	Sólidos
Cristalóides	Ácido hialurônico e carboximetilcelulose (Seprafilm®)
Ácido hialurônico (Intergel®, Hyalobarrier® gel, ACP gel, Sepracoat®)	Celulose regenerada e oxidada (Interceed®)
Icodextrina 4% (Adepr®)	Polietilenoglicol
(SprayGel®, SprayShield™)	
Dextrano 70	Politetrafluoroetileno expandido (Preclude® Peritoneal Membrane)
Polilactide (Surgicwrap™)	Carboximetilcelulose e óxido de polietileno (Oxiplex®) Alginato Cola de fibrina (Tisseel®, Adhexil®)

QUADRO II. AGENTES FARMACOLÓGICOS

Instilação intraperitoneal	Administração sistêmica
Esteróides	Agentes anti-inflamatórios
Heparina	Antibióticos (cefalosporinas, tetraciclina)
Antibióticos (cefazolina e tetraciclina)	Sildenafil
Noxitiolina	
Agentes fibrinolíticos	
Anti-oxidantes (antagonistas dos receptores de neurocinina-1, azul de metileno, estatinas)	
Ácido valpróico	

ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico é um polissacarídeo, constituído por glucuronato de sódio e glucosamina. É um componente da matriz extracelular e as suas formas em solução (Intergel® - Lifecore Biomedical, Inc, Chaska, MN; Hyalobarrier® gel - Anika Therapeutics, Abano Terme, Padova, Italy; ACP gel- Anika Therapeutics, Abano Terme, Padova, Italy; Sepracoat® - Genzyme Corporation, Cambridge, Massachusetts, United States) demonstraram diminuir a prevalência de aderências pélvicas (OR 0,31; 95%IC 0,19-0,51) e a resolução de aderências previamente existentes (OR 0,28; 95% IC 0,12-0,66)²⁸.

O **Intergel®** contém 0,5% de hialuronato férrico tendo demonstrado reduzir a gravidade e extensão das aderências avaliadas pela classificação da Sociedade Americana de Fertilidade (AFS)^{29,30}. Apesar do seu uso em laparotomia ter sido aprovado em 2002 pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), passado um ano foi retirado do mercado devido a graves efeitos secundários (dor pélvica de início tardio, reações de cor-

po estranho, aumento do risco infeccioso e de formação de aderências, bem como mortes)³¹.

O **Hyalobarrier®** é um derivado do ácido hialurônico *auto-crosslinked*, muito viscoso, o que faz aumentar o tempo da sua permanência peritoneal. Além de prevenir a formação de aderências, também aumenta a taxa de gravidez aos seis e doze meses após miomectomia laparoscópica³².

Uma versão semelhante, o **ACP gel®**, apresenta biocompatibilidade similar mas maior viscosidade e resistência. Pode ser utilizado mesmo na presença de sangue residual. Demonstrou reduzir a incidência e gravidade das aderências de novo após cirurgia abdominal (estudo em animais)³³ e após histeroscopia em seres humanos³⁴.

O **Sepracoat®** contém 0,04% de ácido hialurônico. Apesar de ter demonstrado reduzir a formação de aderências³⁵, foi retirado do mercado em 2000 devido ao baixo volume de vendas. A sua aplicação presunha uma aplicação no início e outra no final da cirurgia e, dada a baixa viscosidade, a sua permanência era inferior a cinco dias.

ICODEXTRINA

A Icodextrina 4% (Adept® Adhesion Reduction Solution, Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois, USA) é um polímero de -1,4 glicose, não viscoso, isomolar e incolor. É utilizada após adesiólise laparoscópica e é o único agente aprovado pela FDA para prevenir aderências em laparoscopia ginecológica. Demonstrou reduzir a incidência de aderências de novo (OR 0,67, 0,45-0,99, 95%IC), e melhorar a classificação da AFS após laparoscopia (OR 1,49, 1,02-2,19, 95%IC)³⁶. O seu uso na laparotomia pode complicar-se pela ocorrência de deiscências e fístulas cutâneas. Para prevenir estes efeitos, mesmo na laparoscopia deve ter-se o cuidado de encerrar a fásia de modo a evitar a fuga pela porta de entrada e complicações da cicatrização.

A correta utilização da Icodextrina 4% pressupõe que durante a cirurgia se façam irrigações intraperitoneais à temperatura corporal com, pelo menos, 100 ml a cada 30 minutos e que, no final da cirurgia e após aspiração do fluido remanescente, se instile 1L adicional. Pela sua ação colóido-osmótica e devido à ausência de amilase na cavidade peritoneal, irá aí permanecer por três a quatro dias, sendo posteriormente drenada via linfática e excretada via renal.

Tem como efeitos secundários mais frequentes: cefaleias (35%), dismenorreia (13%), náuseas (6-17%), obstipação (11%), artralguas (9%), dor abdominal (7%), infeção do trato urinário (7%), edema vulvar/vaginal com duração inferior a uma semana (6%) e hemorragia vaginal (6%). O seu uso é contraindicado na presença de: hipersensibilidade à icodextrina, intolerância à maltose ou isomaltose, doença de armazenamento do glicogénio, infeção da cavidade abdómino-pélvica, laparotomia (pela possibilidade de deiscências e fístulas cutâneas), e cirurgia de reparação intestinal (pela possibilidade de deiscência das anastomoses, *ileus* e peritonite). Apresenta a vantagem do seu custo ser inferior ao das soluções de ácido hialurónico: metade do preço do Interceed® e Seprafilm® e um quarto do preço do Sraygel®.

DEXTRANO

O Dextrano 70 (32% dextran 70; Hyskon; Pharmacia, Piscataway, New Jersey, United States), apesar de popular nos anos oitenta do século vinte, nunca foi aprovado pela FDA. Está ausente da cavidade peritoneal a partir do quarto dia de pós-operatório³⁷ e, apesar de ter demonstrado eficácia de 32% na prevenção de aderências na presença de contaminação peritoneal com conteúdo ileal³⁸, apresenta efeitos secundário im-

portantes: reações anafiláticas, derrame pleural, edema periférico, disfunção hepática, coagulação vascular disseminada, e edema vulvar.

POLILACTIDE, GEL DE ÁLCOOL DE POLIVINIL E ÁCIDO POLI- γ -GLUTÂMICO

O polilactide (L-lactide; SurgiWrap™, Macropore Biosurgery, San Diego, United States)³⁹, o gel de álcool de polivinil (PVA gel Acros Organics, Geel, Belgium)^{40,41} e o ácido polígama-glutâmico^{42,43} apesar de estudos em animais evidenciando serem preventivos de aderências³⁹, aguardam estudos em humanos. O polilactide é um co-polímero que permanece cerca de seis meses na cavidade peritoneal, sendo metabolizado em ácido láctico e excretado via respiratória.

Agentes de barreira sólidos

Os agentes de barreira sólidos têm a desvantagem do seu efeito se limitar ao local da sua aplicação.

ÁCIDO HIALURÓNICO E CARBOXIMETILCELULOSE

O Seprafilm® (Genzyme Biosurgery, Cambridge, Massachusetts, United States) é composto por placas transparentes de ácido hialurónico e carboximetilcelulose. Um a dois dias após a sua colocação transforma-se num hidrogel cujo efeito dura sete dias, apesar do tempo de excreção ser de quatro semanas. Em 1996 o seu uso foi aprovado pela FDA para laparotomia abdómino-pélvica. Demonstrou reduzir a incidência, gravidade e extensão de aderências após miomectomia⁴⁴ e diminuir em 45% as obstruções intestinais por aderências pós-cirúrgicas⁴⁵. O seu uso em histeroscopia parece prevenir o aparecimento de aderências endocervicais e sinéquias endometriais após curetagem⁴⁶.

Apresenta vantagens: baixo risco de reação de corpo estranho, baixo risco de formação de abscesso abdominal e possibilidade de utilização mesmo na presença de sangue residual. No entanto tem a desvantagem de não ser recomendada a sua utilização na presença de anastomoses, e de, em virtude da sua natureza quebradiça, ser difícil o seu manuseamento em laparoscopia⁴⁷.

CELULOSE REGENERADA E OXIDADA

O Interceed® (Johnson & Johnson Medical, Arlington, Texas, United States) é constituído por placas de rede de celulose regenerada e oxidada, que após cortadas à medida necessária, formam uma cobertura gelatinosa protetora durante oito horas, antes da degradação e absorção em duas semanas.

A FDA aprovou o seu uso em laparotomia, embora seja possível o seu uso *off-label* em laparoscopia⁴⁸. Demonstrou diminuir em cerca de 50 a 60% a incidência e recorrência de aderências após laparoscopia e laparotomia (OR: 0,31, 95% CI 0,12-0,79 e OR 0,19, 95% CI 0,09- 0,42 respetivamente)⁴⁷. No entanto há pouca evidência de que daqui resulte uma melhoria da taxa de gravidez⁴⁹.

Para preservar a eficácia deverá se removido o sangue em excesso antes da sua aplicação, embora exista uma versão modificada (nTC7) insensível à presença de sangue⁵⁰. O humedecimento prévio com soro ajuda a manter a posição, não necessitando do uso de sutura. A sua associação com heparina não revelou benefício em estudos clínicos⁵¹.

POLIETILENOGLICOL

O SprayGel® (Confluent Surgical Inc., Waltham, MA, United States) deixou de ser comercializado por problemas com reações adversas e dificuldade do hidragel se formar em ambiente ricos em dióxido de carbono como a laparoscopia. O hidragel forma-se após mistura de duas soluções de polietilenoglicol, sendo flexível, azul, com efeito durante cinco a sete dias e excreção renal. Foi aprovado pela FDA apenas para uso em laparotomia. Permitia uma redução das aderências superior a 60% após miomectomia⁵². Existe uma nova versão- SprayShield™ Adhesion Barrier System (Covidien, Waltham, Massachusetts, United States) - comercializada na Europa apesar de se desconhecer a sua eficácia e segurança.

POLITETRAFLUOROETILENO EXPANDIDO

A comercialização de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE, Gore-Tex® Surgical Membrane, Preclude® Peritoneal Membrane; WL Gore and Associates, Flagstaff, Arizona, United States) foi descontinuado após Dezembro de 2011. A sua grande desvantagem residia na natureza não absorvível que obrigava a remoção cirúrgica posterior. Demonstrou, no entanto um efeito preventivo da formação de aderências após miomectomia⁵³ e cirurgia anexial superior ao do Interceed⁵³.

CARBOXIMETILCELULOSE E ÓXIDO DE POLIETILENO
O Oxiplex® (Intercoat, Oxiplex®, Gynecare, division of Ethicon, Inc., Somerville, New Jersey, United States), é composto por carboximetilcelulose e óxido de polietileno. Inibe a deposição de proteínas e a formação de trombo sendo absorvido em seis semanas.

Demonstrou eficácia na prevenção de aderências em cirurgia abdominal em três estudos randomizados mas, dado o pequeno número de casos, necessita de mais investigação antes de se poder recomendar o uso generalizado⁵⁵⁻⁵⁷. Em histeroscopia, um estudo randomizado com 110 doentes revelou um ligeiro benefício⁵⁸.

ALGINATO

O gel ultrapuro de **alginato** é composto por alginato (proveniente de algas) e sulfato de povidextrano. Demonstrou reduzir em 58,3% a incidência de aderências em estudos animais (de 66,6% para 8,3%). Comparativamente ao Sefrafilm® apresenta uma eficácia semelhante mas com maior facilidade de manuseamento⁵⁹.

COLAS DE FIBRINA

As colas de fibrina (Tisseel® VH, Baxter Healthcare Corp., Deerfield, IL; Adhexil®, Omrix Biopharmaceuticals Inc., New York, NY) não foram aprovadas para prevenção de aderências em humanos. No entanto, a Tisseel® demonstrou reduzir a formação e recorrência de aderências em estudos experimentais⁶⁰ e a Adhexil® demonstrou diminuir a incidência e severidade das aderências num pequeno estudo piloto randomizado⁶¹.

AGENTES FARMACOLÓGICOS

Os agentes farmacológicos atuam por modificação da reação inflamatória (limitando a deposição de fibrina), ampliação da absorção de fibrina e supressão da atividade dos fibroblastos.

Um grande número de agentes farmacológico tem sido testado na prevenção de aderências, incluindo agentes de aplicação intraperitoneal (esteróides, heparina, antibióticos, noxiotiolina, agentes fibrinolíticos, anti-oxidantes e ácido valpróico) e sistémica (agentes anti-inflamatórios, antibióticos e sildenafil).

Agentes de aplicação intraperitoneal

Não existe evidência comprovada da eficácia da instilação intraperitoneal de fármacos na prevenção de aderências. De facto, tudo aponta para a ausência de benefício da aplicação de **esteróides**⁶², **heparina**²⁵, **antibióticos**²⁵, **noxiotiolina**²⁵ e agentes **fibrinolíticos** (ativadores do plasminogénio tecidual recombinante, trombocinase, fibrinolisina, estreptocinase, hialuronidase)³¹.

Apesar da cefazolina e tetraciclina terem sido associados a aumento da incidência de aderências em

animais⁶³, um estudo recente revelou que o uso de cefazolina, ceftriaxone e imipenem poderá reduzir a incidência de aderências em animais com peritonite bacteriana⁶⁴.

O benefício dos **anti-oxidantes** (antagonistas dos receptores de neurocinina1-CJ-12-255, Pfizer, Groton, Connecticut, United States; estatinas e azul de metileno) e do ácido valpróico em estudos animais parece promissor mas não existem estudos em humanos.

O **CJ-12-255** bloqueia a ligação da substância P aos receptores de neurocinina 1 e demonstrou reduzir as aderências em 45-53% ao 8º dia de pós-operatório em ratos⁶⁵.

O **azul de metileno**-1% e as **estatinas** além de propriedades anti-oxidantes têm propriedades pró-fibrinolíticas, apresentando resultado promissores em estudos animais⁶⁶. O azul-de-metileno pareceu associar-se a disfunções anastomóticas. A eficácia na redução da incidência de aderências foi de 58% para a atorvastatina⁶⁷ e de 50% para o ácido valpróico⁶⁸.

Agentes de aplicação sistêmica

A **administração sistêmica** de fármacos com efeito **anti-inflamatório** (ácido docosahexaenoico⁶⁹, inibidores das quimiocinas NR58-3.14.3 (BIM-58001), cetorolac, antiestrogênios, corticoesteróides e prometazina) e de sildenafil também carece de estudos em humanos, não existindo evidência que suporte o seu uso.

Em relação ao efeito preventivo de aderências em estudos animais: o cetorolac não revelou efeito¹⁵ enquanto o parecoxibe⁷⁰, o NR58-3.14.3 (BIM-58001)⁷¹, os agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas⁷², o anastrozole⁷², o letrozole⁷⁴, a progesterona⁷⁵ e o sildenafil⁷⁶ apontam para efeito preventivo. O parecoxibe demonstrou reduzir a quantidade e gravidade das aderências, e a progesterona prevenir apenas a formação de aderências *minor*, após lesão peritoneal.

Além disso, não podemos esquecer os possíveis efeitos secundários a eles associados, como por exemplo a imunossupressão e o atraso da cicatrização causados pelos corticoesteróides.

Também a eficácia dos **Agentes híbridos** (agentes de barreira associados a agentes farmacológicos), carece de evidência clínica da sua utilidade na prevenção de aderências em Humanos.

CONCLUSÃO

As aderências são uma consequência natural da lesão tecidual e subsequente cicatrização.

A primeira linha e elemento essencial para a sua prevenção passa pela utilização de uma técnica cirúrgica cuidadosa minimizando o dano dos tecidos. A opção pela via laparoscópica leva a menor dano tecidual, reduzindo mas não abolindo o risco de aderências.

Nesse sentido, tem existido um grande esforço de sentido de pesquisar agentes de barreira e/ou farmacológicos que possam ajudar na sua prevenção, sendo os agentes de barreira atualmente considerados mais eficazes.

Em cirurgia ginecológica, e nomeadamente nas cirurgias de maior risco de formação de aderências (cirurgia ovárica e adesiólise peritoneal), os agentes preventivos atualmente indicados são a Icodextrina (Adept[®]) em laparoscopia, e o ácido hialurónico com carboximetilcelulose (Septrafilm[®]) e a rede de celulose regenerada e oxidada (Interceed[®]) em laparotomia.

Apesar das poucas certezas no presente, o volume de investigação neste campo levanta a esperança relativa ao aparecimento de novos produtos, mais eficazes e seguros. Provavelmente o futuro passará por terapêuticas híbridas, incluindo o uso de agentes farmacológicos em conjunto com agentes de barreira.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duron JJ. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Oct 2007;9 Suppl 2:14-24.
2. Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement. 2000(232):52-59.
3. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second-look procedures. Operative Laparoscopy Study Group. Fertility and sterility. Apr 1991;55(4):700-704.
4. Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? Annals of the Royal College of Surgeons of England. Jan 1990;72(1):60-63.
5. Lower AM, Hawthorn RJ, Ellis H, O'Brien F, Buchan S, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. Jul 2000;107(7):855-862.
6. Foster NM, McGory ML, Zingmond DS, Ko CY. Small bowel obstruction: a population-based appraisal. Journal of the American College of Surgeons. Aug 2006;203(2):170-176.
7. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion. Fertility and sterility. May 2013;99(6):1550-1555.
8. Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MM, Schaapveld M, Van Goor H. Morbidity and mortality

lity of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *The British journal of surgery*. Apr 2000;87(4):467-471.

9. Nakagawa K, Ohgi S, Horikawa T, Kojima R, Ito M, Saito H. Laparoscopy should be strongly considered for women with unexplained infertility. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. Oct 2007;33(5):665-670.

10. Lower AM, Hawthorn RJ, Clark D, et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod*. Aug 2004;19(8):1877-1885.

11. Montz FJ, Holschneider CH, Solh S, Schuricht LC, Monk BJ. Small bowel obstruction following radical hysterectomy: risk factors, incidence, and operative findings. *Gynecologic oncology*. Apr 1994;53(1):114-120.

12. Al-Took S, Platt R, Tulandi T. Adhesion-related small-bowel obstruction after gynecologic operations. *American journal of obstetrics and gynecology*. Feb 1999;180(2 Pt 1):313-315.

13. Kaminski P, Gajewska M, Wielgos M, Szymusik I, Ziolkowska K, Bartkowiak R. The usefulness of laparoscopy and hysteroscopy in the diagnostics and treatment of infertility. *Neuro endocrinology letters*. Dec 2006;27(6):813-817.

14. Swank DJ, Van Erp WF, Repelaer Van Driel OJ, Hop WC, Bonjer HJ, Jeekel H. A prospective analysis of predictive factors on the results of laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. Apr 2003;13(2):88-94.

15. Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Human reproduction update*. Jul-Aug 2007;13(4):379-394.

16. Brokelman WJ, Holmdahl L, Bergstrom M, Falk P, Klinkenbijn JH, Reijnen MM. Peritoneal fibrinolytic response to various aspects of laparoscopic surgery: a randomized trial. *The Journal of surgical research*. Dec 2006;136(2):309-313.

17. Ten Broek RP, Kok-Krant N, Bakkum EA, Bleichrodt RP, van Goor H. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. Jan-Feb 2013;19(1):12-25.

18. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertility and sterility*. Jul 2007;88(1):21-26.

19. Yesildaglar N, Koninckx PR. Adhesion formation in intubated rabbits increases with high insufflation pressure during endoscopic surgery. *Hum Reprod*. Mar 2000;15(3):687-691.

20. Mynbaev OA, Eliseeva MY, Kalzhanov ZR, et al. Surgical trauma and CO₂-insufflation impact on adhesion formation in parietal and visceral peritoneal lesions. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2013;6(3):153-165.

21. Pittaway DE, Maxson WS, Daniell JF. A comparison of the CO₂ laser and electrocautery on postoperative intraperitoneal adhesion formation in rabbits. *Fertility and sterility*. Sep 1983;40(3):366-368.

22. Whitfield RR, Stills HF, Jr., Huls HR, Crouch JM, Hurd WW. Effects of peritoneal closure and suture material on adhesion formation in a rabbit model. *American journal of obstetrics and gynecology*. Dec 2007;197(6):644 e641-645.

23. RCOG. Peritoneal closure. 2002. Located at: Clinical Green Top Guidelines.

24. Sutton C. Adhesions and their prevention. *The Obstetrician*

& *Gynaecologist*. 2005;7(3):168-176.

25. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(2):CD001298.

26. Sites CK, Jensen BA, Glock JL, et al. Transvaginal ultrasonographic assessment of Hyskon or lactated Ringer's solution instillation after laparoscopy: randomized, controlled study. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. Mar 1997;16(3):195-199.

27. Wiseman DM, Trout JR, Diamond MP. The rates of adhesion development and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery. *Fertility and sterility*. Oct 1998;70(4):702-711.

28. Metwally M, Gorvy D, Watson A, Li TC. Hyaluronic acid fluid agents for the prevention of adhesions after fertility-preserving gynecological surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*. May 2007;87(5):1139-1146.

29. Johns DA, Ferland R, Dunn R. Initial feasibility study of a sprayable hydrogel adhesion barrier system in patients undergoing laparoscopic ovarian surgery. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. Aug 2003;10(3):334-338.

30. Johns DB, Keyport GM, Hoehler F, diZerega GS. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertility and sterility*. Sep 2001;76(3):595-604.

31. Trew G. Postoperative adhesions and their prevention. *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice*. 2006;6(1-2):47-56.

32. Pellicano M, Guida M, Bramante S, et al. Reproductive outcome after autocrosslinked hyaluronic acid gel application in infertile patients who underwent laparoscopic myomectomy. *Fertility and sterility*. Feb 2005;83(2):498-500.

33. Belluco C, Meggiolaro F, Pressato D, et al. Prevention of postsurgical adhesions with an autocrosslinked hyaluronan derivative gel. *The Journal of surgical research*. Oct 2001;100(2):217-221.

34. Guida M, Acunzo G, Di Spiezio Sardo A, et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod*. Jun 2004;19(6):1461-1464.

35. Diamond MP. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. *The Sepracoat Adhesion Study Group. Fertility and sterility*. Jun 1998;69(6):1067-1074.

36. Pados G, Venetis CA, Almaloglou K, Tarlatzis BC. Prevention of intra-peritoneal adhesions in gynaecological surgery: theory and evidence. *Reproductive biomedicine online*. Sep 2010;21(3):290-303.

37. Rose BI, MacNeill C, Larrain R, Kopreski MM. Abdominal instillation of high-molecular-weight dextran or lactated Ringer's solution after laparoscopic surgery. A randomized comparison of the effect on weight change. *The Journal of reproductive medicine*. Jul 1991;36(7):537-539.

38. Parsak CK, Satar S, Akcam T, Satar D, Sungur I. Effect-

veness of treatment to prevent adhesions after abdominal surgery: an experimental evaluation in rats. *Advances in therapy*. Jul-Aug 2007;24(4):796-802.

39. Avital S, Bollinger TJ, Wilkinson JD, Marchetti F, Hellinger MD, Sands LR. Preventing intra-abdominal adhesions with polylactic acid film: an animal study. *Diseases of the colon and rectum*. Jan 2005;48(1):153-157.

40. Deerenberg EB, Mulder IM, Ditzel M, et al. Polyvinyl alcohol hydrogel decreases formation of adhesions in a rat model of peritonitis. *Surgical infections*. Oct 2012;13(5):321-325.

41. Weis C, Odermatt EK, Kressler J, Funke Z, Wehner T, Freytag D. Poly(vinyl alcohol) membranes for adhesion prevention. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*. Aug 15 2004;70(2):191-202.

42. Izumi Y, Yamamoto M, Kawamura M, Adachi T, Kobayashi K. Cross-linked poly (gamma-glutamic acid) attenuates peritoneal adhesion in a rat model. *Surgery*. May 2007;141(5):678-681.

43. Nehez L, Vodros D, Axelsson J, Tingstedt B, Lindman B, Andersson R. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: effects of lysozyme, polylysine and polyglutamate versus hyaluronic acid. *Scandinavian journal of gastroenterology*. Sep 2005;40(9):1118-1123.

44. Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Seprafilm Adhesion Study Group. Fertility and sterility*. Dec 1996;66(6):904-910.

45. Fazio VW, Cohen Z, Fleshman JW, et al. Reduction in adhesive small-bowel obstruction by Seprafilm adhesion barrier after intestinal resection. *Diseases of the colon and rectum*. Jan 2006;49(1):1-11.

46. Tsapanos VS, Stathopoulou LP, Papathanassopoulou VS, Tzingounis VA. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. *Journal of biomedical materials research*. 2002;63(1):10-14.

47. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A, Vail A, Wiseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD000475.

48. Pados G, Camus M, De Munck L, Devroey P. Laparoscopic application of interceed (TC7). *Hum Reprod*. Sep 1992;7(8):1141-1143.

49. Sawada T, Nishizawa H, Nishio E, Kadowaki M. Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women. *The Journal of reproductive medicine*. May 2000;45(5):387-389.

50. Wiseman DM, Kamp LF, Saferstein L, Linsky CB, Gottlick LE, Diamond MP. Improving the efficacy of INTERCEED Barrier in the presence of blood using thrombin, heparin or a blood insensitive barrier, modified INTERCEED (nTC7). *Progress in clinical and biological research*. 1993;381:205-212.

51. Reid RL, Hahn PM, Spence JE, Tulandi T, Yuzpe AA, Wiseman DM. A randomized clinical trial of oxidized regenerated cellulose adhesion barrier (Interceed, TC7) alone or in combination with heparin. *Fertility and sterility*. Jan 1997;67(1):23-29.

52. Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E, Schive-Peterhansl K, Jacobs VR. A randomized, prospective, controlled, multicenter clinical trial of a sprayable, site-specific adhesion barrier system in patients undergoing myomectomy. *Fertility and sterility*. Aug 2004;82(2):398-404.

53. An expanded polytetrafluoroethylene barrier (Gore-Tex Surgical Membrane) reduces post-myomectomy adhesion formation. *The Myomectomy Adhesion Multicenter Study Group. Fertility and sterility*. Mar 1995;63(3):491-493.

54. Haney AF, Hesla J, Hurst BS, et al. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertility and sterility*. May 1995;63(5):1021-1026.

55. Young P, Johns A, Templeman C, et al. Reduction of postoperative adhesions after laparoscopic gynecological surgery with Oxiplex/AP Gel: a pilot study. *Fertility and sterility*. Nov 2005;84(5):1450-1456.

56. Lunderoff P, Donnez J, Korell M, Audebert AJ, Block K, diZerega GS. Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynaecological surgery by laparoscopy in Europe. *Hum Reprod*. Feb 2005;20(2):514-520.

57. diZerega GS, Coad J, Donnez J. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP* adhesion barrier gel. *Fertility and sterility*. Mar 2007;87(3):485-489.

58. Di Spiezio Sardo A, Spinelli M, Bramante S, et al. Efficacy of a polyethylene oxide-sodium carboxymethylcellulose gel in prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery. *Journal of minimally invasive gynecology*. Jul-Aug 2011;18(4):462-469.

59. Chaturvedi AA, Lomme RM, Hendriks T, van Goor H. Prevention of postsurgical adhesions using an ultrapure alginate-based gel. *The British journal of surgery*. Jun 2013;100(7):904-910.

60. Kjaergard HK. Patient-derived fibrin sealant: clinical, pre-clinical, and biophysical aspects. *Danish medical bulletin*. Nov 2003;50(4):293-309.

61. Diamond MP, Korell M, Martinez S, Kurman E, Kamar M. A prospective, controlled, randomized, multicenter, exploratory pilot study evaluating the safety and potential trends in efficacy of Adhexil. *Fertility and sterility*. Mar 1 2011;95(3):1086-1090.

62. Kirdak T, Uysal E, Korun N. [Assessment of effectiveness of different doses of methylprednisolone on intraabdominal adhesion prevention]. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*. Jul 2008;14(3):188-191.

63. Sortini D, Feo CV, Maravegias K, et al. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. Sep-Oct 2006;19(5):291-297.

64. Kayaoglu HA, Ozkan N, Yenidogan E, Koseoglu RD. Effect of antibiotic lavage in adhesion prevention in bacterial peritonitis. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*. May 2013;19(3):189-194.

65. Reed KL, Fruin AB, Gower AC, Stucchi AF, Leeman SE, Becker JM. A neurokinin 1 receptor antagonist decreases postoperative peritoneal adhesion formation and increases peritoneal fibrinolytic activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Jun 15 2004;101(24):9115-9120.

66. Mahdy T, Mohamed G, Elhawary A. Effect of methylene blue on intra-abdominal adhesion formation in rats. *Int J Surg*. Dec 2008;6(6):452-455.

67. Aarons CB, Cohen PA, Gower A, et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Annals of surgery*. Feb 2007;245(2):176-184.
68. Cassidy MR, Sherburne AC, Sheldon HK, Gainsbury ML, Heydrick S, Stucchi AF. Histone deacetylase inhibitors decrease intra-abdominal adhesions with one intraoperative dose by reducing peritoneal fibrin deposition pathways. *Surgery*. Nov 14 2013.
69. Victory R, Saed GM, Diamond MP. Antiadhesion effects of docosahexaenoic acid on normal human peritoneal and adhesion fibroblasts. *Fertility and sterility*. Dec 2007;88(6):1657-1662.
70. Arung W, Jehaes F, Cheramy JP, et al. Effects of parecoxib on the prevention of postoperative peritoneal adhesions in rats. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*. Dec 2013;26(6):340-346.
71. Berkkanoglu M, Zhang L, Ulukus M, et al. Inhibition of chemokines prevents intraperitoneal adhesions in mice. *Hum Reprod*. Nov 2005;20(11):3047-3052.
72. Imai A, Sugiyama M, Furui T, Takahashi S, Tamaya T. Gonadotrophin-releasing hormones agonist therapy increases peritoneal fibrinolytic activity and prevents adhesion formation after myomectomy. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. Nov 2003;23(6):660-663.
73. Kaya U, Oktem M, Zeyneloglu HB, Ozen O, Kuscü E. Impact of aromatase inhibitors on adhesion formation in a rat model. *Fertility and sterility*. Apr 2007;87(4):934-939.
74. Keskin HL, Sirin YS, Keles H, Turgut O, Ide T, Avsar AF. The aromatase inhibitor letrozole reduces adhesion formation after intraperitoneal surgery in a rat uterine horn model. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. Apr 2013;167(2):199-204.
75. Confino E, Friberg J, Vermesh M, Thomas W, Gleicher N. Effects of progesterone on postoperative adhesion formation in hysterectomized rabbits. *International journal of fertility*. Mar-Apr 1988;33(2):139-142.
76. Batukan C, Ozgun MT, Basbug M, Muderris, II. Sildenafil reduces postoperative adhesion formation in a rat uterine horn model. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. Dec 2007;135(2):183-187.