

**POLIETILENOGLICOL COMO FATOR INIBIDOR DE ADERÊNCIAS PERITONIAIS PÓS-OPERATÓRIAS EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE RATOS WISTAR**  
*POLYETHYLENEGLYCOL AS AN INHIBITOR FACTOR OF PERITONEAL ADHESIONS AFTER SURGERY IN EXPERIMENTAL MODELS OF RATS WISTAR*

Marcelo Torquato Toneline<sup>1</sup>, Livia Papacidero<sup>2</sup>, Luciana Canabarro Andrade<sup>3</sup>, Willy Marcus Gomes França<sup>4</sup>

**RESUMO**

Introdução: aderências intra-abdominais são uma das principais complicações pós-operatórias com elevada morbimortalidade e oneroso aos cofres públicos, por frequentes reinternações e reoperações, e mortalidade de 3% - 10%. Objetivo: induzir peritonite meconial e, conseqüentemente, aderências peritoneais em ratos Wistar, e posteriormente usar polietilenoglicol e solução salina gelada na prevenção da formação dessas complicações. Método: a amostra foi composta por 47 ratos Wistar divididos igualmente em dez grupos. Infundiu-se solução meconial intraperitoneal com objetivo de simular uma peritonite meconial e formar aderências intra-abdominais. Utilizou-se de várias concentrações da solução meconial, tempo de exposição, volume infundido e dia de reoperação para análise da cavidade abdominal. Resultado: todos os ratos dos grupos I, II, IX e X e 50% do grupo VIII, amanheceram sem vida no dia seguinte ao da infusão de 1 mL nas concentrações de 50%, 40%, 10% e 20%, respectivamente. Os demais grupos (III, IV, V, VI, VII e 50% do VIII) sobreviveram até o terceiro dia pós-inoculação no qual foram eutanasiados. Não foram identificados nenhum sinal de inflamação e ou aderência intraperitoneal em nenhum dos grupos. Conclusão: presume-se que a dose, concentração e volume de solução meconial usados não foram suficientes para estabelecer um modelo experimental de peritonite meconial e formação de aderências intra-abdominais. Sugere-se que sejam utilizadas outras concentrações e dosagens de solução meconial, ou outros métodos, na indução de aderência que não a peritonite meconial.

Descritores: aderências teciduais; complicações pós-operatórias; ratos Wistar; polietilenoglicóis; laparotomia.

**ABSTRACT**

Introduction: adhesions are one of the main postoperative intra-abdominal complications with high morbidity and costs, due to their frequent readmissions and reoperations and mortality of 3% - 10%. Purpose: to induce meconium peritonitis and hence peritoneal adhesions in Wistar rats, and subsequently use polyethylene glycol and cold saline solution to prevent the formation of these complications. Method: the sample consisted of 47 Wistar rats which were equally divided into ten groups. A meconium solution was inoculated intra-peritoneally in order to simulate meconium peritonitis and intra-abdominal adhesions. We used various concentrations of meconium solution, exposure time, volume infused and day of operation to analyze the abdominal cavity. Result: all rats in groups I, II, IX and X and 50% of group VIII died the day after infusion of 1 mL at concentrations of 50%, 40%, 10% and 20%, respectively. The other groups (III, IV, V, VI, VII and VIII of 50%) survived until day 3 post inoculation in which they were euthanized. No signs of inflammation or intraperitoneal adhesion were identified in any group. Conclusion: it is assumed that the

dosage, volume and concentration of meconium solution used was not sufficient to establish an experimental model of peritonitis meconium and intra-abdominal adhesions. It is recommended that other concentrations and other doses of meconium solution be used, or other methods for the induction of adhesion than meconium peritonitis, in order to perform such study.

Key-words: tissue adhesions; postoperative complications; Wistar rats; polyethylene glycol; laparotomy.

**INTRODUÇÃO**

As aderências pós-operatórias são um importante problema de saúde pública que interfere na qualidade de vida do paciente e nos custos financeiros para a saúde. Pacientes submetidos à laparotomia por várias razões têm um risco 90% maior de desenvolver aderências intraperitoneais e uma incidência de reinternação de 5% - 20%, baseada na presença dessas aderências.<sup>1,2</sup> Além de ser uma das principais causas de obstrução intestinal,<sup>3</sup> principalmente intestino delgado, tendo relação com o tipo de cirurgia e a extensão do dano peritoneal, as aderências também podem interferir na fertilidade e causar dores abdominais crônicas.<sup>4,5</sup> As aderências abdominais tornam as reoperações mais complicadas, aumentando o tempo cirúrgico e o risco de lesão intestinal iatrogênica, além das chances de impossibilidade de realização de laparoscopia no futuro<sup>6</sup> e complicações graves com mortalidade entre 3% - 30%, dependendo do tempo do diagnóstico e a intervenção cirúrgica.<sup>4,6</sup>

Estas aderências peritoneais pós-operatórias resultam da efusão de fibrina após lesão ou inflamação tecidual, com onda inicial de fagócitos limpando os detritos traumáticos e onda secundária de fibroblastos curando a lesão e se diferenciando em novas células mesoteliais. A maioria do tecido fibrótico formado é reabsorvida em cerca de cinco dias, porém algumas vezes pode haver organização com crescimento de fibroblastos e capilares sanguíneos, estabelecendo a aderência fibrótica, principalmente se a fibrinólise fisiológica não ocorrer em cinco a sete dias.<sup>7-9</sup>

Segundo Cahill,<sup>9</sup> o principal aspecto anatomopatológico da aderência peritoneal é a presença de isquemia tecidual, que resultaria na formação de aderência para revascularização de áreas onde o suprimento sanguíneo foi prejudicado pelo ato cirúrgico, por diminuição da ativação do plasminogênio decorrente da isquemia tecidual.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 15, n. 3, p. 59 - 63, 2013

1. Acadêmico do curso de Medicina - FCMS/PUC-SP

2. Acadêmica do curso de Medicina - Universidade de Uberaba (UNIUBE) - MG

3. Aluna do curso de pós-graduação em Educação nas Profissões da Saúde - PUC-SP

4. Professor do Depto. de Medicina FCMS/PUC-SP

Recebido em 1/9/2012. Aceito para publicação em 1/10/2012.

Contato: mamator4@gmail.com

Outros possíveis fatores de risco para o desenvolvimento das aderências incluem a idade do paciente (menor de 60 anos), laparoscopia prévia há menos de cinco anos, peritonite, múltiplas laparotomias, cirurgias de emergência, ressecção omental e trauma abdominal penetrante, principalmente o ferimento por arma de fogo.<sup>6,10</sup> Além desses, a peritonite meconial, causada principalmente pela perfuração intestinal e ou obstrução intestinal fetal, é considerada uma complicação que se não resolvida espontaneamente antes do nascimento, deverá ser corrigida no período pós-natal e está sujeita a todas aquelas complicações pós-inflamação intra-abdominal, inclusive as aderências.<sup>12</sup>

O mecônio é formado a partir o terceiro mês de vida intrauterina e é composto principalmente de água (75%), misturada com glicoproteínas, proteínas plasmáticas, minerais e lipídeos contidos no líquido amniótico. Ainda incerto, são necessárias novas pesquisas para determinar a principal substância responsável pela indução de peritonite meconial em fetos humanos,<sup>13</sup> mas sabe-se que após o nascimento, o contato do intestino com o mecônio pode desencadear um dano inflamatório acarretando em peritonite meconial, a qual é uma reação exsudativa inflamatória de origem química, normalmente relacionada à perfuração ou obstrução intestinal.

O processo inflamatório desencadeia uma reação local com formação de focos de fibrina e de aderências locais.<sup>6,12,14-16</sup>

As aderências pós-operatórias podem acarretar sérias consequências para os pacientes e ao sistema de saúde, justamente por apresentar um alto impacto socioeconômico, assim como aponta alguns autores.<sup>11,17</sup> Portanto, com o objetivo de prevenir a formação de aderências intra-abdominais e suas consequências, há disponível na literatura estudos que utilizam diversas substâncias, como o polietileno glicol (PEG), com esse propósito: evitar a formação de aderências e, portanto, reduzir a mortalidade e custos para a saúde público, reduzindo a taxa de reoperações.<sup>1,18-19</sup>

Há poucos relatos na literatura a respeito do modelo experimental relacionados à indução de peritonite meconial em ratos e o uso de substâncias preventivas nos mesmos.<sup>20-21</sup> Logo, estudos sobre a prevenção de suas aderências seriam de grande valia na prática cirúrgica diária e com essa finalidade este estudo foi realizado.

## MATERIALE MÉTODOS

Após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal, iniciou-se a realização do projeto em agosto de 2010, no Laboratório de Técnicas Cirúrgicas da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde.

Optou-se por um modelo experimental de peritonite descrito por Akgür,<sup>20</sup> no qual usou solução de mecônio infundido intra-abdominal, dividido em três dias, e após essa primeira etapa, utilizar substâncias para avaliar a capacidade de cada uma na prevenção das aderências intra-abdominais pós-peritonite meconial.

O mecônio foi coletado a partir das fraldas de recém-nascidos dos berçários do Hospital Regional de Sorocaba e do Hospital Santa Lucinda, com uso de espátula e potes de coleta de urina esterilizados e armazenados em geladeira comum por no máximo 24 horas.

A solução meconial foi preparada de acordo com o modelo experimental de Akgür,<sup>20</sup> diluindo-se o mecônio, coletado e pesado, em soro fisiológico 0,9% (SF 0,9%), na proporção 1:1.

Para o estudo definitivo a fim de estabelecer o modelo experimental de peritonite meconial induzida em experimentos,

dividiu-se o estudo em dois momentos:

- a) Primeiro: determinar o modelo experimental de peritonite meconial de acordo com Akgür;<sup>20</sup>
- b) Segundo: determinar a eficácia do PEG e solução salina gelada na prevenção da formação de aderências intra-abdominais.

Foram utilizados 45 ratos Wistar albinos machos de 30 dias de vida ou menos, de acordo com o grupo. Após aclimatação dos animais por 24 horas no nosso Biotério, com água e comida *ad libitum*, os ratos foram submetidos à pesagem, variando de 200 g a 300 g, que foram divididos em dez grupos para indução de peritonite meconial:

- a) Grupo I: composto por 5 animais que receberam infusão de 5 ml de solução meconial à 50% em *bolus*;
- b) Grupo II: composto por 5 animais que receberam infusão de 5 ml de solução meconial à 40% em *bolus*;
- c) Grupo III composto por 5 animais que receberam solução meconial a 5% num volume igual a 1% de seu peso, em *bolus*;
- d) Grupo IV: composto por 5 animais que receberam solução meconial a 5% num volume igual a 1% de seu peso fracionada em 3 inoculações em partes iguais, 1 por dia, por 3 dias;
- e) Grupo V: composto por 5 animais que receberam solução meconial a 5% e solução salina 0,9% gelada, numa temperatura entre 5°C - 10°C, em um volume a 1% do peso, em *bolus*;
- f) Grupo VI: composto por 4 animais que receberam solução meconial a 5% e PEG - 4000 numa concentração igual 20%, num volume igual a 1% do seu peso inicial, em *bolus*;
- g) Grupo VII: composto por 4 animais que receberam infusão de 5 ml de solução salina 0,9% à temperatura ambiente, compondo o grupo controle.
- h) Grupo VIII: composto por 4 animais que receberam infusão de solução meconial a 10% com volume a 1% do peso, em *bolus*;
- i) Grupo IX: composto por 4 animais que receberam solução de mecônio a 10% e volume de infusão de 5% do peso, em *bolus*;
- j) Grupo X: composto por 4 animais que receberam solução meconial a 20% e volume de infusão 5% do peso em *bolus*.

Procedeu-se a análise macroscópica no terceiro dia após a infusão inicial da solução, de acordo com o proposto por Akür,<sup>20</sup> atentando-se para a presença de sinais de inflamação e/ou aderências intraperitoneais e avaliando-as segundo Knightly *et al.*<sup>22</sup>

Os animais que faleceram foram necropsiados. Os que sobreviveram foram eutanasiados com dose letal de Ketamina® na dose de 3 ml e Xilasina® na dose 2 ml, via intraperitoneal, no terceiro ou sétimo dia pós-infusão inicial, para realização da necropsia e avaliação da cavidade intra-abdominal.

Após assepsia com clorohexidine solução aquosa® e colocação de campos estéreis, os ratos foram submetidos à tricotomia e à laparotomia para-mediana esquerda num comprimento de 4 cm, em forma de C invertido (Figura 1). O peritônio foi aberto utilizando-se de tesoura e/ou bisturi cabo no 13 e lâmina no 15.

Examinaram-se macroscopicamente, na cavidade abdominal, a presença de possíveis aderências e ou focos de inflamação e ou infecção, classificando-as de acordo com Knightly.<sup>22</sup> As vísceras abdominais foram também examinadas para identificar a presença de aderências intraperitoneais (Figura 2). Em seguida, registrou-se, por meio do uso de câmera Sony Cybershot w320 de 14MP, a cavidade abdominal de cada animal, constituindo um banco de dados utilizado também como fonte de dados na identificação de aderências, inflamações.

Procedeu-se a análise macroscópica no terceiro dia após a infusão inicial da solução, de acordo com o proposto por Akür,<sup>20</sup> atentando-se para a presença de sinais de inflamação

e/ou aderências intraperitoneais e avaliando-as segundo Knightly *et al.*<sup>22</sup> (Quadro 1):

Quadro 1. Classificação de Knightly<sup>22</sup> das aderências intra-abdominais

Classificação	Característica
0	Sem adesão.
1	Adesão fina, fácil separar do tecido.
2	Adesão firme e densa separada com tensão.
3	Adesão firme ou densa separada com tensão da mucosa ou serosa.
4	Adesão firme com órgãos intraperitoneais, impossível de numerar ou separar.

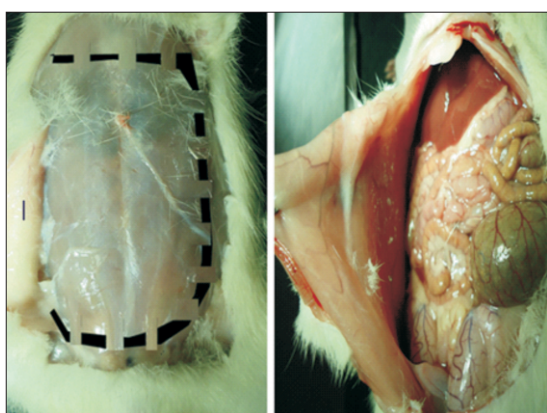


Figura 1. Laparotomia para-mediana, lateral esquerda, em C invertido e exame da cavidade abdominal: ausência de sinais inflamatórios e/ou aderências intraperitoneais.



Figura 2. Apontado pela seta branca evidencia-se as aderências entre alças intestinais e parede abdominal (à esquerda) e entre o estômago e tecido hepático.

## RESULTADOS

A nossa casuística contou com a realização de 45 operações em 45 ratos Wistar. Desses, cada grupo foi composto por 4 ou 5 animais. Todos os ratos dos grupos I, II, IX e X e 50% do grupo VIII amanheceram sem vida no dia seguinte ao da infusão de 1 mL nas concentrações de 50%, 40%, 10% e 20%, respectivamente. Os demais grupos (III, IV, V, VI, VII e 50% do VIII) sobreviveram até o terceiro dia pós-inoculação no qual foram eutanasiados. Não foram identificados nenhum sinal de inflamação e ou aderência intraperitoneal em nenhum dos grupos (classificação 0 de Knightly).

Nada foi obtido em termos de peritonite e ou aderência intra-abdominal. Observamos que a maioria dos animais apresentava um líquido peritoneal esverdeado que se acumulava entre as alças intestinais, mas que não permitia a aderência entre elas (Figura 3). Colhemos amostra desse material e estamos analisando do ponto de vista bioquímico para identificar possíveis fatores que pudessem elucidar os mecanismos de defesa frente a uma peritonite meconial e como não se formam aderências intra-abdominais.

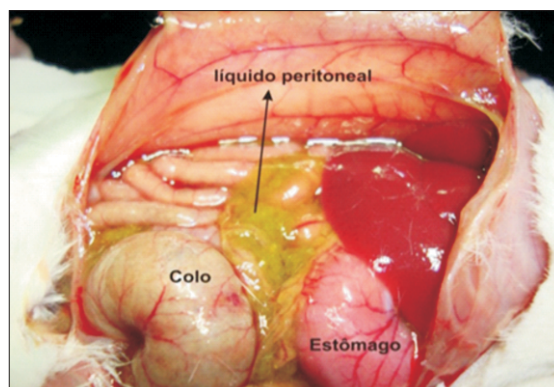


Figura 3. Líquido peritoneal esverdeado entre as alças intestinais sem causar aderências entre elas. Evidenciar colo à esquerda e estômago à direita.

Obs.: figuras em cores estão disponíveis na versão *on line* desta revista (<http://revistas.pucsp.br/rfems>).

## DISCUSSÃO

Em uma das poucas referências disponíveis na literatura, senão a única, destaca-se Akgür *et al.*<sup>20</sup> Em seu estudo, Akgür propôs um modelo experimental utilizando-se de solução meconial a 5% e inoculação de 3 mL no total, fracionado em 1 inoculações/dia por 3 dias, em 10 ratos Wistar machos pesando entre 250 g - 300 g. No terceiro dia, os ratos foram sacrificados e o abdome aberto usando-se técnicas assépticas. O experimento evidenciou 100% de sucesso, sendo que todos os animais operados apresentaram sinais micro e macroscópicos de inflamação e aderência intra-abdominais.

Experimentalmente, usando-se de modelos experimentais semelhantes, senão idênticos, em contradição ao que Akgür<sup>20</sup> obteve, não foi possível observar sinais de peritonite meconial e ou aderência intraperitoneal em nenhum dos grupos propostos, nem mesmo no grupo semelhante ao de Akgür<sup>20</sup> (grupo III).

A partir dos dados obtidos, presume-se que o mecônio é tóxico em certas concentrações, principalmente acima de 10%, e apresenta alta letalidade quando se utiliza nessas concentrações, fato confirmado pela letalidade de 100% nos grupos em que se utilizou acima dessa medida. Vale ressaltar que o grupo VIII apresentou 50% de mortalidade, podendo indicar o limiar entre toxicidade e a possibilidade de manter o animal vivo para indução de inflamação intra-abdominais importante para novas pesquisas.

Nos grupos I, II e III optou-se pela inoculação total da solução, variando apenas a concentração. Apenas o grupo III, na concentração de 5%, os animais permaneceram vivos. No grupo VIII, também se optando por inoculação em *bolus*, porém concentração a 10%, apenas 50% dos ratos faleceram. Nos grupos em que se utilizou de concentrações acima de 10% e inoculação em *bolus*, a taxa de mortalidade foi de 100%. Isso pode indicar que o fracionamento da solução meconial não influencia na mortalidade do animal, tão menos na indução de peritonite meconial e formação de aderências.

Outro aspecto relevante que merece destaque é a duração, em dias, em que a cavidade abdominal foi mantida em contato com a solução meconial. Nenhum dos grupos, mesmo com a duração de 24 horas, 3 ou 7 dias, apresentou algum sinal de inflamação e ou aderência intra-abdominal. Isso nos leva a pensar na possibilidade de a solução meconial não ser um agente em potencial indutor de inflamação nos ratos Wistar.

A indução de aderências intra-abdominais em outros modelos experimentais como: após laparotomias é obtida em , manipular com auxílio de uma pinça as vísceras abdominais e a parede abdominal inoculação de substâncias autólogas, como sangue animal; inoculação de corpos estranhos, fezes humanas e ratos,<sup>23</sup> manipulação e incisão do ceco,<sup>22</sup> dentre outros. De forma semelhante, diversas substâncias foram utilizadas e avaliadas a prevenção da formação de aderência intra-abdominais como: PEG;<sup>1</sup> solução salina gelada;<sup>24</sup> tenoxicam;<sup>25</sup> gel hialurônico;<sup>26</sup> cola de fibrina,<sup>27</sup> surfactantes, celulose e colchicina.<sup>28</sup>

## CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos com a pesquisa, presume-se que macroscopicamente, nas concentrações de solução meconial e volumes infundidos, não foi possível induzir peritonite meconial e, por conseguinte, a formação de aderências intraperitoneais em modelo experimental constituído por ratos Wistar, não sendo possível, então, a avaliação das substâncias polietilenoglicol e solução salina gelada na prevenção da formação das aderências.

Diante do insucesso do modelo experimental, sugere-se que, diante da importância do assunto para a prática médica e saúde pública, e em conjunto com a escassez de fontes bibliográficas que abordem o assunto, novas pesquisas sejam realizadas com o propósito de estabelecer um modelo experimental abordando peritonite meconial em ratos Wistar, ou o modelo experimental associe escarificação do estômago e colo e sutura longitudinal de Prolene 5 - 0 pontos simples e separados, longitudinal na grande curvatura gástrica e no colo, para que seja possível a indução de aderências intra-abdominais e, posteriormente, a utilização de substâncias capazes de preveni-las.

## Agradecimento

O projeto foi realizado com o auxílio de bolsa PIBIC-CNPq (nº 123319/2010-2).

## REFERÊNCIAS

1. Manfred N, Minor T, Saad S. Polyethylene Glycol 4000 attenuates adhesion formation in rats by suppression of peritoneal inflammation and collagen incorporation. *Am J Surg.* 1998;176:76-80.
2. Lower AM, Hawthorn RJS, Ellis H, O'Brien TF, Buchan Scot, Crowe AM. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynecological operations: an assessment from the surgical and clinical adhesions research study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:855-62.
3. Goldberg EP, Berns JW, Yaacobi Y. Prevention postoperative adhesions by precoating tissues with dilute sodium hyaluronate solutions. *Prog Clin Biol Res.* 1993;381:191-204.
4. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Wilson MS, Manzi D, et al. Postoperative adhesions: ten year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(6): 822-9.
5. Grant HG, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Thompson JN, et al. Adhesions after abdominal surgery in children. *J Pediatr Surg.* 2008;43:152-7.
6. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg.* 2011;201(1):111-21.
7. Glasmeyer RC, Rohrig CE. A importância do fechamento do peritônio nas laparotomias: estudo experimental. *Rev Med Paraná.* 1985;43(2):26-7.
8. Leon CJ, Gomez NA, Andrade A, Iñiguez AS, Mendoza G, Rojas JE, Leon S. Comparison of closure vs non-closure of the peritoneal layer in the formation of postoperative adhesions to the abdominal wall. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 1994;9(4):102-7.
9. Cahill RA, Wang HW, Soohkai S, Redmond HP. Mast cells facilitate local VEGF release as an early vent in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions. *Surgery.* 2006;140(1):108-12.
10. Weerawetwat W, Buranawanich S, Kanawong M. Closure versus non-closure of visceral and parietal peritoneum at cesarean delivery: 16 year study. *J Med Assoc Thai.* 2004;6:1007-11.
11. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg.* 2001;18(4):260-73.
12. Amorim MMR, Vilela PC, Santos LC, Falbo Neto GH, Cursino O, Amaral F, et al. Peritonite meconial como diagnóstico diferencial de ascite fetal: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1999;21(6):353-7.
13. Beaufort AJ, Bakker AC, Maarten JD, Poorthuis BJ, Schrama AJ, Berger HM. Meconium Is a source of pro-inflammatory substances and can induce cytokine production in cultured A549

- epithelial cells. *Pediatr Res*. 2003;54(4):491-5.
14. Chalubinski K, Deutinger J, Bernaschek G. Meconium peritonitis: extrusion of meconium and different sonographical appearances in relation to the stage of the disease. *Prenat Diagn*. 1992;12:631-6.
  15. Estroff JA, Bromley B, Benacerraf BR. Fetal meconium peritonitis without sequelae. *Pediatr Radiol*. 1992;22:277-8.
  16. Isfer E, Sanchez RC, Saito M. *Medicina fetal: diagnóstico e conduta*. Rio de Janeiro: Revinter; 1996. p. 138-40.
  17. Lower AM, Hawthorn RJS, Ellis H, O'Brien TLF, Bunchan 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. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000;1107:855-62.
  18. Diogo-Filho A, Lazarini BCM, Vieira-Junior F, Silva GJ, Gomes HL. Avaliação das aderências pós-operatórias em ratos submetidos a peritoniotomia com tela de polipropileno associada à nitrofurazona. *Arq Gastroenterol*. 2004;41(4):245-9.
  19. Mahdy T, Mohamed G, Elhawary A. Effect of methylene blue on intra-abdominal adhesion formation in rats. *Int J Surg*. 2008;6:452-5.
  20. Akgur FM, Ozdemir T, Olguner M, Aktug T, Ozer E. An experimental study investigating the effects of intraperitoneal human neonatal urine and meconium on rat intestines. *Res Exp Med (Berl)*. 1998;198:207-13.
  21. Olguner M, Akgür FM, Api A, Özer E, Izmir TA. The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of the chick embryo with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. 2000;35(3):458-61.
  22. Knightly JJ, Agostino D, Clifton EE. The effect of fibrinolysin and heparin on the formation of peritoneal adhesions. *Surgery*. 1962;52(1):250-8.
  23. Torre M, Favre A, Prato AP, Brizzolara A, Martucciello G. Histologic study of peritoneal adhesions in children and a rat model. *Pediatr Surg Int*. 2002;18:673-6.
  24. Fang CC, Chou TH, Lin GS, Yen ZS, Lee CC, Chen SC. Peritoneal infusion with cold saline decrease intra-abdominal adhesion formation. *World J Surg*. 2010;34:721-7.
  25. Celebioglu B, Eslambouli NR, Olcay E, Atakan S. The effect of tenoxicam on intraperitoneal adhesions and prostaglandin E2 levels in mice. *Anesthesiol Anal*. 1999;88:939-42.
  26. De Iaco PA, Stefanetti M, Pressato D, Piana S, Dona M, Pavesio A, et al. A novel hyaluronan-based gel in laparoscopic adhesion prevention: preclinical evaluation in an animal model. *Fertil Steril*. 1998;69:318-23.
  27. Virgilio C, Elbassir M, Hidalgo A, Schaber B, French S, Amin S, et al. Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *Am J Surg*. 1999;577-80.
  28. Shapiro I, Granat M, Sharf M. The effect of intraperitoneal colchicine on the formation of peritoneal adhesions in the rat. *Arch Gynecol*. 1982;231:227-33.