

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Maida Silva Calçado

**Avaliação histopatológica dos efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas cirúrgicas: estudo experimental em ratos**

Uberaba

2017

Maida Silva Calçado

**Avaliação histopatológica dos efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas cirúrgicas: estudo experimental em ratos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Patologia Básica e Experimental da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Margarida Etchebehere

Coorientadora: Profa. Dra. Flora Margarida Barra Bisinotto

Uberaba

2017

Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Calcado, Maida Silva

Avaliação histopatológica dos efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas cirúrgicas: Estudo experimental em ratos / Maida Silva Calcado. 2017  
70f.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2017

Orientadora: Profa. Dra. Renata Margarida Etchebehere

1. Cicatrização. 2. Anestesia. 3. Fibrose. 4. Inflamação. 5. Pele

MAIDA SILVA CALCADO

**Avaliação histopatológica dos efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas cirúrgicas: estudo experimental em ratos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Patologia Básica e Experimental da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre.

05 de setembro de 2017.

Banca Examinadora

---

Profa. Dra. Renata Margarida Etchebehere - Orientadora  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

---

Dra Renata Calciolari Rossi e Silva  
Universidade do Oeste Paulista

---

Dra Millena Prata Jammal  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

## DEDICATÓRIA

A quem tudo me deu, sem limite de amor ou dedicação, com total confiança em minha capacidade, tudo em prol dos meus sonhos, em detrimento aos seus: meus pais Adelino e Amália (*In memoriam*).

A meus netos Luca, Maria Julia, Enzo, Kian e Leon: vocês me impulsionam a buscar sempre mais.

A meus filhos, Gustavo, Thiago e Bruna que, com seus sorrisos, iluminaram sempre a minha vida. Amo vocês incondicionalmente. Que eu possa transmitir, pelo menos em parte, o que recebi.

A meu marido, Wagner, pela sua compreensão e tolerância, pela infinidade de horas subtraídas ao feliz convívio, que tem sido a garantia de nossas vitórias.

## AGRADECIMENTOS

A Deus que a cada amanhecer renovou-me as forças e o ânimo, sustentando-me com seu amor e fazendo-me seguir em frente, confiante em sua invisível presença.

A meu marido, Wagner, pelo amor e dedicação constantes, por saber entender e valorizar meu trabalho, suprimindo em muito as minhas ausências para manter os pilares de nossa família.

Em especial a meus filhos: Gustavo, Thiago e Bruna que me ensinaram e me ensinam a viver e superar barreiras e desestímulos em nome do grande amor que sinto por eles.

A minha orientadora Profa. Dra. Renata Margarida Etchebehere pela oportunidade, confiança, atenção e apoio durante o processo de minha formação acadêmica.

À Profa. Dra. Flora Margarida Barra Bisinotto, que sempre se mostrou presente e disposta a me auxiliar. Pela sua generosidade em compartilhar seus conhecimentos e ideais, nunca medindo esforços para me incentivar a trilhar o caminho da pesquisa e docência.

A minha gratidão a todos os professores da UFTM, em especial da Pós-graduação, bem como a todos os funcionários e amigos do Serviços de Patologia Cirúrgica, de Anestesiologia e UTI/HC/UFTM.

Especial agradecimento ao Luciano Alves Matias da Silveira, sempre presente, com disposição sem igual, me ajudando com dedicação e competência.

Aos técnicos do laboratório de Fisiologia pela colaboração nos cuidados com os animais.

Aos acadêmicos Gustavo Oliveira Barcelos e Larissa Roseiro pela importante colaboração na realização do experimento.

Ao João Paulo Vieira dos Santos pelo incentivo e estímulo para início nesta trajetória acadêmica.

Às minhas colegas de trabalho e amigas Célia e Raquel, pelos momentos que passamos juntas e principalmente pela colaboração mútua nesta jornada.

A todos componentes da banca meus agradecimentos por emprestarem seu tempo, conhecimento e energia em prol da construção de um trabalho melhor.

Este trabalho é fruto da cooperação e dedicação de várias pessoas. Seria impossível registrar aqui o nome de todos aos que devo o mais profundo agradecimento.

“Com as perdas só há um jeito: perde-las. Com os ganhos, o proveito é saborear cada um como uma fruta boa da estação” (Lya Luft).

“Enquanto estiver vivo, sinta-se vivo.  
Se sentir saudades do que fazia, volte a fazê-lo.  
Não viva de fotografias amareladas...  
Continue, quando todos esperam que desistas.  
Não deixe que enferruje o ferro que existe em você.  
Faça com que em vez de pena, tenham respeito por você.  
Quando não conseguir correr através dos anos, trote.  
Quando não conseguir trotar, caminhe.  
Quando não conseguir caminhar, use uma bengala.  
Mas nunca se detenha”.

**Madre Teresa de Calcutá**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO** O alívio da dor após cirurgia continua sendo um dos maiores desafios médicos. A infiltração da incisão cirúrgica com anestésicos locais é cada vez mais utilizada, particularmente daqueles de longa duração.

**OBJETIVO** Avaliar a interferência da infiltração de anestésicos locais de longa duração na incisão cirúrgica sobre as áreas do infiltrado inflamatório e da cicatriz fibrosa em ratos.

**MATERIAL E MÉTODO** Estudo experimental envolvendo 40 ratos Wistar, 20 machos e 20 fêmeas. Foram realizadas duas incisões lineares com cerca de 2 cm no dorso de cada animal, simétricas em relação à linha média, sendo a esquerda infiltrada com doses de 1,8 ml de Bupivacaína, Levobupivacaína ou Ropivacaína e a da direita sem infiltração. Outro grupo recebeu aplicação de soro fisiológico 0,9 % na incisão à esquerda e nenhuma aplicação à direita. Após sete dias foram colhidas amostras das duas incisões para avaliação morfológica.

**RESULTADOS** Quando comparados com os controles, a área do infiltrado inflamatório foi maior nos grupos Bupivacaína, Ropivacaína e Levobupivacaína. A Bupivacaína apresentou infiltrado inflamatório maior que a Levobupivacaína e Ropivacaína. A área da cicatriz fibrosa foi maior nos grupos Levobupivacaína e Ropivacaína. Não houve diferença quando comparados os grupos com aplicação de anestésicos e o soro fisiológico.

**CONCLUSÃO** A infiltração local de anestésicos associou-se a maior área de infiltrado inflamatório, principalmente a Bupivacaína, e de fibrose. A Levobupivacaína, apesar de associar-se a menor infiltrado, se associou a maior área de cicatriz fibrosa. Como não houve diferença entre os anestésicos e o soro fisiológico, provavelmente o volume aplicado ou o trauma seja a causa das maiores áreas de infiltrado e cicatriz observadas.

**Palavra-chave:** cicatrização, inflamação, bupivacaína, levobupivacaína, ropivacaína

## ABSTRACT

**INTRODUCTION** Pain relief after surgery remains one of the greatest medical challenges. The infiltration of the surgical incision with local anesthetics has been increasingly used.

**OBJECTIVE** To evaluate the interference of infiltration of local anesthetics in the incision on the areas of inflammatory infiltrate and fibrous scar in rats.

**MATERIAL AND METHOD** Study involving 40 Wistar rats. Two linear incisions each were made on the dorsal region of each animal. The left incision was infiltrated with doses of 1.8ml of Bupivacaine, Levobupivacaine, Ropivacaine or 0,9% saline solution, and the right incision did not receive any infiltration. After seven days, samples of the incisions were collected for morphometric evaluation.

**RESULTS** When compared with the control groups, the area of inflammatory infiltrate was found larger in the Bupivacaine, Ropivacaine and Levobupivacaine groups. The Bupivacaine group presented larger inflammatory infiltrate than the Levobupivacaine and Ropivacaine. The fibrous scar area was larger in the Levobupivacaine and Ropivacaine groups. There was no difference between the groups that received anesthetic and saline solution.

**CONCLUSION** Local infiltration of anesthetics was associated with largest area of inflammatory infiltrate and fibrosis. Despite being associated with the largest infiltrate, Bupivacaine was associated with the smallest area of fibrous scar. Despite being associated with the smallest infiltrate, Levobupivacaine was associated with the largest area of fibrous scar. As there was no difference between the anesthetics and saline solution groups, the volume applied or the trauma may have been the cause of the larger areas of infiltrate and scar observed.

**Key words:** scarring; inflammation; Bupivacaine; Levobupivacaine; Ropivacaine

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Modelo fisiológico de experiência da dor  | 19 |
| Figura 2. Esquema de transmissão do estímulo doloroso após uma incisão para o corno dorsal da medula espinhal.  | 21 |
| Figura 3 - Caminhos envolvidos na dor pós –cirúrgica e os elementos alvos por classes específicas de medicamentos.  | 25 |
| Figura 4 - Fases da cicatrização cirúrgica e evolução temporal.   | 32 |
| Figura 5 - Fase inflamatória da cicatrização após a incisão cutânea; hemostasia e invasão de células inflamatórias.   | 34 |
| Figura 6 - Fase inflamatória do processo de cicatrização. Os neutrófilos são as primeiras células na ferida e se aderem ao coágulo de fibrin. Os mastócitos são atraídos posteriormente.  | 35 |
| Figura 7 –Ações dos macrófagos: debridamento, ação antimicrobiana, regulação da cicatrização, ativação celular via citocinas, e angiogênese via fatores do crescimento.   | 35 |
| Figura 8 - Fase proliferativa, organização do trombo, secreção de fatores do crescimento, síntese do colágeno III e começo da angiogênese.  | 36 |
| Figura 9. A acumulação de colágeno aumenta gradualmente até 3 semanas após a lesão. No entanto, a força de tração da ferida continua a aumentar após 3 semanas, secundária à reticulação e alinhamento das fibras de colagénio. Esta força atinge 70% às 6 semanas. | 37 |
| Figura 10. Fase de remodelamento. Os processos regenerativos desaparecem e são seguidos pela reorganização do tecido conjuntivo e da resposta contrátil.  | 40 |
| Figura 11 - Mecanismo de ação de anestésicos locais bloqueando os canais de sódio.  | 41 |
| Figura 12. Incisões cirúrgicas simétricas em relação a linha média no dorso do animal experimental, suturada.   | 48 |
| Figura 13 - Incisão cirúrgica logo após a sutura.   | 48 |
| Figura 14 - Área do infiltrado inflamatório (setas) em quatro diferentes animais. Observar que em A e B a área é maior que em B e C (Hematoxilina-eosina, 100X).  | 51 |
| Figura 15. Área da cicatriz fibrosa coradas em vermelho (setas) em quatro diferentes animais. Observar que em A e B a área é maior que em B e C (Tricrômio de Masson, 100X).  | 53 |

## **LISTA DE TABELAS**

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Área do infiltrado inflamatório em ferida cirúrgica após aplicação de anestésicos locais e soro fisiológico nos diferentes grupos de animais, 2016-2017 | 50 |
| Tabela 2 - Área da cicatriz fibrosa em ferida cirúrgica após aplicação de anestésicos locais e soro fisiológico nos diferentes grupos de animais, 2016-2017        | 52 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP - Adenosina difostato

AINES - Anti-inflamatório não esteroidais

AL - Anestésicos locais

ATP - Trifosfato da adenosina

BFGF - Fator de crescimento de fibroblastos de base

CDM - Corno dorsal da medula

CEUA - Comitê de Ética em Uso de Animais

DPGF - Fator de crescimento derivado das plaquetas

ECM - Matriz extracelular

FGF - Fator de crescimento dos fibroblastos

HA - Ácido Hialurônico

HC - UFTM - Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

HE - Hematoxilina Eosina

IL1 - Interleucina 1

IL-1 $\beta$  - Interleucina 1  $\beta$

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

KGF - Fator de crescimento derivado dos queratinócitos

LS - Levobupivacaina com excesso enantiomérico levógero

MMP - Matriz de metaloproteínas

SNC - Sistema nervoso central

SPAR - Proteína ácida secretada e rica em cisteína

TGF $\beta$  - Fator transformador do crescimento  $\beta$

TIMP - Inibidor tecidual da matriz de metaloproteinases

TM - Tricômio de Masson

TNF $\alpha$  - Fator de necrose tumoral  $\alpha$

UFTM - Universidade Federal do Triângulo Mineiro

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO.....   | 14 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA .....   | 17 |
| 2.1 A DOR PÓS-OPERATÓRIA .....  | 17 |
| 2.2 CICATRIZAÇÃO CIRÚRGICA.....   | 31 |
| 2.3 OS ANESTÉSICOS LOCAIS NA DOR E NA CICATRIZAÇÃO DA FERIDA<br>CIRÚRGICA ..... | 41 |
| 3 OBJETIVOS.....  | 46 |
| 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....   | 46 |
| 4 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....   | 47 |
| 5 MATERIAL E MÉTODOS.....   | 48 |
| 6 RESULTADOS .....  | 51 |
| 7 DISCUSSÃO .....   | 55 |
| 8 CONCLUSÃO.....  | 59 |
| 8.1 CONCLUSÃO GERAL.....  | 59 |
| 8.2 CONCLUSÕES ESPECÍFICAS.....   | 59 |
| REFERÊNCIAS .....   | 60 |
| ANEXOS.....   | 72 |

## 1 INTRODUÇÃO

A infiltração da ferida cirúrgica com anestésicos locais (AL) foi um método importante e preferido de analgesia cirúrgica no início do século XX. De fato, o termo “anestesia balanceada” foi originalmente utilizado por Lundy em referência à infiltração de AL para analgesia com uma anestesia geral superficial (RENCK,1994). A popularidade da infiltração local diminuiu à medida que os métodos de anestesia geral e bloqueio nervoso melhoraram. Entretanto, nos últimos anos tem havido um aumento no interesse na utilização dos métodos infiltrativos. As técnicas de anestesia local acrescentam substancial benefício adicional no controle da dor de pacientes cirúrgicos comparado com as técnicas que utilizam opioides. Isto ocorre não somente através da melhora do controle da dor, cujos benefícios são evidentes, mas benefícios fisiológicos importantes surgem com a redução da resposta ao *stress* durante a cirurgia, o qual afeta múltiplos órgãos e sistemas(BARANIDHARAN;BRIGGS, 2014).

O alívio da dor permite adequada função respiratória evitando a imobilização do diafragma e desta forma encorajando o recrutamento das pequenas vias respiratórias, e assim prevenindo atelectasia e pneumonia, que culminam com a hipoxemia. Em termos de função cardíaca, a estimulação simpática é reduzida através da adequada analgesia, e assim decresce o trabalho cardíaco e a resistência vascular sistêmica, com melhora da perfusão esplâncnica e renal e conseqüente mínima redução na filtração glomerular e duração mais curta do íleo paralítico. Em adição, a redução dos requerimentos de opioides minimiza a incidência de náuseas e vômitos no período pós-operatório, permitindo a alimentação mais precoce. Além disso, o tratamento da dor também é relevante no processo de cicatrização das feridas cirúrgicas através da melhora da oxigenação tecidual, redução da vasoconstricção e otimizando a resposta imune. A analgesia adequada também permite a mobilização precoce do paciente minimizando os eventos tromboembólicos pós-operatórios (BARANIDHARAN, 2014).

A infiltração da ferida cirúrgica com AL pode promover excelente analgesia em algumas circunstâncias, embora o AL, a sua dose ótima, e a melhor técnica a ser utilizada ainda não sejam bem definidas (RENCK, 1994; DAHL; MOINICHE; KEHLET, 1994; DAHL, RAEDER, 2000; ROWLINGSON, 2001).A escolha do AL para a infiltração deve levar em conta a potência, a capacidade vasoconstrictora do anestésico, que condiciona a absorção sanguínea e a duração de ação, como também o potencial de toxicidade sistêmica. A

1 lidocaína, que é largamente utilizada pelas equipes cirúrgicas, deve ser reservada para os  
2 casos de infiltração complementar, já que o seu rápido início de ação é desejável. Atualmente  
3 os produtos mais utilizados são a bupivacaína, a ropivacaína e a levobupivacaína  
4 (BEAUSSIER;AISSOU, 2009). Existe substancial publicação na literatura sugerindo que a  
5 infiltração de AL pode ter efeitos deletérios sobre a cicatrização da ferida cirúrgica. Estas  
6 publicações incluem uma variedade de fontes como procedimentos cirúrgicos, anestésicos,  
7 oftalmológicos, de farmacologia e bioquímica celular, e muitas vezes não são apreciados no  
8 total. Problemas com o estudo de fatores que interferem com a cicatrização cirúrgica são  
9 difíceis de ser avaliados em humanos. A resistência à tração não é facilmente medida por  
10 métodos não destrutivos, e um seguimento por longo período, necessário para avaliar as  
11 sequelas tardias, tais como hérnias incisionais, é caro e difícil de executar. Existe ainda uma  
12 impressão de estudos anteriores de que "não há efeitos evidentes a partir de exames clínicos,  
13 que tenham sido observados na cicatrização de feridas em qualquer estudo publicado"  
14 (DAHL; MOINICHE; KEHLET, 1994). Quase todos os estudos clínicos de infiltração de AL  
15 relataram apenas fatores gerais, impressões subjetivas da cicatrização de feridas em um  
16 tempo limitado, sendo o foco maior a eficácia analgésica da infiltração de AL na ferida  
17 operatória. Por exemplo, um estudo de instilação intermitente de ropivacaína 0,2% por 24 h  
18 concluiu que: "não foi observado retardo na cicatrização cirúrgica na população em estudo",  
19 mas reportaram somente uma avaliação visual da cicatriz dentro de um período não  
20 especificado de tempo, aparentemente 1 a 3 dias, além de uma contagem de leucócitos no  
21 terceiro dia (FREDMAN et al, 2000). Este período de tempo, representativo da maioria dos  
22 estudos clínicos, não teria mostrado pelo menos algumas rupturas que aparecem  
23 precocemente na ferida cirúrgica, e não contemplaria as hérnias incisionais que, muitas vezes  
24 se manifestam após meses ou mesmo anos da cirurgia. O fato é que a maioria dos estudos  
25 sobre a eficácia analgésica relatam quase nenhuma complicação na ferida cirúrgica, e também  
26 sugerem que o período de observação ou tamanho da amostra são inadequados, uma vez que a  
27 incidência de ruptura da ferida está entre 0,5% a 3%, e a presença de hérnia incisional de 1%  
28 (ANGOOD; GINGALEWSKI; ANDERSEN, 2001).

29 Embora não exista uma síndrome clínica bem estabelecida relacionada aos efeitos dos  
30 AL na cicatrização da ferida cirúrgica, também não há fortes evidências de que os AL não  
31 afetem o processo cicatricial. Sendo assim, estudos devem ser realizados, em animais ou *in*  
32 *vitro*, e para isso é necessário apreciar os múltiplos estágios do processo de cicatrização, onde  
33 os AL possam ter seus efeitos. O comportamento dinâmico das células, impulsionado pela

1 proliferação e mecanismos de migração, é essencial para um amplo espectro de fatores  
2 fisiológicos e processos patológicos, incluindo morfogênese, angiogênese, resposta imune e  
3 reparo tecidual (ASCIONEA; CASERTAA; GUIDO, 2017). A fim de alcançar um melhor  
4 compreensão destes processos complexos uma abordagem rigorosa é necessária, baseada na  
5 análise quantitativa de medição de índices bem definidos, de migração celular e de  
6 proliferação.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A DOR PÓS-OPERATÓRIA

Nenhum ser humano é afortunado o suficiente para passar uma vida inteira sem dor. Mas, felizmente para a maioria das pessoas, as experiências dolorosas não são tão graves. Para muitas, no entanto, ela é duradoura, debilitante e devastadora, e pode surgir após uma cirurgia, trauma ou no início de alguma doença. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 20% da população mundial convive com algum tipo de dor.

A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada com uma lesão tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal dano” (MACINTYRE, et al 2010).

A dor pós-operatória aguda é atualmente um foco crítico nos cuidados pós-operatórios do paciente. O alívio da dor após cirurgia continua sendo ainda um grande desafio para os médicos. Quando a dor é reduzida, também o é pelo menos, parte da angústia associada à experiência da presença de uma doença. A quantidade correta de analgésicos administrados no momento adequado tem efeito positivo na evolução pós-operatória de um paciente cirúrgico. Ao lado de um sofrimento desnecessário, a persistência da dor aumenta os riscos de complicações, incluindo infarto do miocárdio, tromboembolismo, pneumonia e outras, as quais se associam com maior permanência e gastos hospitalares, pois pode retardar a alta hospitalar e a recuperação, e incapacita o paciente de participar dos programas de reabilitação, levando a maus resultados (LIU, et al, 1995; WU, et al, 2003).

Recentes avanços incluindo uma melhor compreensão dos mecanismos da dor, da fisiologia e da sua farmacologia, possibilitaram o desenvolvimento de novos analgésicos e técnicas, que passaram a oferecer novos caminhos para o alívio do sofrimento. Entretanto, em ambos os pacientes pediátricos e adultos, apesar do estabelecimento de novas diretrizes e normas para o tratamento, e avanços na investigação, estes ainda não levaram a melhorias significativas, e a dor ainda continua sendo mal gerida em todo o mundo (WERNER, et al, 2002; APFELBAUM, et al, 2003; WU, RAJA, 2011; GAN, et al, 2014; MEISSNER, et al, 2015). Segundo a literatura, estima-se que mais de 50% dos pacientes continuam a apresentar dor de moderada a grave intensidade após cirurgias e traumas. Os novos desenvolvimentos científicos revelam mecanismos distintos para a dor cirúrgica, diferentes de outras formas de lesão tecidual como a inflamação e a lesão nervosa. Desta forma, a interpretação de pesquisas

1 no manejo clínico irá permitir o uso de mecanismos específicos de tratamento da dor pós-  
2 operatória(LEHMANN, 2005).

### 3 4 2.1.1 A PERCEPÇÃO DOLOROSA E OS CAMINHOS DO ESTÍMULO DOLOROSO

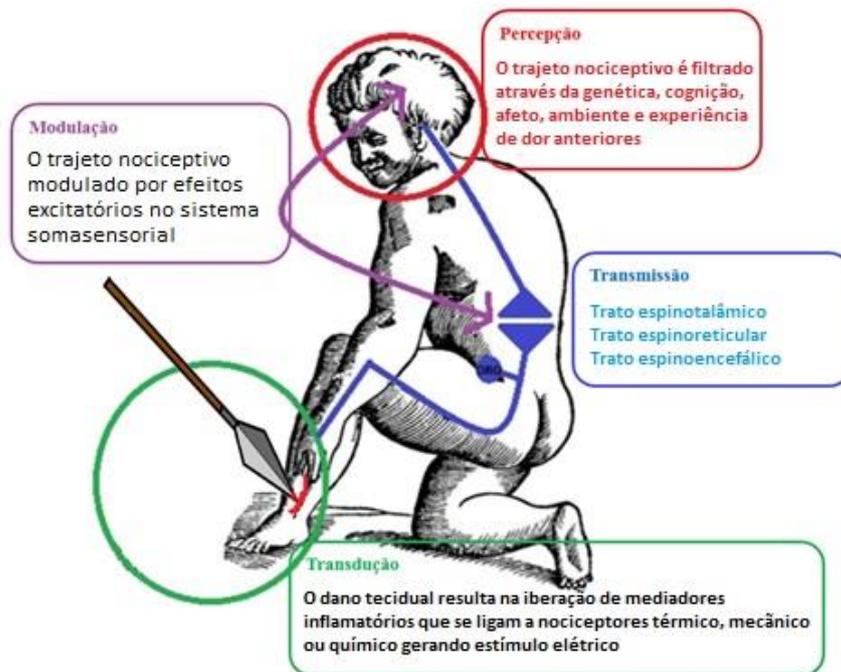
5  
6 A dor pós-operatória é a forma única e comum de dor aguda. Amplas evidências  
7 indicam que o seu tratamento, apropriado e suficiente, reduz a morbidade após a cirurgia,  
8 melhora a evolução do paciente e reduz os gastos hospitalares (KEHLET;HOLTE, 2001;  
9 LEHMANN, 2005). Além disso, o seu alívio adequado tem efeitos positivos para o paciente,  
10 a longo prazo, incluindo menos distúrbios cognitivos pós-operatórios (VAURIO, et al, 2006)  
11 melhora a qualidade de vida e reduz o risco da dor crônica pós-cirúrgica (PERKINS;  
12 KEHLET, 2000; GOTTSCHALK; RAJA 2004; KEHLET, JENSEN; WOOLF, 2006;). Os  
13 estudos recentes demonstram um controle inadequado da dor na grande maioria dos pacientes  
14 cirúrgicos, apesar do desenvolvimento de fármacos e técnicas analgésicas. Uma importante  
15 razão para esta ocorrência está na falta de conhecimento da fisiopatologia da dor pós-  
16 operatória. Sendo assim, uma terapia anti-álgica baseada no mecanismo da dor poderá  
17 melhorar os resultados clínicos. Atualmente, sabe-se que a etiologia e o tratamento da dor  
18 produzida pela cirurgia são diferentes de outras condições clínicas dolorosas, como a artrite  
19 reumatoide, a fibromialgia e o herpes zoster agudo (BRENNAN, ZAHN; POGATZKI-  
20 ZAHN, 2005; MUSIAL, SPOHN; ROLKE, 2013).

21 A dor é uma resposta integrada complexa e consiste de componentes sensoriais,  
22 emocionais, cognitivos e comportamentais que podem ser descritos nos níveis: verbal-  
23 subjetivo, motor-comportamental e fisiológico. É, portanto, uma experiência consciente  
24 integrada, e os três níveis de resposta precisam ser considerados na sua análise. Normalmente  
25 o propósito da dor é alertar um animal da presença de uma lesão ou doença e assim ajudá-lo a  
26 tomar decisões em relação ao que fazer com esta lesão/doença. Ela tem o objetivo útil de  
27 proteger o corpo de outros danos e permitir a cicatrização tecidual. A dor aguda normalmente  
28 resolve com a cura da lesão subjacente, mas se ela não for adequadamente tratada haverá a  
29 ativação de fibras eferentes simpáticas (KALSO, 2013).

30 A dor difere de nocicepção, um fenômeno definido como um processo neural  
31 de codificação de estímulos nócicos. Múltiplas vias ascendentes e descendentes permitem a  
32 modulação da entrada nociceptiva em vários níveis do sistema nervoso periférico e central.  
33 Desta forma, a exploração do conceito de dor necessita de um entendimento das várias etapas

1 que ocorrem desde o surgimento da agressão até a sensação dolorosa, dos caminhos que  
2 passam por influências modulatórias e culminam com a percepção consciente, e da  
3 interpretação de uma experiência desagradável. Ela é um processo neurofisiológico altamente  
4 plástico que parece ser necessário para a existência humana, já que a insensibilidade à dor é  
5 associada com não reconhecimento do trauma e incapacidade progressiva. Assim, a dor aguda  
6 tem como propósito uma proteção imediata, e pode produzir aprendizado comportamental  
7 subsequente para evitar o trauma e a lesão.

8 Um modelo útil para a compreensão da experiência da dor aguda, devido à lesão  
9 tecidual, consiste em quatro processos: transdução, transmissão, percepção e modulação  
10 (Figura 1).

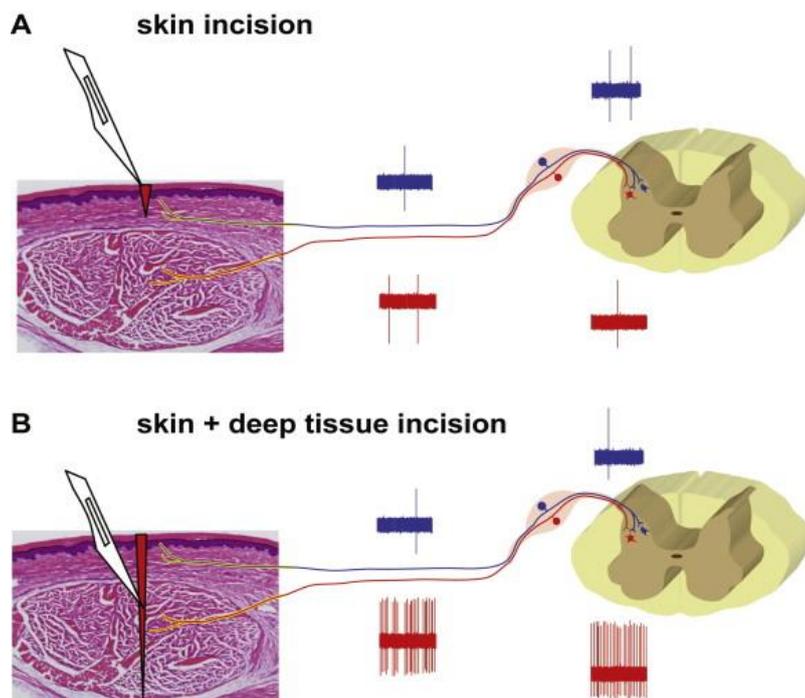


15  
16 Figura 1 - Modelo fisiológico de experiência da dor

17 Fonte: Adaptado pelo autor CHAPMAN(2016)

18  
19 A primeira etapa da origem da dor é a *transdução*, que é a conversão de um estímulo  
20 nóxico (químico, térmico ou mecânico) por um nociceptor para um sinal eletrofisiológico  
21 neural codificado em forma de um potencial de ação que é propagado em direção ao sistema

1 nervoso central (SNC). Os nociceptores são neurônios pseudounipolares aferentes primários  
2 cujos corpos celulares estão localizados no corno dorsal da medula e gânglio de Gasser (para  
3 as aferentes trigeminal). Os processos periféricos dos neurônios nociceptores ramificam-se  
4 profusamente e inervam uma grande variedade de tecidos onde eles perdem a sua bainha  
5 perineural. As terminações periféricas dos nociceptores aferentes são morfologicamente  
6 terminações nervosas “livres”. Dos nociceptores cutâneos humanos aproximadamente 10%  
7 são fibras mielinizadas e 90% fibras não mielinizadas. Eles existem nas terminações livres dos  
8 nervos de um neurônio sensitivo primário presente na pele, músculos, articulações, vísceras e  
9 meninges. Os corpos desses neurônios situam-se no corno dorsal da medula. O trauma  
10 cirúrgico resulta em inflamação, degranulação de mastócitos, secreção de células  
11 inflamatórias e indução de enzimas. Mediadores químicos, incluindo a adenosina-trifosfato  
12 (ATP), bradicinina, substância P e prostaglandina E<sub>2</sub> são liberadas a partir dessas células  
13 inflamatórias no axônio terminal. Estes mediadores químicos agem diretamente, ou em seus  
14 receptores associados, presentes no terminal nociceptivo aferente, para distorcer ou  
15 despolarizar a sua membrana, ou via receptores metabotrópicos, para resultar em ativação ou  
16 sensibilização do receptor. A subclasse mais numerosa de nociceptores é o receptor das fibras  
17 - C, o qual é polimodal, respondendo a uma gama de estímulos mecânicos e químicos. As  
18 fibras - C são finamente mielinizadas ou não mielinizadas e com corpos celulares de pequeno  
19 diâmetro e terminam nas lâminas I e II do corno dorsal da medula. Elas têm uma velocidade  
20 de condução de menos de 3 m.seg<sup>-1</sup> e estão relacionadas à percepção da dor tipo “queimação”.  
21 As fibras A $\delta$  terminam nas lâminas I, e III-V, e contém nociceptores mecânicos e térmicos.  
22 Estes receptores estão envolvidos principalmente na percepção da dor “cortante”, e têm uma  
23 velocidade de condução rápida, de 5-30 m.seg<sup>-1</sup> (BRENNAN, 2011) (Figura 2).



1

2 Figura 2. Esquema de transmissão do estímulo doloroso após uma incisão para o corno dorsal  
 3 da medula espinhal. A figura A representa a incisão apenas da pele, com mínima ativação dos  
 4 nociceptores. A figura 1B representa uma incisão mais profunda provocando maior atividade  
 5 dos neurônios no corno dorsal da medula. As barras em vermelhorepresentam os potenciais de  
 6 ação gerados.

7 Fonte: BRENNAN,2011.

8

9 Na transmissão, que é a segunda etapa, o potencial de ação gerado no nociceptor é  
 10 transmitido para as estruturas do SNC relacionadas com a percepção da dor (Figuras 1 e 2).  
 11 Os impulsos gerados pelos neurônios sensoriais primários são conduzidos ao corno dorsal da  
 12 medula espinhal (CDM), onde há a sinapse com o neurônio de segunda ordem e os impulsos  
 13 são transmitidos para o cérebro. O trato espinotalâmico é classicamente considerado a maior  
 14 via nociceptiva proveniente de neurônios das lâminas I e III-V do CDM (Figura 1). Mais de  
 15 85% dos axônios espinotalâmicos cruzam e ascendem contra-lateralmente e projetam-se no  
 16 tálamo, e depois para o córtex somatosensorial para fornecer informações sobre o local e o  
 17 tipo de estímulo nociceptivo. Os tratos espinoreticular e espinomesencefálico projetam para a  
 18 medula oblongata e tronco cerebral e integram a informação nociceptiva com as respostas  
 19 homeostáticas e autonômicas, além de projetar para áreas centrais para mediar o componente  
 20 emocional da dor (Figura 1). Outras conexões,incluem aquelas para a substância cinzenta  
 21 periaquedutal do mesencéfalo e medula rostroventromedial, que são necessárias para as

1 respostas de fuga e luta, e as projeções para a formação reticular, as quais têm um papel  
2 importante na regulação das vias descendentes para a medula espinhal (CHAPMAN;  
3 LALKHEN, 2016).

4 A nocicepção é o sinal produzido devido a uma lesão tecidual, mas não constitui dor, e  
5 a *percepção* da dor, que é a terceira etapa, representa a experiência consciente da dor, e resulta  
6 do processamento e modulação da informação recebida via transdução e transmissão (Figura  
7 1). Quando a informação sobre a lesão tecidual atinge o cérebro, esta é processada através da  
8 genética individual, ambiente, cultura, crenças, experiências prévias de dor, como também o  
9 humor e construções psicológicas, incluindo por exemplo, auto eficácia e catastrofização. A  
10 auto eficácia é definida como uma convicção pessoal de que é possível executar com êxito  
11 uma ação para produzir um resultado desejado em uma determinada situação. Avaliações  
12 ruins da dor e sua duração podem reforçar uma experiência de desmoralização, inatividade e  
13 reação exagerada à estimulação nociceptiva. A catastrofização consiste de pensamentos  
14 extremamente negativos sobre a própria situação, mesmo com pequenos problemas sendo  
15 interpretados como sendo grandes catástrofes. Sendo assim, a catastrofização e a auto eficácia  
16 são componentes importantes da reação individual à dor. A dor é, portanto, uma percepção  
17 complexa que requer atividade dos centros superiores (WOOLF, 2011).

18 O grau de lesão tecidual não é proporcional à dor experimentada e a percepção  
19 dolorosa não é sempre a consequência da lesão tecidual ou nocicepção. Esta é devido à  
20 modulação no movimento nociceptivo em pontos ao longo das vias de transmissão, e  
21 representa a última etapa. A transmissão da dor depende do balanço entre as influencias  
22 inibitórias e excitatórias no sistema somatosensorial. A integração dessas influencias ocorrem  
23 em múltiplos níveis do SNC, incluindo a medula espinhal, tronco cerebral e múltiplas regiões  
24 corticais. Os mecanismos mais importantes pelos quais isso ocorre incluem a produção  
25 endógena de opioides, a inibição local e o controle pelos portões: onde aferentes não  
26 nociceptivos são estimulados para inibir sinais nociceptivos, ou inibição descendente ou  
27 facilitação de centros superiores (CHALFIN, et al, 2007).

28 Uma compreensão profunda da fisiopatologia da ferida cirúrgica é necessária para  
29 melhorar tanto a analgesia quanto a recuperação pós-operatória de qualquer cirurgia. Dada a  
30 multiplicidade de neurotransmissores e de vias envolvidas na transmissão da dor aguda, não é  
31 surpreendente que a dor, ainda nos dias atuais, seja objeto de constantes estudos na tentativa  
32 de melhorar a sua abordagem. Ainda não existem intervenções farmacológicas preventivas ou  
33 para tratamento, que sejam consideradas “padrão-ouro” para a sua abordagem. Parece lógico

1 que uma combinação de diferentes estratégias que abordem as várias etapas da  
2 neurotransmissão dolorosa seja capaz de proporcionar um tratamento efetivo(CHAPMAN;  
3 LALKHEN, 2016).

4 Utilizando o conceito de Crile, de mais de um século, a utilização do bloqueio aferente  
5 periférico previne a propagação de reflexos anormais que causam a maioria das disfunções  
6 orgânicas e morte provocadas pelas mudanças no SNC causadas pela presença da dor durante  
7 uma cirurgia. Assim, as complicações pós-operatórias podem ser minimizadas e a recuperação  
8 melhorada ou tornada mais rápida(CRILE, 1913).

### 9 10 2.1.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR PÓS-OPERATÓRIA 11

12 Apesar da crescente conscientização do valor da terapia multimodal para o tratamento  
13 da dor pós-operatória, a monoterapia com o uso de opioides ainda permanece como a base do  
14 seu tratamento. Eles são amplamente utilizados porque são altamente efetivos para alívio da  
15 dor de intensidade moderada a grave, não apresentam efeito teto e são disponíveis em uma  
16 grande variedade de formulações. Também há uma tradição longa, de décadas no uso de  
17 opioides, familiaridade com a técnica e acúmulo de experiência. Entretanto, eles têm muitos  
18 efeitos colaterais que variam de pequenos incômodos a risco de vida, incluindo náuseas,  
19 vômitos, constipação intestinal, sedação acentuada, sonolência e depressão respiratória  
20 (WU;RAJA, 2011; ODERDA, et al, 2013). A presença desses efeitos adversos tem sido  
21 associada com aumento global dos custos e do tempo de hospitalização, e também a redução  
22 da sobrevida durante a ressuscitação intra-hospitalar (ODERDA, et al, 2007). As tentativas de  
23 reduzir ou evitar o aparecimento desses efeitos adversos leva conseqüentemente a um  
24 tratamento inadequado da dor. Apesar de tudo, o uso dos opioides não tem diminuído, e  
25 pelo contrário, tem aumentado nos últimos anos, tanto em ambiente intra quanto extra-  
26 hospitalar (SEGERDAHL, et al, 2008). E a terapia anti-álgica ainda continua sendo baseada  
27 no uso tradicional de opioides e anti-inflamatórios não esteroides, que continuam sendo os  
28 pilares no tratamento da dor (KISSIN, 2010). A introdução de novas drogas analgésicas está  
29 sendo incrivelmente lenta e praticamente nenhuma nova droga chegou ao mercado nos  
30 últimos 50 anos. As principais inovações tem sido a utilização de drogas antigas em novos  
31 sistemas de liberação ou vias de administração, como transdérmica, sublingual, e novas  
32 modalidades de utilização dos anestésicos locais(RAWAL, 2012; RAINES, et al. 2014;  
33 VENTHAM, et al, 2014; CHAPMAN; LALKHEN, 2016).

1

## 2 2.1.2.1A TERAPIA MULTIMODAL DE ANALGESIA

3

4 O conceito de analgesia multimodal para o manejo da dor pós-operatória foi  
5 introduzido por Kehlet e Dahl em 1993 (KEHLET;DAHL, 1993). O uso concomitante de  
6 mais uma classe de droga analgésica ou técnica, com mecanismos diferentes de ação tem sido  
7 defendida para melhorar a analgesia através de efeitos aditivos ou sinérgicos, e assim  
8 reduzindo a utilização de drogas opioides mais fortes e mesmo de doses elevadas, que podem  
9 induzir a muitos efeitos colaterais inaceitáveis. Está disponível um grande número de não-  
10 opioides, incluindo paracetamol, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), AL,  
11 gabapentinoides, cetamina e glicocorticoides. Embora este conceito de analgesia seja  
12 amplamente aceito, a literatura pouco apresenta sobre possíveis efeitos deletérios dessas  
13 combinações medicamentosas. Há também, surpreendentemente, poucas evidências que  
14 demonstram que usando um arsenal de diferentes analgésicos é melhor do que um regime  
15 mais simples, e assim a literatura tem concluído que há poucas evidências de qualquer  
16 benefício da analgesia multimodal (RATHMELL, et al, 2006; MATHIESEN, et al, 2012;  
17 ROSSELAND, ROMUNDSTAD, 2013). Não só os resultados em relação à analgesia  
18 parecem ser decepcionantes como também foi demonstrado um aumento na incidência de  
19 efeitos colaterais pela associação de diversas drogas (DAHL, et al, 2014). Assim, parece que  
20 estamos de volta ao mesmo quadro após 20 anos de analgesia multimodal. Isso não significa  
21 que se deva parar de combinar drogas não opioides, porque o objetivo em evitar opioides  
22 fortes ainda é válido. É momento de desviar o foco para avaliar o papel de técnicas  
23 infiltrativas baseadas no uso de anestésicos locais como componentes da analgesia  
24 multimodal

25 SPRENG, et al. 2010; LOIZIDES S, et al, 2014; RAINES, et al. 2014; VENTHAM, et al,  
26 2014.

27 Considerados mais seguros do que os opioides, os anestésicos locais, são importantes  
28 componentes da analgesia multimodal e considerados subutilizados até o recente momento.  
29 Estudos mostram a segurança da utilização dos anestésicos locais associados na infiltração da  
30 ferida cirúrgica e associados a outros analgésicos, representando uma técnica analgésica  
31 recomendada por várias sociedades de anesthesiologistas (RAWAL; BERGGREN, 1994;  
32 MACINTYRE, et al, 2010).

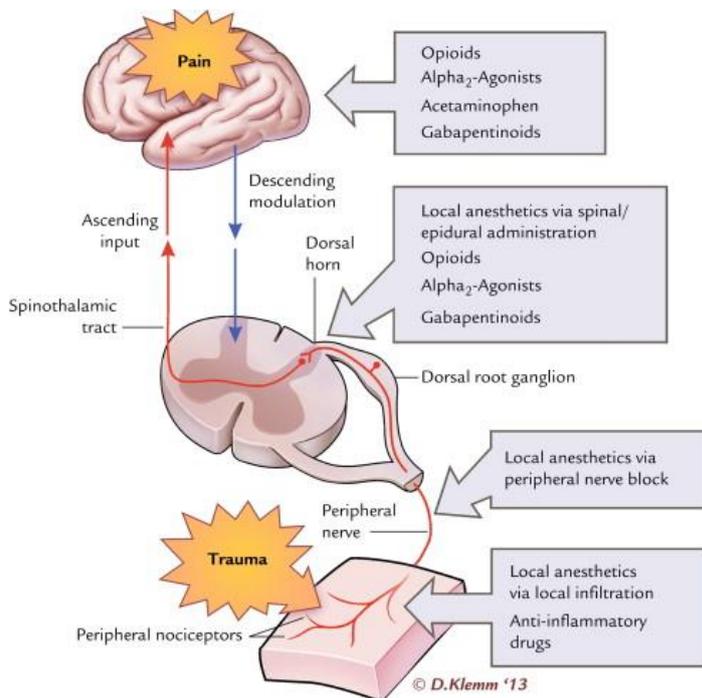
1

## 2 2.1.2.2 TÉCNICAS DE ANALGESIA UTILIZANDO OS ANESTÉSICOS LOCAIS

3

4 Os AL representam uma opção terapêutica importante para serem incorporados à  
5 modalidade de analgesia multimodal, devido ao seu mecanismo de ação que envolve a  
6 supressão da neutro transmissão em diversos níveis, conforme o local de administração  
7 (Figura 3).

8



9

10

11 Figura 3 - Caminhos envolvidos na dor pós-cirúrgica e os elementos alvo por classes  
12 específicas de medicamentos.

13 Fonte: GOLEMBIEWSKI(2015).

14

15 O perfil de utilização dos AL para a analgesia pós-operatória é afetado pelas propriedades  
16 farmacológicas inerentes de cada droga utilizada, fatores relacionados ao paciente, e por  
17 fatores como o uso concomitante de outros medicamentos, a localização/técnica de  
18 administração, as quais podem incluir, as técnicas espinhais (peridural/subaracnóidea), os  
19 bloqueios intra-articulares, os bloqueios perineurais e a infiltração do sítio cirúrgico  
20 (RAWAL, 2016).

21

### 22 2.1.2.2.1 ANALGESIA PERIDURAL

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33

Embora ainda existam debates sobre a melhor técnica de analgesia, as recentes inovações tecnológicas têm revolucionado o manejo da dor pós-operatória. O conceito da utilização de AL foi descrito pela primeira vez há mais de 50 anos (PASERO, 2004) e nos últimos anos tem havido um aumento do uso das técnicas regionais para o controle da dor pós-operatória, particularmente em cirurgias obstétricas, ortopédicas ou pediátricas. Este interesse emergiu na década passada como resultado da melhora da tecnologia das agulhas, cateteres, sistemas de infusão contínua, e o maior interesse na liberação precoce dos pacientes após a cirurgias, no conceito conhecido com ERAS(*Enhanced Recovery AfterSurgery*) (BANKS, 2007). Atuando impedindo a transmissão do impulso nervoso, as técnicas regionais com a utilização dos AL podem proporcionar um excelente controle da dor pós-operatória. Múltiplas vias de administração são viáveis. A técnica de analgesia peridural é amplamente utilizada, pois produz uma analgesia pós-operatória excelente após grandes cirurgias. Vários estudos mostraram que a utilização da analgesia peridural está associada a vários benefícios como redução da mortalidade cardiovascular, pulmonar e gastrointestinal. E, desta forma tem sido considerada há décadas como a técnica “padrão ouro” para controle da dor pós-operatória em cirurgias de grande porte. Entretanto, várias avaliações rigorosas de dados já mostrados e também meta-análises mostraram resultados menos otimistas, e falharam em demonstrar redução da mortalidade com a anestesia peridural em comparação com a anestesia geral e uso de opioides sistêmicos (BANZ; JAKOB; INDERBITZIN, 2011; SVIRCEVIC, et al, 2011; RAWAL, 2012;). A redução na utilização da analgesia peridural também está associada às mudanças nas técnicas de cirurgia, principalmente a introdução dos procedimentos videolaparoscópicos. Não há dados convincentes de que a técnica de analgesia peridural é essencial ou melhor do que uma técnica simples de analgesia realizada por infiltração de AL (RAWAL, 2012). As controvérsias em relação ao papel da analgesia peridural influenciando a morbimortalidade pós-operatória ressurgiram recentemente com a publicações de alguns trabalhos e meta-análises que reportam ambas, decréscimo e aumento (LESLIE, et al, 2013; PÖPPING, et al, 2014) da morbidade. E a literatura conclui que a analgesia peridural não é mais considerada como o padrão de cuidado após cirurgia de rotina (KOOIJ, et al, 2014). Vários estudos, a maioria retrospectivos, e editoriais têm mostrado que o risco de complicações neurológicas associadas à anestesia peridural é maior do que previamente se acreditava (RAWAL, 2012; VOLK, et al, 2012; HORLOCKER, KOPP, 2013). Na verdade, a utilização atual de drogas para profilaxia de eventos tromboembólicos tem ocasionado

1 aumento no número de hematomas no canal espinhal (PITKÄNEN, et al, 2013; PAUL, et al,  
2 2014).

3 As vantagens da analgesia peridural não são impressionantes como se acreditava no  
4 passado, e os riscos são maiores do que o estimado até então. Essa técnica pode ter um papel  
5 em pacientes de alto risco submetidos a cirurgias maiores como cardíaca ou vasculares, mas  
6 no geral o papel dessa técnica tem decrescido atualmente por diferentes razões, e em  
7 particular em favor de técnicas menos invasivas de analgesia e igualmente eficazes e mais  
8 seguras (LESLIE, et al, 2013; KOOIJ et al. 2014; PÖPPING, et al, 2014).

#### 9 10 2.1.2.2.2 TÉCNICAS PERINEURAIS DE ANALGESIA

11  
12 Está bem estabelecido que as técnicas perineurais de analgesia são bastante eficazes e  
13 são superiores aos opioides venosos (RICHMAN, et al, 2006). São bloqueios nervosos  
14 utilizando AL que podem ser realizados em quase todas as áreas do corpo. A limitação de  
15 uma única injeção leva a uma curta duração da analgesia, embora as técnicas com a  
16 implantação de cateteres para permitir as re-injeções já estão sendo utilizadas. Esta pode ser  
17 uma técnica analgésica tão efetiva quando a proporcionada pela técnica peridural, menos  
18 invasiva e com menos efeitos colaterais (FOWLER, et al, 2008; PAUL, et al, 2010). Os  
19 problemas relacionados a esta técnica são principalmente a dificuldade na correta  
20 identificação do nervo, levando a uma taxa de falha média de 20%, assim como incorreto  
21 posicionamento do cateter (RAWAL, 2012; CAPDEVILA, et al, 2002). Embora a utilização  
22 da ultrassonografia melhorou o sucesso desta técnica, ainda não eliminou o problema. Além  
23 disso, os bloqueios periféricos podem estar associados com complicações tais como, lesão de  
24 nervos periféricos, migração do cateter para dentro de um vaso, resultando em intoxicação por  
25 anestésicos locais, surgimento de pneumotórax e injeções inadvertidas no espaço peridural ou  
26 intratecal. Apesar das evidências convincentes sobre a eficácia e viabilidade dos bloqueios  
27 dos nervos periféricos no controle da dor pós-operatória, o seu uso rotineiro ainda permanece  
28 restrito a uma pequena porcentagem de instituições.

#### 29 30 2.1.2.2.3 AS TÉCNICAS INFILTRATIVAS

31  
32 Nos últimos anos várias técnicas infiltrativas, utilizando AL, têm recebido crescente  
33 atenção em vista de serem mais simples e menos invasivas. Até recentemente, as pesquisas e a

1 prática clínica focaram nos bloqueios neuroaxiais e no bloqueio dos nervos periféricos. Estes,  
2 como já salientado, embora altamente eficazes, são reservados principalmente para cirurgias  
3 torácicas maiores e também as abdominais, principalmente por causa alta taxa de falhas  
4 (READY, 1999), do risco de infecções e de hematomas no canal espinhal. Uma técnica de  
5 bloqueio mais simples, mais segura e mais efetiva sempre que possível deve ser empregada  
6 para um procedimento cirúrgico específico (KEHLET; LIU, 2007). Assim, a aplicação direta  
7 de AL no sítio cirúrgico é um método de abordagem lógico para prevenir que a dor e outros  
8 estímulos nocivos atinjam a medula espinhal. Os AL locais também inibem a resposta  
9 inflamatória à lesão e podem, portanto, reduzir o risco de hiperalgesia.

10 A facilidade de utilização e a segurança dos AL tem sido reconhecida por décadas.  
11 Eles representam uma das classes medicamentosas mais importantes no tratamento da dor  
12 pois atuam diretamente no local onde são aplicados, e não apresentam os efeitos adversos dos  
13 opioides. São várias as técnicas de infiltração de AL, como a simples infiltração da ferida  
14 cirúrgica pelo cirurgião, a administração dos AL pré-peritoneal ou intraperitoneal, a  
15 administração no plano do músculo transversal do abdômen, conhecido como TAP bloqueio,  
16 ou também a administração intra-articular. A administração pode ser única ou múltiplas  
17 aplicações, através de cateteres, que podem ser implantados sob visão direta com o auxílio do  
18 anestesiológico. Uma meta-análise concluiu que mesmo uma simples instilação de AL na  
19 cavidade peritoneal pode promover uma analgesia efetiva por cerca de até 6 horas após uma  
20 laparoscopia ginecológica (MARKS;ATA; TULANDI, 2012). Algumas dessas técnicas são  
21 relativamente novas, e outras ainda em evolução, e assim há a necessidade de estudos para  
22 abordar algumas questões ainda não respondidas. É um método que está crescendo, evoluindo  
23 e representa um caminho a seguir (BEAUSSIER, et al. 2007; VENTHAM, et al, 2013;  
24 KAHOKEHR et al, 2014).

25 A técnica é simples e relativamente barata, e também apresenta um bom perfil de  
26 segurança, com poucos efeitos colaterais. Pode ser usada sozinha ou em combinação com  
27 sistemas multimodais de analgesia, dependendo da severidade da dor pós-operatória. A  
28 administração dos AL feita pelo cirurgião no final da cirurgia é uma técnica simples e efetiva  
29 e é utilizada rotineiramente em muitos hospitais (RAWAL; BERGGREN, 1994;  
30 BEAUSSIER; AISSOU, 2009; RAEDER, 2011). Já as infusões realizadas pelos cateteres,  
31 chamadas de infusões sítio-cirúrgico com cateter, nem sempre são colocadas no sítio  
32 cirúrgico. Eles podem ser colocados na região subcutânea, subfascial, pré-peritoneal,  
33 intraperitoneal, subacromial, intraóssea, intra-articular, entre outras (RAWAL, 2012).

1 Uma revisão sistemática de 44 ensaios randomizados e controlados (RCT) mostrou  
2 que a técnica de analgesia utilizando a infusão de AL através dos cateteres promoveram um  
3 alívio efetivo da dor pós-operatória em repouso e também com o movimento, e reduziu o  
4 consumo de opioides e aumentou a satisfação dos pacientes, com alguma evidencia limitada  
5 de redução do tempo de hospitalização. Não foram observados efeitos adversos importantes, e  
6 a taxa de infecção também foi muito baixa (0,7%), e semelhantes aquelas do grupo controle.  
7 A eficácia dessa analgesia abrangeu vários tipos de cirurgias, incluindo abdominais,  
8 cardiotorácicas, ortopédicas e outras (LIU, et al, 2006).

9 Uma meta-análise mais recente de 14 ensaios clínicos randomizados (756 pacientes)  
10 com a utilização do AL ropivacaína com cateteres, os autores evidenciaram uma analgesia  
11 eficaz em uma grande variedade de procedimentos cirúrgicos de grande porte (RAINES,  
12 2014). Do mesmo modo, uma meta-análise da infiltração (com cateter, TAP bloqueio e  
13 intraperitoneal) em comparação com placebo, em cirurgia colo retal concluiu que as técnicas  
14 infiltrativas foram associadas com menores escores de dor, redução da necessidade do uso de  
15 opioides e do tempo de permanência e ausência de complicações (VENTHAM, et al, 2014).

### 16 17 2.1.2.3 ANESTÉSICOS LOCAIS EM ANALGESIA POR INFILTRAÇÃO

18  
19 A escolha do AL para a infiltração deve levar em conta a potência, a sua capacidade  
20 vasoconstrictora, que condiciona a absorção sanguínea e a duração de ação, como também o  
21 potencial de toxicidade sistêmica. A lidocaína que é largamente utilizada pelas equipes  
22 cirúrgicas deve ser reservada para os casos de infiltração complementar, já que o seu rápido  
23 início de ação é desejável. Atualmente os produtos mais utilizados são a bupivacaína, a  
24 ropivacaína e a levobupivacaína, que são AL com duração mais prolongada em comparação  
25 com a lidocaína (BEAUSSIER;AISSOU,2009).

26 Em relação à bupivacaína, a ropivacaína apresenta um interesse por apresentar um  
27 efeito vasodilatador menos marcante, permitindo assim uma persistência mais prolongada do  
28 anestésico no sítio de injeção, e um limiar de toxicidade sistêmica mais elevado (FAULDS,  
29 2000; BEAUSSIER; AISSOU, 2009). O AL pode ser infiltrado em uma única dose  
30 (BEAUSSIER;AISSOU, 2009).Nesse caso, a dose máxima recomendada de ropivacaína é de  
31 225 mg, correspondendo a uma dose em torno de  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  em um adulto de porte médio, e  
32 representa uma boa margem de segurança em relação à toxicidade sistêmica. Após uma  
33 infiltração cirúrgica o pico de concentração plasmática ocorre em um intervalo entre 30 e 60

1 minutos, o que representa uma absorção lenta do anestésico (PETTERSSON, et al, 1998;  
2 MULROY;BURGESS; EMANUELSSON, 1999). Como a reabsorção é mais lenta em  
3 comparação à bupivacaína, devido a um efeito vasodilatador menor, o pico na concentração  
4 plasmática será menor após injeção de ropivacaína em comparação com doses equipotentes de  
5 bupivacaína (ALA-KOKKO, et al, 2002). A levobupivacaína apresenta efeitos vasculares  
6 idênticos à bupivacaína, e um limiar de toxicidade sistêmica intermediário entre o da  
7 ropivacaína e o da bupivacaína (BEAUSSIER;AISSOU, 2009). No Brasil esse anestésico  
8 apresenta uma variante que é a levobupivacaína com excesso enantiomérico, constituída de  
9 75% do isômero levógiro (levobupivacaína) e 25% do isômero dextrogiro  
10 (dextrobupivacaína)(CANGIANI; CANGIANI; PEREIRA, 2007).

11 A relação de equipotência entre os três agentes no que se refere à infiltração ainda não  
12 é conhecida, mas um efeito analgésico mais potente e mais duradouro com a levobupivacaína  
13 em comparação com a ropivacaína foi demonstrado (PAPAGIANNPOULOU, et al, 2003;  
14 KAKAGIA; FOTIADIS; TRIPSIANNIS, 2005). Contudo, vários estudos concluem que a  
15 eficácia entre a levobupivacaína, a bupivacaína e a ropivacaína é similar quando são utilizadas  
16 para infiltração da ferida cirúrgica (ERICHSEN, et al, 1995; BAY-NIELSEN, et al, 1999;  
17 KINGSNORTH; CUMMINGS; BENNETT; 2002).

18 Frequentemente os AL são associados com a adrenalina, em baixas concentrações, que  
19 tem como finalidade reduzir o sangramento e aumentar a duração de ação do anestésico. Com  
20 os AL de longa duração isso parece não ser útil em prolongar o tempo de analgesia. Por outro  
21 lado, mesmo com baixas concentrações de adrenalina pode haver instabilidade  
22 hemodinâmica, principalmente aumento da frequência cardíaca (devido ao efeito no receptor  
23 beta provocado por concentrações baixas) e ao mesmo tempo variações na pressão arterial que  
24 podem ser de redução ou aumento dessa, em função da sua concentração (YANG, et al,  
25 2007). Estes anestésicos também podem ser utilizados em infusão contínua. A concentração  
26 usual de bupivacaína para infusão é de 0,1% a 0,25%, e da ropivacaína de 0,2%. Tipicamente  
27 esta dose não produz efeitos tóxicos a menos que seja liberada dentro do sistema vascular  
28 (BANKS, 2007). O uso da ropivacaína apresenta várias vantagens em relação à bupivacaína.  
29 A ropivacaína produz um bloqueio diferencial com menos bloqueio motor do que efeito  
30 sensorial, o que permite que o paciente participe dos processos de reabilitação pós-operatória  
31 bupivacaína (DADURE, et al, 2005). A ropivacaína causa também menos alterações  
32 cardiovasculares que a bupivacaína e menos toxicidade muscular (ZINK, et al, 2005).

1 Um estudo utilizando infiltração de AL em neurocirurgia comparou a ropivacaína  
2 0,75% e a bupivacaína 0,375% apresentaram resultados semelhantes em relação ao efeito  
3 esperado, mas o tamanho da amostra se mostrou pequeno para se ter resultados conclusivos  
4 (LAW-KOUNE, et al, 2005).

5 A complicação mais temida de uma infiltração continua da ferida cirúrgica é o risco de  
6 infecção da cirurgia, causada pela presença do cateter agindo como um foco de contaminação.  
7 Esta possibilidade ainda permanece como teórica desde que não há dados de estudos  
8 publicados que justifiquem este temor (SCOTT, 2010). Além disso, os AL são bem  
9 documentados como tendo ações bacteriostáticas e bactericidas (SAKURAGI;ISHINO; DAN,  
10 1996). Dos AL, estas ações são mais efetivas para a lidocaína e prilocaína; a bupivacaína  
11 racêmica tem maior eficácia do que a levobupivacaína e a ropivacaína não tem efeito  
12 antimicrobial (AYDIN;EYIGOR; AYDIN, 2001). Em contraste, a bupivacaína mostra  
13 profundo efeito condrotóxico, em modelos intra-articulares experimentais, embora o  
14 significado clínico deste achado ainda não esteja claro (GOMOLL, et al, 2006).

## 15 16 **2.2 CICATRIZAÇÃO CIRÚRGICA**

17  
18 A cicatrização de uma ferida, principalmente a cicatrização da pele tem sido  
19 reconhecida como importante para a saúde desde o início da humanidade. Rolos de papiro do  
20 antigo Egito (3200 – 300 AC) já descreviam os cuidados nas feridas com o uso de compressão  
21 para hemostasia. Também descreveram técnicas de cura por Hipócrates, indicando a  
22 importância da drenagem do pus da ferida ('Ubi pus, ibi evacua'), e também Galeno,  
23 retratando os princípios da cicatrização por primeira e segunda intenção. Grande parte desse  
24 conhecimento, no entanto, perdeu-se ao longo do tempo e foi redescoberto na era moderna  
25 por Brunschwig, von Gersdorff e Paracelsus. No final do século XIX, o desenvolvimento de  
26 anti-sepsia por Lister e Semmelweis, a detecção de microorganismos patógenos por Koch, e  
27 mais notavelmente a descoberta de penicilina por Fleming e das sulfonamidas por Domagk  
28 (ROBSON, STEED, FRANZ., 2001), tiveram um enorme impacto no entendimento da  
29 evolução da ferida cirúrgica. Atualmente as pesquisas destacam uma compreensão mais  
30 profunda da complexa interação entre as células e as diferentes citocinas e fatores de  
31 crescimento, e a biologia molecular da cicatrização das mesmas. Apesar de se passarem mais  
32 de 5000 anos os objetivos dessa terapia não mudaram. O paciente ainda merece uma

1 cicatrização rápida, e não complicada, mas também reivindica uma analgesia adequada após  
2 um procedimento cirúrgico(KEHLET, *et al*, 2006).

3 Uma ferida é uma quebra na integridade da superfície epitelial da pele, a qual pode ser  
4 associada com a perda de estrutura e função dos tecidos subjacentes. A fim de conhecer  
5 plenamente o essencial de um fechamento de uma ferida, é importante primeiro ter um  
6 entendimento básico do processo cicatricial delas(REINKE; SORG, 2012; YOUNG;  
7 MCNAUGHT, 2014; CHILDS; MURTHY, 2017).

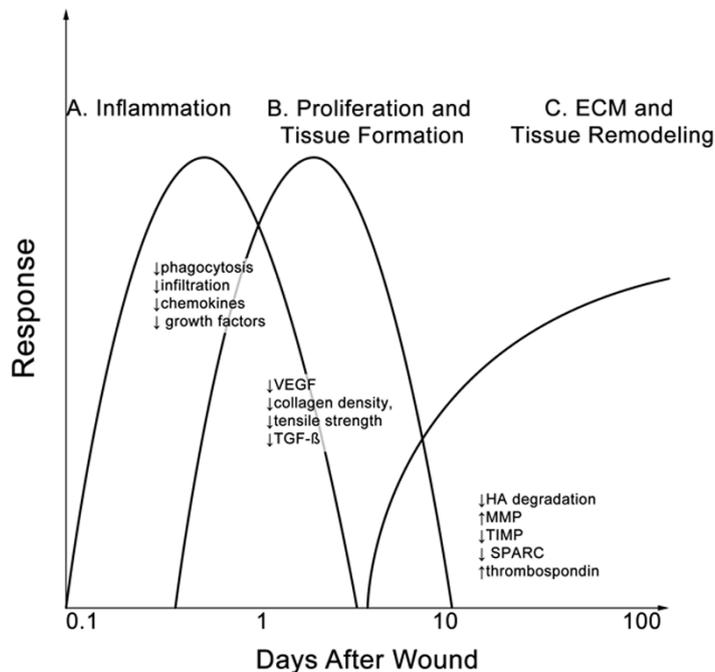
8

### 9 2.2.1 FISIOLOGIA DA CICATRIZAÇÃO DA FERIDA DE PELE EM ADULTOS

10

11 A cicatrização da ferida cirúrgica é um processo dinâmico e altamente regulado por  
12 mecanismos celulares, humorais e moleculares, que começam diretamente após a incisão e  
13 pode durar anos. O processo de cicatrização de uma ferida é frequentemente descrito como  
14 uma orquestra tocando, ou como os atos de um drama (ENOCH; LEAPER, 2005; KRAFTS,  
15 2010), cuja interação de células, fatores de crescimento e citocinas acaba no fechamento da  
16 pele. Dessa forma, esta homeostase cicatricial pode ter alguma etapa alterada pela influência  
17 de vários fatores que podem ter o seu efeito via sistêmica ou pela aplicação local, como da  
18 utilização de AL adicionados ou não a outros fármacos com a finalidade de se promover  
19 melhor analgesia no período de pós-operatório.

20 O processo de cicatrização das ferida cirúrgica é alcançado através de 3 fases  
21 principais que se sobrepõem no tempo e no espaço (EPSTEIN, 1999; ARMITAGE,  
22 LOCKWOOD, 2011; REINKE; SORG, 2012.; BENTOV; REED, 2014; CHILDS,  
23 MURTHY, 2017; VIDMAR, CHINGWARU, CHINGWARU, 2017) que são a fase de  
24 inflamação, proliferação e formação tecidual e fase de remodelamento(Figura 4).



1

2 Figura 4 - Fases da cicatrização cirúrgica e evolução temporal. ECM = matriz extracelular;  
 3 HA = ácido hialurônico; MMP = matriz de metaloproteínas; SPARC =proteína ácida  
 4 secretada e rica em cisteína; TGF-[beta] = fator transformador do crescimento-[beta]; TIMP =  
 5 inibidor tecidual da matriz de metaloproteinases; VEGF = fator do crescimento endotelial  
 6 vascular.

7 Fonte: BENTOV, REED (2014).

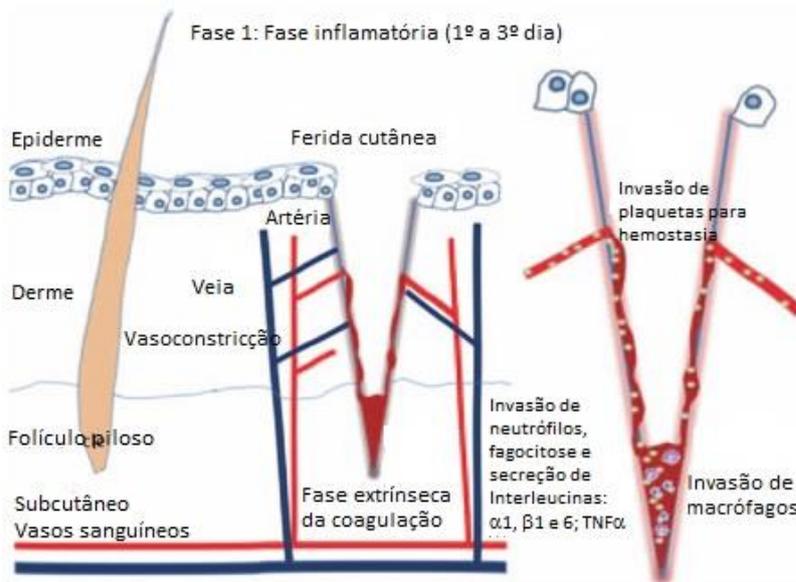
### 8 2.2.1.1 FASE DE INFLAMAÇÃO

9

10 Imediatamente após a lesão da pele, há constrição dos vasos sanguíneos e as plaquetas  
 11 circulantes se aderem ao endotélio vascular para prevenir mais sangramento. Ao se agregarem  
 12 elas liberam seus grânulos para formar o coágulo de fibrina em resposta à exposição de  
 13 colágeno, e através de liberação de ADP promovem uma contínua agregação. Esta é  
 14 acompanhada pela liberação do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e pelo  
 15 fator transformante do crescimento beta (*transforming growth factor beta*) (TGF-b) (KIM;  
 16 GITTES; LONGAKER, 1998; GOLDMAN. 2004).Durante este processo, também são  
 17 liberados vários mediadores e citocinas que ajudam na regulação da proliferação celular, da  
 18 síntese da matriz extracelular e da angiogênese. Como exemplos, os fatores de crescimento,  
 19 fator  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ ) e o factor de crescimento derivado de plaquetas, causam quimiotaxia rápida  
 20 de neutrófilos, monócitos e fibroblastos para a área lesada, os quais estimulam a geração  
 21 adicional de citocinas. Estas incluem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e as  
 22 moléculas pró-inflamatórias, principalmente o factor de necrose tumoral- $\alpha$  e a Interleucina-1 $\beta$

1 (TARNUZZER; SCHULTZ, 1996). Os leucócitos são atraídos e apresionados no tampão de  
2 plaquetas em resposta ao PDGF. Eles servem inicialmente para fagocitar tecidos  
3 desvitalizados e partículas de bactérias, com também criar um ambiente hostil na ferida  
4 através da utilização de espécies reativas de oxigênio. Os neutrófilos também fornecem uma  
5 citocina pró-inflamatória chave, que é a interleucina (IL) -1, que tem um efeito duplo, age  
6 como uma citocina pró-inflamatória e também como um estímulo para a produção de  
7 queratinócitos. O ambiente local também muda, pois inicialmente há uma vasoconstrição  
8 importante secundária à liberação de catecolaminas, e pouco depois ela diminui ocorrendo  
9 uma vasodilatação subsequente devido à liberação de histamina dos mastócitos  
10 circulantes(RAJA; GARCIA, ISSEROFF, 2007; CHILDS, MURTHY, 2017) (Figura 5).

11



12

13

14 Figura 5 - Fase inflamatória da cicatrização após a incisão cutânea: hemostasia e invasão de  
15 células inflamatórias.

16 Fonte: Adaptado pelos autores REINKE, SORG, 2012.

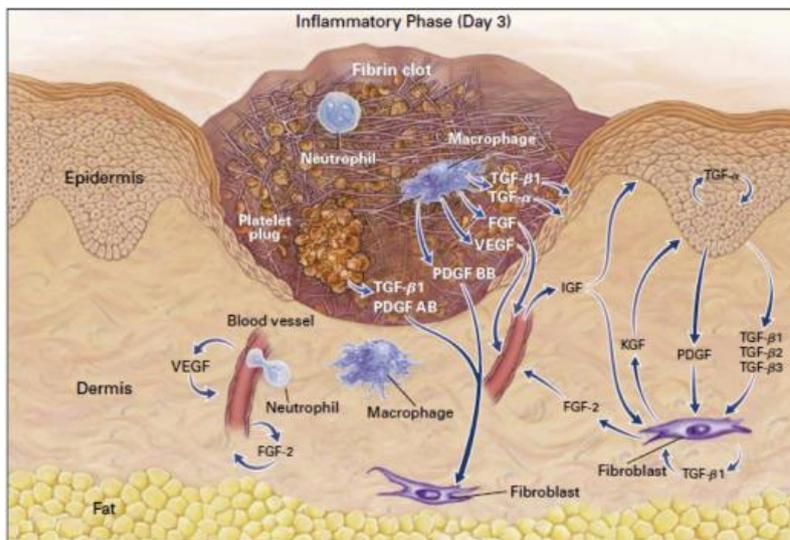
17

18 Com a progressão da fase inflamatória, os macrófagos se tornam o tipo de células dominantes  
19 dentro de 24 a 72 horas. Seu papel na “orquestra” da cicatrização cirúrgica é crítico, como  
20 também nas alterações no processo de cicatrização da ferida (SCHULZ, et al, 2012; LECH;  
21 ANDERS, 2013). É amplamente aceito que os macrófagos desempenham um papel central e  
22 sua resposta é a chave para o estabelecimento da homeostase dentro da ferida e também  
23 redução (*downregulation*) do processo inflamatório para se evitar um estado de inflamação

1 patológica. Os macrófagos liberam mediadores tais como TNF- $\delta$  (*alfa*), Interleucina (IL-1B)  
2 1 BETA, e IL-6, as quais amplificam a resposta inflamatória e estimulam o VEGF e a IL-  
3 8 para uma adequada resposta de reparação. Além disso, eles iniciam uma atividade de  
4 debridamento pela liberação de substâncias com alta atividade microbiana (peptídeos  
5 catiônicos e eicosanóides) e proteinases (elastase, catepsina G, Proteínase 3 e um ativador de  
6 plasminogénio do tipo uroquinase) (CHILDS; MURTHY, 2017) (Figuras 6 e 7).

7 Além desse apoio real no processo de cura da ferida, essas moléculas também mantem  
8 o processo intacto, e algumas delas são capazes de ativar a nova fase da cicatrização (fase  
9 proliferativa). Há evidências de que a quantidade de inflamação determina a extensão da  
10 cicatriz (REINKE, SORG, 2012).

11

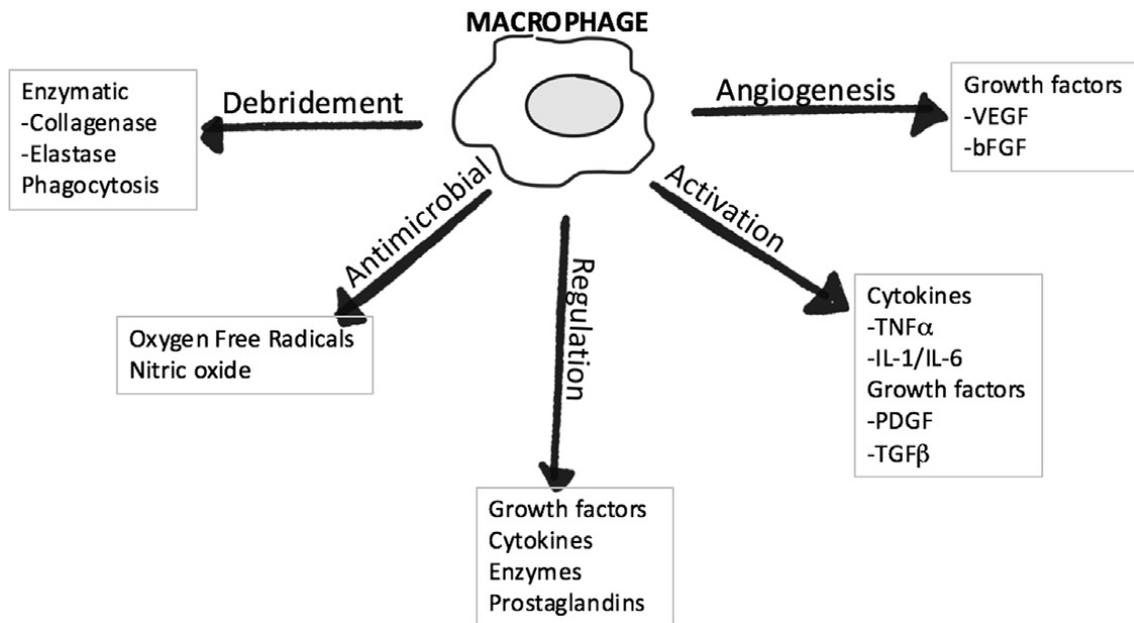


12

13 Figura 6 - Fase inflamatória do processo de cicatrização. Os neutrófilos são as primeiras  
14 células na ferida e se aderem ao coágulo de fibrina. Os mastócitos são atraídos  
15 posteriormente. FGF: fator crescimento dos fibroblastos; KGF: fator de crescimento derivado  
16 dos queratinócitos; VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular.

17 Fonte: CHILDS, MURTHY (2017).

18



1

2

3 Figura 7 –Ações dos macrófagos: debridamento, ação antimicrobiana, regulação da  
 4 cicatrização, ativação celular via citocinas, e angiogênese via fatores do crescimento.

5 Fonte: BROUGHTON, JANIS, ATTINGER (2006).

6

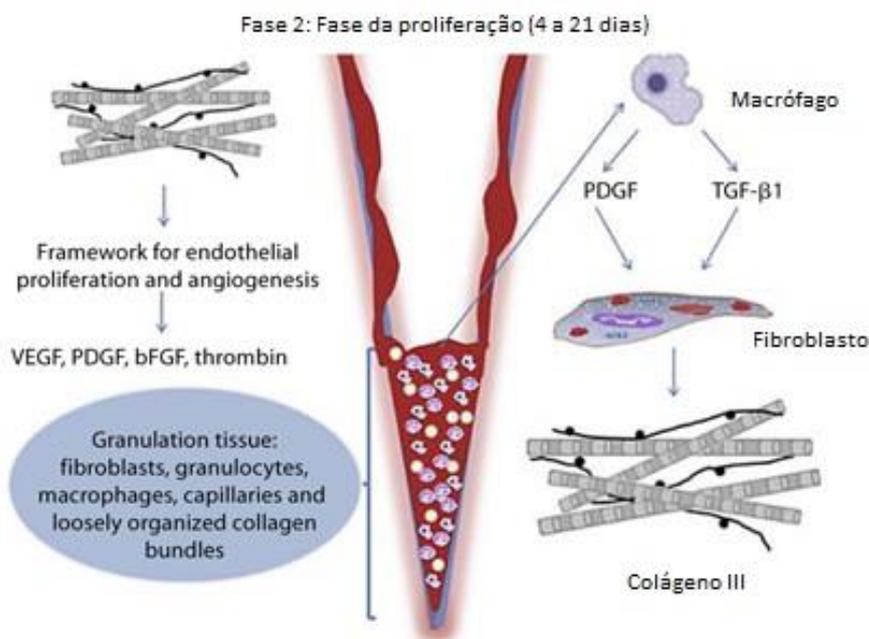
7

### 8 2.2.1.2 FASE DE PROLIFERAÇÃO E REPARAÇÃO TECIDUAL

9

10 Uma vez cessado o estímulo lesivo, a hemostase ter sido alcançada, e a resposta  
 11 inflamatória esteja equilibrada e a ferida livre de de detritos, o estágio proliferativo da cascata  
 12 de cicatrização pode começa a reparar a lesão. Este complexo processo incorpora a  
 13 angiogênese, a formação de tecido de granulação, a deposição de colágeno, a epitelização e a  
 14 retração da ferida que ocorrem simultaneamente(REINKE; SORG, 2012).

15



1

2 Figura 8 - Fase proliferativa, organização do trombo, secreção de fatores do crescimento,  
 3 síntese do colágeno III e começo da angiogênese.

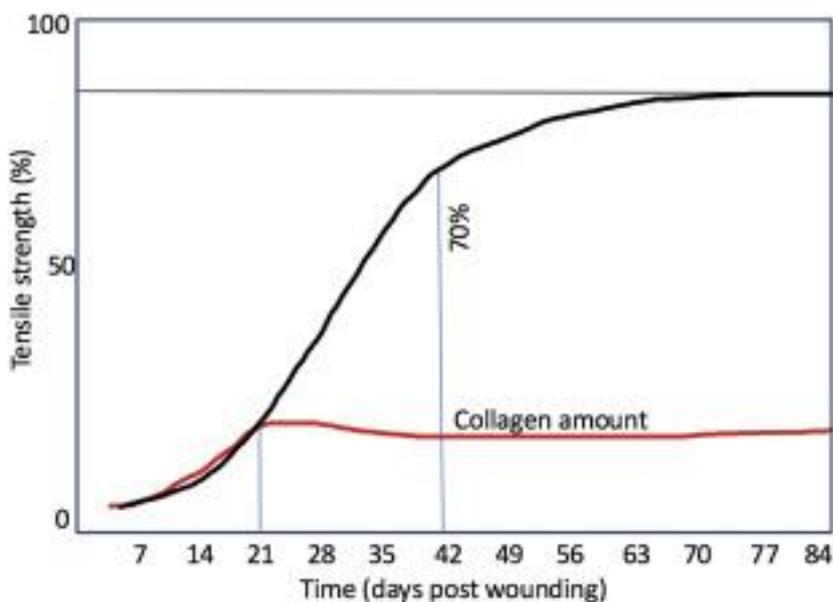
4 Fonte: REINKE, SORG (2012).

5

6 O foco principal do processo cicatricial é cobrir a superfície da ferida. Portanto, ao  
 7 lado da migração de fibroblastos locais, ao longo da rede de fibrina e do início da  
 8 reepitelização a partir dos bordos da ferida, a neovascularização e a angiogênese são ativada  
 9 pelo brotamento de capilares. Sob o controle de citocinas regulatórias como IFN- alfa e TGF-  
 10 beta, a síntese de colágeno, de fibronectina e outras substâncias básicas necessárias para a  
 11 cicatrização pelos fibroblastos, representa a base para a formação da nova matriz de tecido  
 12 conectivo, servindo para o fechamento de espaços e também para a restauração da resistência  
 13 mecânica da ferida. Ela é representada pela angiogênes, formação da matriz extracelular  
 14 (ECM) e epitelização(BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006; REINKE, SORG. 2012).

15 Embora haja uma considerável sobreposição entre as fases da cicatrização (Figura 4), a  
 16 habilidade para a transição entre uma fase para a próxima fase pode determinar se a ferida  
 17 cicatrização apropriadamente.A formação da MEC provavelmente se inicia com a  
 18 degranulação das plaquetas, porque o PDGF é um conhecido produtor de proteoglicans e de  
 19 colágeno. Os fibroblastos locais respondem ao PDGF produzindo colágeno como também  
 20 transformando em miofibroblastos para promover a contração da ferida. Os fibroblastos  
 21 também secretam fator de crescimento derivado dos queratinócitos (KGF), o qual estimula a

1 epitelização a partir dos queratinócitos, e as células endoteliais produzem fator do crescimento  
2 endotelial vascular (VEGF), e fator de crescimento dos fibroblastos de base (bFGF), para  
3 promover crescimento interno dos vasos sanguíneos. Uma característica da fisiologia normal  
4 da cicatrização cirúrgica é a sua habilidade em cessar a produção de colágeno em curso, com  
5 o depósito máximo em aproximadamente 21 dias (CHILDS; MURTHY, 2017) (Figura 9).



9  
10  
11 Figura 9. A acumulação de colágeno aumenta gradualmente até 3 semanas após a lesão. No  
12 entanto, a força de tração da ferida continua a aumentar após 3 semanas, secundária à  
13 reticulação e alinhamento das fibras de colágeno. Esta força atinge 70% às 6 semanas.

14 Fonte: CHILDS, MURTHY, (2017)

15  
16 A reepitelização já inicia várias horas após a lesão (CLARK, 1993). As células  
17 epidérmicas lesadas expõem os receptores de integrina, produzem colagenase e ativam a  
18 plasmina, pela ativação do plasminogênio. Estas alterações permitem que elas se separem das  
19 células vizinhas, e ocorra o movimento das células da derme para as margens da área da  
20 ferida. As células epidérmicas nas margens da ferida começam a se proliferar 1 a 2 dias após a  
21 lesão, produzindo um empilhamento das proteínas da membrana basal das margens para  
22 dentro. Durante este processo, são liberados os mediadores e citocinas (interleucinas e  
23 quimiocinas  $\alpha$  e  $\beta$ ) que regulam a angiogênese e influenciam a microcirculação (GILLITZER;

1 GOEBELER, 2001).Vários dias após a lesão, macrófagos, fibroblastos e vasos sanguíneos  
2 invadem a ferida cirúrgica (MCCLAIN et al., 1996)(Figura 8).

3 Os macrófagos produzem factores de crescimento, tais como TGF- $\beta$ 1 e factor de  
4 crescimento derivado de plaquetas. Os fibroblastos sintetizam uma nova matriz. Inicialmente  
5 produzem uma matriz provisória de fibrina, colagénio III, fibronectina e hialuronato, e mais  
6 tarde, uma matriz estrutural de colágeno I, que substitui a matriz provisória. Os vasos  
7 sanguíneos fornecem oxigênio e nutrientes, que são essenciais para o sustento do tecido de  
8 granulação recém-formado (REINKE; SORG, 2012; YOUNG; MCNAUGHT,  
9 2014;CHILDS; MURTHY, 2017).

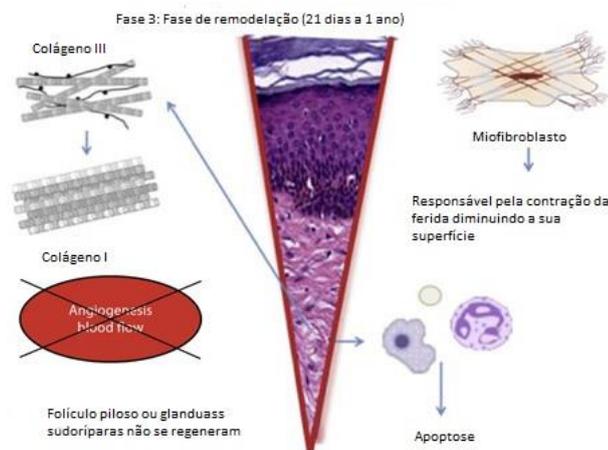
10 A neovascularização/angiogênese restaura o sistema vascular da pele são uma cascata  
11 complexa de processos celulares, humorais e ventos moleculares no leito da ferida para se  
12 reconectar à perfusão nutritiva. Os iniciadores são os fatores de crescimento, como exemplo o  
13 VEGF, PDGF, bFGF e a serina protease trombina. O primeiro passo na formação dos novos  
14 vasos e aligação dos fatores de crescimento aos seus receptores nas células endoteliais  
15 existentes, e assim ativando as cascatas de sinalização intracelular. As células endoteliais  
16 ativadas secretam enzimas proteolíticas as quais dissolvem a lâmina basal. Então, as células  
17 endoteliais são agora capazes de proliferar e migrar para dentro da ferida, em um processo  
18 conhecido como “brotamento”. Os novos “brotos” recém constituídos forma pequenos canais  
19 tubulares que se interligam a outros formando um laço venoso. Em seguida os novos vasos  
20 diferenciam-se em artérias e veias e a posterior estabilização da parede do vaso ocorre via  
21 recrutamento de pericitos e células musculares lisas. Finalmente, o início do fluxo sanguíneo  
22 completa o processo de angiogênese (REINKE, SORG, 2012).

23 A formação do tecido de granulação é o último passo na fase proliferativa é o  
24 desenvolvimento do tecido de granulação agudo. Ao mesmo tempo que a fase de  
25 remodelamento já iniciou. Como um tecido transicional ele substitui a matriz provisória da  
26 ferida formada à base de fibrina e fibronectina e pode produzir uma cicatriz por maturação.  
27 (NAUTA, GURTNER, LONGAKER, 2011). Além disso, é caracterizado por uma alta  
28 densidade de fibroblastos, granulócitos, Macrófagos, capilares e colagénio frouxamente  
29 organizado em feixes (Figura 9). Devido a esta elevada quantidade de compostos celulares, é  
30 chamado de tecido de granulação. Além disso, como a angiogênese ainda não está  
31 completamente terminada, este tecido é altamente vascular. Como resultado, aparece com um  
32 vermelho clássico e pode ser facilmente traumatizado. No entanto, a célula dominante n nesta  
33 fase é o fibroblasto, que cumpre diferentes funções, como a produção de colágeno e de ECM

(ex. fibronectina, glicosaminoglicanos, proteoglicanos e ácido hialurônico). A formação da ECM representa outro passo importante, pois fornece um andaime para a adesão celular e criticamente regula e organiza o crescimento, movimento e diferenciação das células dentro dele (REINKE;SORG, 2012). O fibroblasto é, portanto, o precursor da matriz da ferida provisória na qual a respectiva migração e organização das células ocorre. No final desta fase, o número de fibroblastos em maturação é reduzido pela diferenciação de miofibroblastos e terminada por apoptose consecutiva (REINKE; SORG, 2012; YOUNG; MCNAUGHT, 2014; CHILDS; MURTHY, 2017)

### 2.2.1.3 FASE DE REMODELAMENTO

Esta é a última fase da cicatrização das feridas, e a matriz começa a se remodelar e a ferida sofre contração. Esta fase dura até mais de um ano após a lesão. A formação do tecido de granulação pára através da apoptose do células, e uma ferida madura é, portanto, caracterizada como tanto ser avascular quanto acelular (GREENHALGH, 1998). Durante a maturação da ferida, os componentes da ECM apresentam certas alterações. O colágeno, que foi produzido na fase proliferativa, é agora substituído pelo colágeno I, que é mais forte. Os fibroblastos assumem o fenótipo de miofibroblastos caracterizados por feixes de alfa-músculo liso com filamentos de actina e microfilamentos. A reorganização sincronizada do colágeno ocorre pela síntese e catabolismo (embora com uma velocidade muito mais lenta que nos outros estágios), o que permite a granulação do tecido transformar-se em cicatriz. Além disso, o processo angiogênico diminui, como também o fluxo sanguíneo da ferida, e a atividade metabólica se reduz e finalmente pára (REINKE; SORG, 2012) (Figura 10).



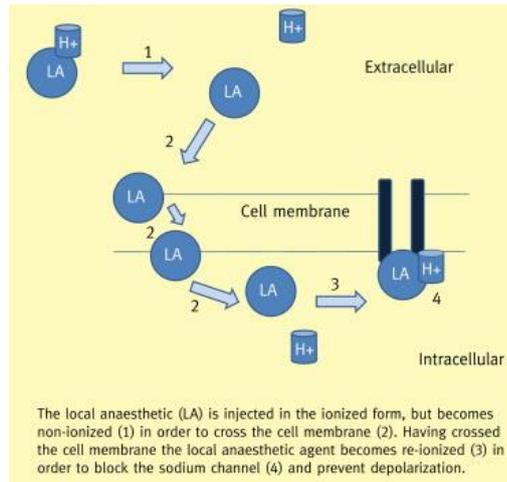
1 Figura 10. Fase de remodelamento. Os processos regenerativos desaparecem e são seguidos  
2 pela reorganização do tecido conjuntivo e da resposta contrátil.

3 Fonte: REINKE, SORG (2012).

### 4 5 **2.3 OS ANESTÉSICOS LOCAIS NA DOR E NA CICATRIZAÇÃO DA FERIDA** 6 **CIRÚRGICA**

7  
8 A infiltração de AL na ferida operatória tem por objetivo atenuar os estímulos  
9 nociceptivos somáticos transmitidos pelas terminações nervosas lesadas pela incisão  
10 operatória, inclusive a atividade das fibras C, com conseqüente redução da sensibilização  
11 periférica e central (ANSALONI, et al, 2007). Além disso, a infusão de fluidos na ferida  
12 operatória pode reduzir a resposta à dor através da diluição ou da dispersão de histamina e  
13 peptídeos vasoativos (POLGLASE, et al, 2007). A infiltração do AL não só promove o  
14 controle da dor mas também afeta a resposta inflamatória e o aumento das catecolaminas, o  
15 quais têm um benefício adicional na melhora da cicatrização da ferida pelo aumento da  
16 perfusão e da oxigenação (XIN; HONG; YONG, 2014).

17 A infiltração local é o método mais simples, que procura criar uma pequena área de  
18 anestesia através da aplicação de uma substância (AL), o que causará uma perda reversível da  
19 capacidade de conduzir impulsos nervosos. Isto pode ser alcançado por infiltração subcutânea  
20 ou aplicação tópica de uma droga anestésica. O mecanismo de ação do AL local é o bloqueio  
21 do potencial de ação dos impulsos nervosos, inibindo o influxo de sódio através de seus  
22 canais (Figura 11). A condução de um impulso nervoso ao longo de uma fibra nervosa é  
23 desencadeada por um estímulo nócico no terminal nervoso sensitivo e ocorre com um influxo  
24 de sódio que causa despolarização da célula nervosa. A repolarização ocorre rapidamente  
25 através da perda de íons potássio da célula e da expulsão ativa de sódio através da bomba  
26 sódio/ potássio. A condução do impulso se propaga ao longo da fibra nervosa à medida que a  
27 alteração na tensão local estimula a abertura do canal de sódio seguinte (BARANIDHARAN;  
28 BRIGGS, 2014).



1

2

3 Figura 11 - Mecanismo de ação de anestésicos locais bloqueando os canais de sódio.

4 Fonte: BARANIDHARAN,BRIGGS (2014).

5

6 O cloridrato de bupivacaína é um AL de longa duração e comercialmente disponível  
 7 em concentrações de 0,5% e 0,75%, associada ou não à epinefrina na concentração de 1:200  
 8 000. O pH da solução sem epinefrina está entre 6,0 e 6,5, e com epinefrina é de 3,5. Devido à  
 9 alta solubilidade lipídica e à ligação às proteínas neuronais, a bupivacaína produz uma  
 10 anestesia local mais prolongada em 2,5 a 3 vezes a duração em comparação com a lidocaína,  
 11 com uma potência relativa aproximada de 4. Isto significa que uma solução de bupivacaína  
 12 0,5% tem uma efetividade no bloqueio da condução do nervo comparado com a solução de  
 13 lidocaína 2%. Esta característica faz com que a bupivacaína seja utilizada para procedimentos  
 14 anestésicos de longa duração como também para garantir uma analgesia mais prolongada  
 15 (GORDON, et al, 2002). Em relação à bupivacaína, a ropivacaína apresenta um interesse por  
 16 apresentar um efeito vasodilatador menos marcante, permitindo assim uma persistência mais  
 17 longa do anestésico no sítio de injeção e uma reabsorção sanguínea mais prolongada, e um  
 18 limiar de toxicidade sistêmica mais elevado (FAULDS, 2000; BEAUSSIER; AISSOU, 2009).  
 19 A dose requerida dos AL depende da extensão da área a ser infiltrada e da duração esperada  
 20 da analgesia (LOVICH-SAPOLA, 2015). Em infiltração única a dose máxima recomendada de  
 21 ropivacaína é de 225 mg, correspondendo a uma dose em torno de 3 mg.kg-1 em um adulto de  
 22 porte médio, e representa uma boa margem de segurança em relação à toxicidade sistêmica.  
 23 Após uma infiltração cirúrgica o pico de concentração plasmática ocorre em um intervalo  
 24 entre 30 e 60 minutos, o que representa uma absorção lenta do anestésico (PETTERSSON, et  
 25 al, 1998; MULROY;BURGESS; EMANUELSSON, 1999). Como a reabsorção é mais lenta

1 em comparação à bupivacaína, devido a um efeito vasodilatador menor, o pico na  
2 concentração plasmática será menor após injeção de ropivacaína em comparação com doses  
3 equipotentes de bupivacaína (ALA-KOKKO, et al, 2012) a levobupivacaína apresenta efeitos  
4 vasculares idênticos à bupivacaína, e um limiar de toxicidade sistêmica intermediário entre o  
5 da ropivacaína e o da bupivacaína (BEAUSSIER;AISSOU, 2009).A relação de equipotência  
6 entre os três agentes no que se refere à infiltração ainda não é conhecida. E um efeito  
7 analgésico mais potente e mais duradouro com a levobupivacaína em comparação com a  
8 ropivacaína foi demonstrado (PAPAGIANNOPOULOU, et al, 2003; KAKAGIA, FOTIADIS,  
9 TRIPSANIS, 2005). Contudo, vários estudos concluem que a eficácia entre a  
10 levobupivacaína, a bupivacaína e a ropivacaína é similar quando utilizadas para infiltração da  
11 ferida cirúrgica (ERICHSEN, et al, 1995; BAY-NIELSEN, et al, 1999;  
12 KINGSNORTH;CUMMINGS; BENNETT, 2012).

13 A associação do AL com adrenalina tem como finalidade reduzir o sangramento e  
14 aumentar a duração de ação do anestésico. Com os AL de longa duração parece não ser útil  
15 em prolongar o tempo de analgesia. Por outro lado, baixas concentrações de adrenalina são  
16 responsáveis por instabilidade hemodinâmica, principalmente aumento da frequência cardíaca  
17 (devido ao efeito beta provocado por concentrações baixas) e ao mesmo tempo variações na  
18 pressão arterial, que podem ser de redução ou aumento dessa, em função da concentração  
19 (YANG, et al, 2007).

20 Os anestésicos mais aceitáveis para infusão contínua incluem a lidocaína, a  
21 bupivacaína e a ropivacaína. Entretanto, a bupivacaína e a ropivacaína são os AL mais  
22 comumente administrados.Em relação à concentração do AL administrado sob a forma de  
23 infiltração em dose única (BEAUSSIER;AISSOU, 2009), um estudo utilizando a infiltração  
24 de AL em neurocirurgia comparou a ropivacaína 0,75% e a bupivacaína 0,375%, e os  
25 resultados foram semelhantes em relação ao efeito esperado, mas o tamanho da amostra se  
26 mostrou pequeno para se ter resultados conclusivos (LAW-KOUNE, et al, 2005).A  
27 concentração usual de bupivacaína para infusão é de 0,1% a 0,25%, e da ropivacaína de 0,2%.  
28 Tipicamente esta dose não produz efeitos tóxicos, a menos que seja liberada dentro do sistema  
29 vascular (BANKS, 2007). O uso da ropivacaína apresenta várias vantagens em relação à  
30 bupivacaína. Ela produz um bloqueio diferencial com menos bloqueio motor do que efeito  
31 sensorial, o que permite que o paciente participe dos processos de reabilitação pós-operatória  
32 (DADURE, et al, 2005). A ropivacaína causa também menos alterações cardiovasculares que  
33 a bupivacaína e menos toxicidade muscular (ZINK, et al, 2005).A complicação mais temida

1 de uma infiltração contínua da ferida cirúrgica é o risco de infecção da cirurgia, causada pela  
2 presença do cateter agindo como um foco de contaminação. Esta possibilidade ainda  
3 permanece como teórica desde que não há dados de estudos publicados que justifiquem este  
4 temor (SCOTT, 2010). Além disso, os AL são bem documentados como tendo ações  
5 bacteriostáticas e bactericidas (SAKURAGI;ISHINO; DAN, 1996). Dos AL estas ações são  
6 mais efetivas para a lidocaína e a prilocaina; a bupivacaína racêmica tem maior eficácia do  
7 que a levobupivacaína e a ropivacaína não tem efeito antimicrobial (AYDIN;EYIGOR;  
8 AYDIN,2001). Em contraste, a bupivacaína mostra profundo efeito condrotóxico, em  
9 modelos intra-articulares experimentais, embora o significado clínico deste achado ainda não  
10 esteja claro (GOMOLL, et al, 2006).

11 Uma analgesia pós-operatória efetiva é um pré-requisito para a melhora nos processo de  
12 recuperação e redução da morbidade. A utilização de técnicas com AL é bem documentada  
13 ser efetiva, embora as técnicas com apenas uma dose tenham valor limitado devido ao seu  
14 curto periodo de analgesia. A administração contínua de AL em vários segmentos do estímulo  
15 nociceptivo tem sido introduzida, com pequenos riscos de complicações e relativo alto  
16 custo(LIU et al, 2006; RAINES et al. 2014).

17 Do ponto de vista teórico, a administração de AL no sítio cirúrgico é a abordagem  
18 mais racional para reduzir a barreira nociceptiva aferente, e desta forma a dor e a resposta ao  
19 estresse com os seus secundários riscos de disfunção orgânica e morbidade. Embora os AL  
20 tenham sido utilizados amplamente por décadas, a sua interação com a função celular é um  
21 foco de estudo mais recente. Tem sido mostrado que os AL impedem a proliferação  
22 celular(MATINSSON, et al, 1993). Relatos de toxicidade celular da lidocaína são  
23 conflitantes(MATINSSON, et al, 1993), embora com alguns estudos que mostrem efeitos na  
24 proliferação celular (HIRATA, et al., 2004) ou na cicatrização das feridas (ERIKSSON;  
25 SINCLAIR, 1996) e outros efeitos não inflamatórios (DRUCKER, et al. 1998; EROGLU, et  
26 al. 2001), como também inflamatório (LAHAV, et al. 2002). Em particular, os efeitos tóxicos  
27 da bupivacaína tem ganhado interesse. Em culturas, proliferação de células de tendões, em um  
28 período de vários dias, foi reduzida de maneira dose-dependente, após uma exposição única à  
29 bupivacaína. A produção de colágeno e de glicosaminoglicans foi menor para todas as  
30 concentrações de bupivacaína em comparação com a solução salina (SCHERB, et al. 2009).  
31 Similarmente, mesmo por breve exposição (15 minutos) de condrócitos à bupivacaína 0,5%,  
32 um efeito citotóxico (CHU, et al., 2006) foi observado e aliado a uma redução significativa da  
33 viabilidade de condrócitos de cartilagem humana. Estes resultados não foram observados com

- 1 a exposição à ropivacaína ou solução salina por um período de 30 minutos(PERE, et al. 1993;
- 2 TAKAHASHI, 1994).

1 **3 OBJETIVOS**

2

3 O objetivo geral foi avaliar as alterações histopatológicas decorrentes da infiltração de  
4 AL (bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína) em cicatrizes cirúrgicas na região dorsal de  
5 ratos.

6

7

8 **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

9

- 10 1. Avaliar a área do infiltrado inflamatório na cicatriz cirúrgica de ratos submetidos à  
11 infiltração local de bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína e comparar os controles  
12 e o grupo SF;
- 13 2. Avaliar a área da cicatriz fibrosa na cicatriz cirúrgica de ratos submetidos à infiltração  
14 local de bupivacaína, levobupivacaína e ropivacaína e comparar com os controles, o  
15 grupo SF e os AL.

#### 1 **4 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE**

2

3           Avaliando a literatura disponível, observamos uma escassez de artigos avaliando as  
4 alterações histológicas decorrentes da infiltração de AL em feridas cirúrgicas. Além disso,  
5 ainda existem controvérsias sobre a interferência da infiltração de AL na cicatrização de  
6 feridas cirúrgicas. Acreditamos que a infiltração por si só não interfira na área do infiltrado  
7 inflamatório e da cicatriz fibrosa.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

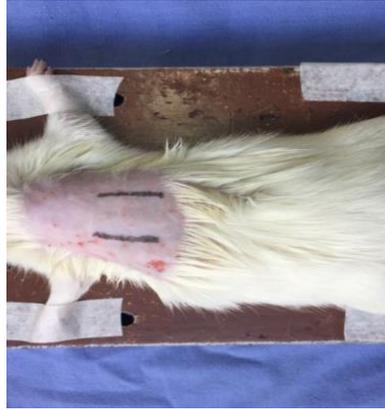
O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) sob o número de protocolo 314 (Anexo A). Todos os animais foram tratados de acordo com as recomendações do Comitê de Cuidados Animais da Instituição.

Quarenta *Rattus norvegicus* (cepa Wistar), 20 machos e 20 fêmeas foram separados em quatro grupos de 10 animais, com o mesmo número de fêmeas e machos em cada grupo. Os animais não apresentaram diferenças quanto ao peso, que variou entre 152 e 378, com média de 264 gramas ( $\pm 0,06$ ).

Justificou-se o uso deste animal como modelo devido à facilidade de reprodução e por apresentarem condições semelhantes de cicatrização ao que acontece na cicatrização tecidual no ser humano. Além disso, o animal é adequado em termos de porte (não é de grande tamanho, requerendo maior espaço e quantidade de alimento; nem é pequeno, dificultando os procedimentos técnicos) e de ciclo de vida curto (em pouco tempo obtém-se uma simulação de alguns meses em humanos) (ABRÃO, et al, 2014).

Os animais procederam do Biotério da Disciplina de Fisiologia e foram alojados na Disciplina de Parasitologia da UFTM. Os ratos foram alojados em gaiolas com temperatura controlada ( $24 \pm 1^\circ\text{C}$ ) e em ciclo de 12 horas de luz - 12 horas de escuro. Foram alimentados com dieta padrão e água *ad libitum* durante 12 horas antes do protocolo experimental.

O procedimento cirúrgico foi realizado na sala de procedimentos da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da UFTM sob anestesia geral, induzida com cloridrato de xylasina 2%, 5 mg/Kg, associada à ketamina, 70 mg/Kg, via intraperitoneal. Após a constatação da anestesia (perda do reflexo da cauda, patas e relaxamento muscular), foi retirada a pelagem na parte dorsal do animal. As áreas das incisões na região dorsal, simétricas em relação à linha média, foram limpas com iodo povidine e secas com gaze esterilizada após 2 minutos. Foram realizadas duas incisões lineares de cerca de 2 cm, atingindo o tecido subcutâneo, sendo a da esquerda infiltrada com doses de 1,8 ml do AL (Figura 12) e a da direita não infiltrada. Outro grupo recebeu aplicação de soro fisiológico (SF) 0,9% na incisão da esquerda e não recebeu nenhuma aplicação na da direita.



1

2 Figura 12. Incisões cirúrgicas simétricas em relação a linha média no dorso  
3 do animal experimental, suturada.

4 Fonte: acervo dos autores, 2016-2017.

5

6



7

8 Figura 13 - Incisão cirúrgica logo após a sutura.

9

Fonte: acervo dos autores, 2016-2017.

10

11

12 Segundo a substância infiltrada na incisão, os grupos foram denominados:

13 - Bupivacaína - infiltração de Bupivacaína 0,25%;

14 - Levobupivacaína - infiltração de Levobupivacaína com excesso enantiomérico 0,25%;

15 - Ropivacaína - infiltração de Ropivacaína 0,25%;

16 - SF - infiltração de SF 0,9%.

17

18 Após dois minutos da infiltração, as incisões foram suturadas com fio de sutura  
19 prolene 4.0. Houve um período de observação de 2 horas. Os animais receberam Tramadol  
20 2mg/Kg, via intramuscular no pós cirúrgico durante 3 dias, a cada 12 horas. A ferida cirúrgica  
foi cuidada uma vez por dia e os animais eutanasiados no final do sétimo dia.

1           Imediatamente após o sacrifício, amostras de tecido das duas incisões com diâmetro  
2 médio de 2 cm<sup>2</sup> foram retiradas, acondicionadas e identificadas em frascos com números e  
3 letras. Após a morte, os animais foram descartados em sacos de lixo infectante e  
4 encaminhados para a coleta de lixo hospitalar para incineração.

5           Os fragmentos foram fixados em formaldeído tamponado a 4% durante cerca de 4  
6 horas. Posteriormente, foram clivados e amostras representativas da cicatriz processadas e  
7 incluídas em parafina para obtenção de cortes histológicos com cerca de 5 micrômetros (µm)  
8 de espessura. Os cortes histológicos foram corados segundo as técnicas de hematoxilina-  
9 eosina (HE) para a avaliação do infiltrado inflamatório e Tricrômio de Masson (TM) para a  
10 avaliação da cicatriz fibrosa. As lâminas foram analisadas por um único observador  
11 previamente treinado, em microscópio de luz comum (OLYMPUS® BX40), que desconhecia  
12 o grupo ao qual cada animal pertencia (cego).

13           Para a análise morfométrica da área do infiltrado inflamatório (HE) e da cicatriz  
14 fibrosa (TM), foi selecionada a área contendo o maior foco de infiltrado inflamatório em torno  
15 da cicatriz cirúrgica (HE) e o foco com o maior diâmetro da cicatriz (TM), respectivamente.  
16 Para o cálculo da área do infiltrado inflamatório e da cicatriz empregou-se o sistema  
17 analisador de imagens semi automático Image J® 1.32j (*National Institutes of Health, USA*),  
18 empregando-se o µm como unidade referencial e o campo de aumento de 100X de  
19 microscópio de luz comum Olympus BX41 (Olympus®, São Paulo, Brasil).

20           Para a análise estatística foi utilizado o programa Biostat®, versão 5.0. Foram  
21 realizadas comparações entre os diferentes grupos aplicando-se o teste ANOVA *oneway* com  
22 pós-teste de Bonferroni e o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Student-Newman-Keuls.  
23 Os resultados foram considerados significativos quando a probabilidade de rejeição da  
24 hipótese de nulidade foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

25

## 6 RESULTADOS

A Tabela 1 aponta os resultados da área do infiltrado inflamatório nos diferentes grupos.

Tabela 1. Área do infiltrado inflamatório em ferida cirúrgica após aplicação de anestésicos locais e soro fisiológico nos diferentes grupos de animais, 2016-2017.

| Grupo de Animais         | Mediana da área( $\mu\text{m}^2$ ) | Área mínima ( $\mu\text{m}^2$ ) | Área máxima ( $\mu\text{m}^2$ ) |
|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Bupivacaína              | 1595646,75*                        | 353178,5                        | 3785935,5                       |
| Controle Bupivacaína     | 1030171,5                          | 181919                          | 2865686,5                       |
| Levobupivacaína          | 975600 **                          | 661763                          | 1829388                         |
| Controle Levobupivacaína | 762221,8                           | 97105                           | 971325                          |
| Ropivacaína              | 1278801,3 *                        | 379043,5                        | 4122721,5                       |
| Controle Ropivacaína     | 340497                             | 340497                          | 565769                          |
| SF0,9%                   | 1440765,3 ***                      | 832288                          | 1959811                         |
| Controle SF0,9%          | 749901,3                           | 74383                           | 1054869                         |

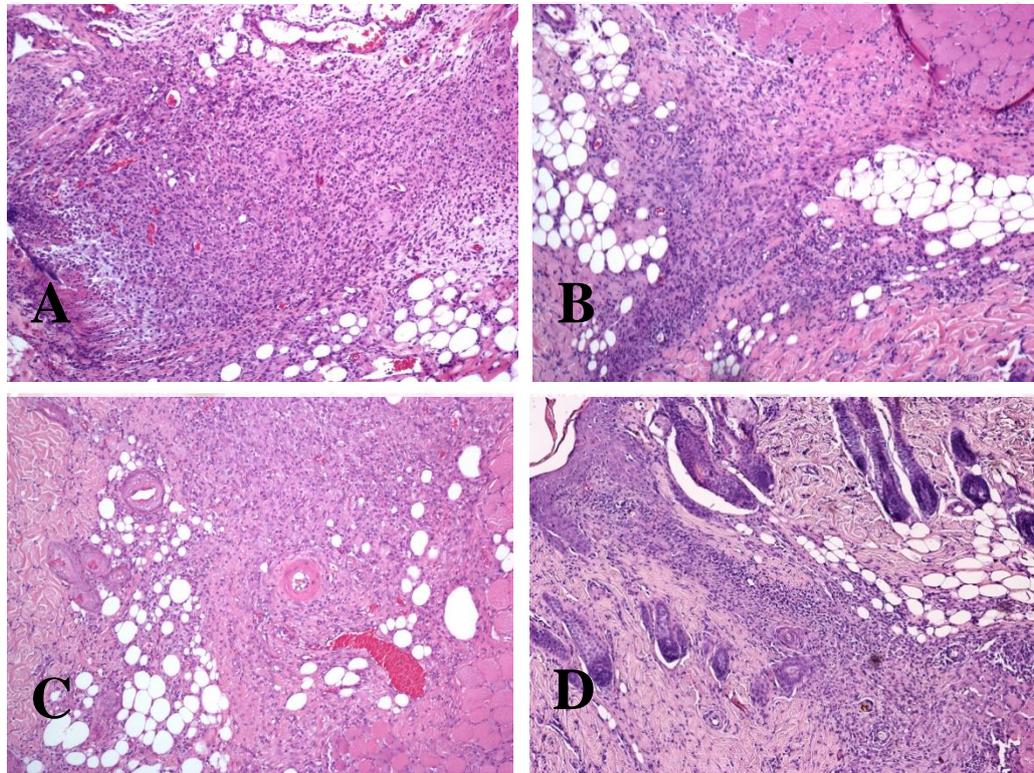
\*  $p < 0,05$  Bupivacaína x controle;  $p < 0,05$  Ropivacaína x controle; Bupivacaína x Ropivacaína; \*\*  $p < 0,05$  Levobupivacaína x controle;  $p < 0,05$ ; Bupivacaína x Levobupivacaína; \*\*\*  $p < 0,05$  SF x Controle SF; ANOVA *oneway*

Avaliando morfológicamente o infiltrado inflamatório, este era predominantemente mononuclear, permeado por ocasionais polimorfonucleares, predominantemente neutrófilos.

Quando comparados com o controle, a área do infiltrado inflamatório foi significativamente maior no Bupivacaína, Ropivacaína e Levobupivacaína. Quando comparados os grupos entre si, o Bupivacaína apresentou infiltrado inflamatório significativamente maior que o Levobupivacaína e o Ropivacaína. Além disso, o grupo SF 0,9% apresentou área de infiltrado significativamente maior que seu controle. Entretanto, quando comparados com o grupo SF 0,9%, não observada diferença com nenhum dos AL testados.

1  
2  
3

A Figura 14 ilustra a área do infiltrado inflamatório em um dos animais.



4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

Figura 14. A - Infiltrado inflamatório – grupo Bupivacaína, maior área, HE, 100X; B - Infiltrado inflamatório – grupo SF 0,9%, segunda maior área, HE, 100X; C - Infiltrado inflamatório – Ropivacaína, terceira maior área, HE, 100X; D - Infiltrado inflamatório – Levobupivacaína, menor área, HE, 100X

A Tabela 2 mostra os dados da avaliação da área da cicatriz fibrosa.

1 Tabela 2. Área da cicatriz fibrosa em ferida cirúrgica após aplicação de anestésicos locais e  
 2 soro fisiológico nos diferentes grupos de animais, 2016-2017.

| Grupo de Animais         | Mediana da<br>área( $\mu\text{m}^2$ ) | Área mínima<br>( $\mu\text{m}^2$ ) | Área máxima<br>( $\mu\text{m}^2$ ) |
|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Bupivacaína              | 449402                                | 146280                             | 2016103,5                          |
| Controle Bupivacaína     | 605389,5                              | 47813,5                            | 1251420,5                          |
| Levobupivacaína          | 818835,5*                             | 346804                             | 4741842                            |
| Controle Levobupivacaína | 450434,0                              | 116934                             | 779886                             |
| Ropivacaína              | 885409**                              | 295817                             | 2599696                            |
| Controle Ropivacaína     | 321682                                | 207731                             | 725589                             |
| SF0,9%                   | 530607,8***                           | 235281,5                           | 1997949                            |
| Controle SF0,9%          | 501198,5                              | 140366                             | 1089956                            |

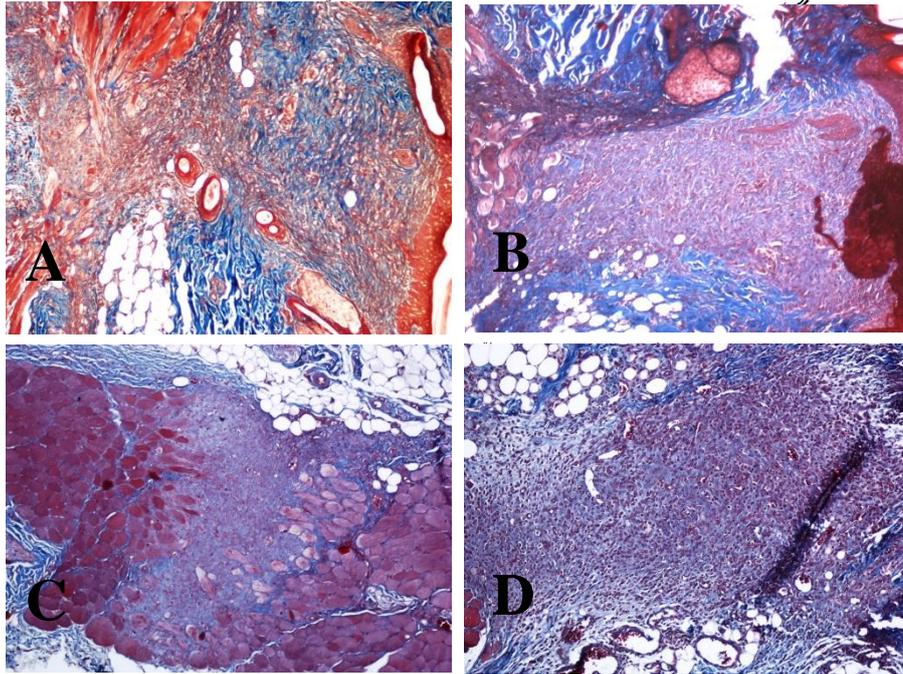
3 \*  $p < 0,05$  Levobupivacaína x controle; \*\*  $p < 0,05$  Ropivacaínax controle;  $p = 0,00$  SF 0,9% x  
 4 Controle SF 0,9%; Kruskal-Wallis.

5

6

7 Avaliando-se a área da cicatriz fibrosa, observada diferença significativa entre os  
 8 grupos Levobupivacaína e Ropivacaína e seus controles, sendo a área da cicatriz fibrosa  
 9 maior quando aplicados estes dois anestésicos. A área da cicatriz foi maior no grupo SF 0,9%  
 10 que em seu controle. Entretanto, quando comparados com o grupo SF 0,9%, não houve  
 11 diferença com nenhum dos AL. A Figura 15 mostra a cicatriz fibrosa em um dos animais  
 12 experimentais.

13



1

2

3

4

5

Figura 15. A - Cicatriz fibrosa – Ropivacaína, maior área, TM, 100X; B - Cicatriz fibrosa – Levobupivacaína, segunda maior área, TM, 100X; C - Cicatriz fibrosa – SF 0,9 %, terceira maior área, TM, 100X; D - Cicatriz fibrosa – Bupivacaína, menor área, TM, 100X

## 1 7 DISCUSSÃO

2  
3 Uma analgesia pós-operatória efetiva é um pré-requisito para melhorar a recuperação e  
4 reduzir a morbidade cirúrgica. A infiltração de AL na pele e tecido subcutâneo é muito  
5 utilizada com finalidade analgésica após cirurgias para correção de hérnias inguinais,  
6 histerectomias, mastectomias e cesarianas entre outras (SAKELLARIS, et al, 2004;  
7 BAMIGBOYE, JUSTUS, 2008; RIOS, et al., 2008; MOUNIR, et al,2010). Os AL mais  
8 utilizados são os de longa duração, como a Bupivacaína, a Ropivacaína e, no Brasil, a  
9 Levobupivacaína com excesso enantiomérico, que corresponde ao isômero levógiro da  
10 Bupivacaína na proporção de 75% para 25% do isômero dextrógiro. Do ponto de vista  
11 teórico, a infiltração desses anestésicos representa o método mais racional de analgesia, pois  
12 produzem o bloqueio da aferência nociceptiva e assim da dor e do estresse secundário  
13 (SAKELLARIS, et al., 2004).

14 Ainda existem controvérsias sobre a interferência da aplicação de AL na cicatrização  
15 de feridas operatórias. Diversos modelos experimentais testaram os efeitos da injeção ou  
16 aplicação tópica de AL utilizando o tempo de cicatrização, medidas de resistência à tração e a  
17 área de processo inflamatório (HANCI, et al., 2012). Estes estudos utilizaram em sua maioria  
18 roedores, cuja pele cicatriza-se rapidamente, sendo menos susceptível a agentes inibitórios e a  
19 fatores sistêmicos que podem limitar a cicatrização (BROWER, JOHNSON, 2003).

20 A cicatrização da ferida cirúrgica é um processo em que o tecido no local da lesão é  
21 substituído por tecido conjuntivo vascularizado. O primeiro passo da cicatrização é a  
22 instalação de uma reação inflamatória que irá reabsorver o sangue extravasado e os produtos  
23 da degradação tecidual. Posteriormente, há proliferação de capilares e fibroblastos que  
24 formarão o tecido conjuntivo cicatricial. O volume final da cicatriz depende de estímulos que  
25 regulam a atividade das células que produzem a matriz extracelular e do equilíbrio entre a  
26 síntese e a degradação desta matriz (PEREIRA, 2016). Há evidências de que a intensidade e o  
27 tipo do infiltrado inflamatório determina a extensão da formação da cicatriz (WERNER,  
28 GROSE, 2003). No presente estudo, a avaliação foi realizada após sete dias da realização da  
29 incisão. Neste momento, a cicatrização encontra-se provavelmente no estágio de  
30 granulação/proliferação, que se caracteriza pela migração de fibroblastos e produção de  
31 colágeno em ratos (VIDMAR, CHINGWARU, CHINGWARU, 2017). Mesmo nesta fase,  
32 observamos importante infiltrado inflamatório em torno da cicatriz em todos os grupos. A  
33 área do infiltrado inflamatório em torno da cicatriz cirúrgica mostrou-se significativamente

1 maior nos grupos com infiltração de Bupivacaína, Ropivacaína e Levobupivacaína e no grupo  
2 com infiltração de SF 0,9% que nos controles. Além disso, quando comparados os grupos  
3 entre si, houve diferença entre a Bupivacaína, a Levobupivacaína e a Ropivacaína, sendo esta  
4 significativamente maior no grupo que recebeu injeção de Bupivacaína. Por outro lado, não  
5 houve diferença entre os grupos com aplicação de AL e o SF 0,9%. Entre as áreas do  
6 infiltrado inflamatório associadas a aplicação de AL, a menor delas foi a que recebeu  
7 Levobupivacaína. Entretanto, a Levobupivacaína, apesar de associar-se a menor infiltrado  
8 inflamatório que os outros AL, associou-se com maior área de cicatriz fibrosa entre os AL.  
9 Esta observação contraria a ideia que a intensidade do infiltrado inflamatório determina a  
10 extensão da formação da cicatriz (WERNER, GROSE, 2003). Talvez o tipo de infiltrado  
11 inflamatório e não sua intensidade associe-se com maior ou menor área de cicatriz fibrosa, o  
12 que não foi avaliado no presente estudo. A presença do infiltrado inflamatório interfere  
13 diretamente na cicatrização, entretanto, diferentes tipos de células inflamatórias podem estar  
14 presentes e cada uma delas podendo estimular ou não a produção de matriz extracelular  
15 (PEREIRA, 2016). Outra possibilidade seria que o volume aplicado ou o trauma da aplicação  
16 interfira no infiltrado inflamatório e na cicatriz fibrosa e não o AL propriamente dito, visto  
17 que não houve diferença entre estes e o grupo que recebeu SF, solução aparentemente inerte.

18 A aplicação de AL de longa duração no local da incisão para analgesia pós-operatória  
19 tem sido associada à redução das alterações induzidas pelas citocinas e minimizam a  
20 hiperalgesia (GORDON et al., 2002). Embora alguns estudos sugiram que estas drogas  
21 tenham também propriedades anti-inflamatórias (CASSUTO, SINCLAIR, BONDEROVIC,  
22 2006), nossos resultados sugerem que a Bupivacaína e Ropivacaína, particularmente a  
23 primeira, associam-se a maior infiltrado inflamatório. Além disso, a Bupivacaína associou-se  
24 à área de infiltrado significativamente maior que seu isômero levogiro, a Levobupivacaína.

25 Estudo utilizando ratos para avaliar o processo inflamatório e cicatricial da ferida após  
26 infiltração de AL de longa duração, avaliando a histologia e resistência à tração no terceiro e  
27 décimo quarto dia, observou que no terceiro dia houve um aumento significativo de  
28 macrófagos no grupo que utilizou a Bupivacaína. Observou ainda que a concentração de  
29 colágeno foi aumentada nos animais infiltrados com Bupivacaína em comparação a  
30 Ropivacaína e o SF. No décimo quarto dia, não houve diferença na resposta inflamatória,  
31 presença de colágeno e resistência à tração da cicatriz. Os autores concluíram que as  
32 alterações provocadas pela infiltração de AL não se estendem além do terceiro dia e desta

1 forma não prejudicam o processo cicatricial das feridas em ratos (ABRÃO et al., 2014).  
2 Nossos resultados contrariam esta impressão.

3 Outro estudo sobre os efeitos da infiltração de AL no oitavo dia da cicatrização de  
4 feridas cirúrgicas em ratos demonstrou que tanto a Bupivacaína quanto a Lidocaína reduziram  
5 a produção de colágeno e a resistência à ruptura da cicatriz e causaram edema, vascularização  
6 e inflamação significantes quando comparadas com os controles (HANCI, et al,2012). De  
7 modo semelhante, observamos que a Bupivacaína associou-se a maior área de infiltrado  
8 inflamatório no presente estudo. Quando à cicatriz fibrosa, não apresentou diferença em  
9 relação ao seu controle e ao grupo SF, parecendo não interferir nesta. Por outro lado, seu  
10 isômero levogiro, a Levobupivacaína, e a Ropivacaína associaram-se a maior área de cicatriz  
11 fibrosa.

12 Waite e colaboradores (2010) avaliaram o efeito da Lidocaína e da Bupivacaína na  
13 cicatrização de feridas em ratos e sugeriram que, apesar destes anestésicos terem influenciado  
14 a inflamação local e fatores proteolíticos, não se observou efeito sobre a cicatrização. Estes  
15 achados concordam parcialmente com os presentes, onde a Bupivacaína associou-se a maior  
16 área de infiltrado inflamatório e apresentou a menor área de cicatriz fibrosa entre os AL  
17 testados, sem diferença com seu controle. Além disso, os AL não apresentaram diferença  
18 quando comparados com o SF.

19 Estudo em coelhos com infiltração de Lidocaína e Bupivacaína não encontrou  
20 nenhuma diferença histopatológica quando estes AL foram comparados com solução salina e  
21 sugeriu que estes AL não tem efeito sobre a cicatrização (VASSEUR et al., 1984).

22 Os AL agem inibindo diretamente as fibras nociceptivas da pele. Estas fibras,  
23 juntamente com os melanócitos, neuropeptídios e interleucinas, são parte do sistema  
24 neuroendócrino cutâneo que tem como uma de suas funções modular a cicatrização cirúrgica,  
25 especialmente a inflamação. Os AL bloqueiam temporariamente os impulsos neurais, inibindo  
26 a resposta neuroendócrina aos estímulos de cicatrização da ferida e sinalizações relacionadas,  
27 interferindo negativamente na cicatrização. Um dos neuropeptídeos que tem importante papel  
28 no sistema neuroendócrino é a substância P, que sinaliza para a degranulação dos mastócitos e  
29 liberação de proteínas inflamatórias no sitio cirúrgico. Estas células agem na cicatrização das  
30 feridas pela promoção da resposta inflamatória, angiogênese e reabsorção de matriz  
31 extracelular. Além disso, atuam na regulação de fatores de crescimento e interleucinas,  
32 essenciais para a inflamação e para a fase proliferativa da cicatrização das feridas (ROBSON,  
33 2001; MYLLYHARJU, KIVIRIKKO, 2001).

1           Entre as várias proteínas de cicatrização de feridas, o colágeno correlaciona-se mais  
2 estreitamente com a força do tecido cicatricial. A quantidade de colágeno no local da cicatriz  
3 depende do processo cicatricial e este pode sofrer interferência dos AL pela inibição na fase  
4 inflamatória neurogênica (STEINHOFF et al., 2003).

5           Observamos que a infiltração de SF 0,9 % associou-se significativamente a maior área  
6 de infiltrado inflamatório e de cicatriz fibrosa que seu controle sem infiltração. Questionamos  
7 se, além da ação do AL ou do SF 0,9% no local da cicatriz, o efeito mecânico (distensão)  
8 causado pela infiltração interfira na cicatrização (PEREIRA, 2016).

9           A infiltração local de Bupivacaína e de Ropivacaína associaram-se a maior área de  
10 infiltrado inflamatório. Comprando-se a Bupivacaína com seu isômero, a Levobupivacaína, a  
11 primeira associou-se a maior área do infiltrado. Quando à cicatriz fibrosa, a Levobupivacaína  
12 e a Ropivacaína associaram-se a maior área de cicatriz fibrosa. Talvez esta modificação na  
13 molécula da Bupivacaína possa ser a responsável pela menor inflamação e maior cicatriz  
14 fibrosa observada na ferida infiltrada por Levobupivacaína.

15           A Ropivacaína e a Levobupivacaína apresentam menor cardiotoxicidade e  
16 neurotoxicidade que a Bupivacaína. Entretanto, o efeito anestésico parece ser semelhante  
17 (GARCIA et al., 2001). Cardio e neurotoxicidade são descritas na aplicação em feridas  
18 cirúrgicas principalmente quando há injeção intravascular acidental do AL (VEERING,  
19 2003).

20           Os resultados do presente estudo indicam os AL de longa duração induzem maiores  
21 áreas de inflamação e de cicatriz que as observadas em animais sem infiltração alguma.  
22 Entretanto, quando comparados com o SF, solução teoricamente inerte, não apresentaram  
23 diferença, sugerindo que o volume aplicado ou o trauma da infiltração sejam os responsáveis  
24 pela maior área e não o AL propriamente dito. Entre os AL avaliados, a Bupivacaína  
25 associou-se com menor área de cicatriz fibrosa, sem diferença com seu controle, sugerindo ser  
26 este o AL de longa duração que menos interfere no resultado final da cicatriz. Estudos  
27 complementares, inclusive em humanos, são necessários para melhor compreensão dos  
28 mecanismos associados, particularmente avaliando-se a área do infiltrado inflamatório e a  
29 fibrose em diferentes etapas (dias) da cicatrização, o tipo de infiltrado inflamatório e o volume  
30 aplicado.

1 **8 CONCLUSÃO**

2

3 **8.1 CONCLUSÃO GERAL**

4

5 A infiltração local de AL associou-se a maior área de infiltrado inflamatório,  
6 principalmente a Bupivacaína. A Levobupivacaína, apesar de associar-se a menor infiltrado,  
7 se associou a maior área de cicatriz fibrosa. Como não houve diferença entre os anestésicos e  
8 o soro fisiológico, provavelmente o volume aplicado ou o trauma seja a causa das maiores  
9 áreas de infiltrado e cicatriz observadas e não o anestésico propriamente dito.

10

11 **8.2 CONCLUSÕES ESPECÍFICAS**

12

13 8.2.1 Quando comparados com o controle, a área do infiltrado inflamatório foi  
14 significativamente maior no Bupivacaína, Ropivacaína e Levobupivacaína. Quando  
15 comparados os grupos entre si, o Bupivacaína apresentou infiltrado inflamatório  
16 significativamente maior que o Levobupivacaína e o Ropivacaína. Além disso, o grupo SF  
17 0,9% apresentou área de infiltrado significativamente maior que seu controle. Não houve  
18 diferença quando comparados os grupos dos AL com o SF.

19

20 8.2.2 Avaliando-se a área da cicatriz fibrosa, observada diferença significativa entre os grupos  
21 Levobupivacaína e Ropivacaína e seus controles, sendo a área da cicatriz fibrosa maior  
22 quando aplicados estes dois anestésicos. A área da cicatriz foi maior no grupo SF 0,9% que  
23 em seu controle. Não houve diferença quando comparados os grupos dos AL com o SF.

## 1 REFERÊNCIAS

2  
3 ABRÃO, J., et al. Effect of local anaesthetic infiltration with bupivacaine and ropivacaine on  
4 wound healing: a placebo-controlled study. **Int Wound J**, v.11, n.4, p.379-385, 2014.

5  
6  
7 ALA-KOKKO, T. I. et al. Pharmacokinetics of 0.75% ropivacaine and 0.5% bupivacaine after  
8 ilioinguinal–iliohypogastric nerve block in children. **Br J Anaesth**, v. 89, n. 3, p. 438-441,  
9 2002.

10  
11  
12 ANGOOD, P.B., GINGALEWSKI, C.A., ANDERSEN. D.K. Surgical complications. In:  
13 TOWNSEND CM Jr, ed. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern  
14 Surgical Practice, 16th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2001, p.198-225.

15  
16  
17 ANSALONI L., et al. The analgesic efficacy of continuous elastomeric pump ropivacaine  
18 wound instillation after appendectomy. **J ClinAnesth**, v. 19, p.256-263, 2007.

19  
20  
21 APFELBAUM, J. L. et al. Postoperative pain experience: results from a national survey  
22 suggest postoperative pain continues to be undermanaged. **AnesthAnalg**, v. 97, n. 2, p. 534-  
23 540, 2003.

24  
25  
26 ARMITAGE, J.; LOCKWOOD, S. Skin incisions and wound closure. **Surgery** v. 29, n.10,  
27 p.496-501, 2011.

28  
29  
30 ASCIONEA, F., CASERTA, S., GUIDO, S. The wound healing assay revisited: A transport  
31 phenomena approach. **Chem. Eng. Sci**, v.160, p.200–209, 2017.

32  
33  
34 AYDIN, O. N.; EYIGOR, M.; AYDIN, N. Antimicrobial activity of ropivacaine and other  
35 local anaesthetics. **Eur J Anaesthesiol**, v. 18, n. 10, p. 687-694, 2001.

36  
37  
38 BAMIGBOYE, A. A.; JUSTUS, H. G. Ropivacaine abdominal wound infiltration and  
39 peritoneal spraying at cesarean delivery for preemptive analgesia. **Int J GynaecolObstet**, v.  
40 102, p.160-164, 2008.

41  
42  
43 BANKS, A. Innovations in postoperative pain management: continuous infusion of local  
44 anesthetics. **AORN journal**, v. 85, n. 5, p. 904-918, 2007.

45  
46  
47 BANZ, V. M.; JAKOB, S. M.; INDERBITZIN, D. Improving outcome after major surgery:  
48 pathophysiological considerations. **AnesthAnalg**, v. 112, n. 5, p. 1147-1155, 2011.

- 1 BARANIDHARAN, G.; BRIGGS, M. Local and regional anaesthetic techniques in wound  
2 management. **Surgery**, v.32, n.9, p.447-461, 2014.  
3  
4  
5 BAY-NIELSEN, M. et al. Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anaesthesia in  
6 inguinal herniorrhaphy. **Br J Anaesth**, v. 82, n. 2, p. 280-282, 1999.  
7  
8  
9 BEAUSSIER, M.; AISSOU, M. Single-shot wound infiltration for postoperative analgesia.  
10 Neurosurgery, ENT, thoracic abdominal and perineal surgery. **Ann Fr Anesth Reanim**, v.28,  
11 n.3, p.e163-73, 2009.  
12  
13  
14 BEAUSSIER, M, et al. Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective  
15 analgesia and accelerated recovery after colorectal surgery. A randomized, double-blind,  
16 placebocontrolled study. **Anesthesiology**, v.107, p.461-468, 2007.  
17  
18  
19 BENTOV, I.; REED, M. I. Anesthesia, Microcirculation, and Wound Repair in Aging.  
20 **Anesthesiology**, v.120, n.3, p.760-772, 2014.  
21  
22  
23 BRENNAN, T. J.; ZAHN, P. K.; POGATZKI-ZAHN, E. M. Mechanisms of incisional pain.  
24 **Anesthesiology clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 1-20, 2005.  
25  
26  
27 BRENNAN, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. **PAIN**, v.152, n.3, p.S33-S40, 2011.  
28  
29  
30 BROUGHTON, G.; JANIS, J.; ATTINGER, C. Wound healing: an overview.  
31 **Plast Reconstr Surg**, v.117, p.1e-S-32e-S, 2006.  
32  
33  
34 BROWER, M. C.; JOHNSON, M. E. Adverse effects of local anesthetic infiltration on wound  
35 healing. **Reg Anesth Pain Med**, v.28, n.3 (May-June), p.233-240, 2003.  
36  
37  
38 CANGIANI L. H.; CANGIANI, L. M.; PEREIRA A. M. S. A. Bupivacaína com Excesso  
39 Enantiomérico (S75-R25) a 0,5%, Bupivacaína Racêmica a 0,5% e Lidocaína a 2% no  
40 Bloqueio do Nervo Facial pela Técnica de O'Brien: Estudo Comparativo.  
41 **Rev Bras Anesthesiol**, v.57, n.2, p.136-146, 2007.  
42  
43  
44 CAPDEVILA, X. et al. Continuous three-in-one block for postoperative pain after lower limb  
45 orthopedic surgery: where do the catheters go? **Anesth Analg**, v. 94, n. 4, p. 1001-1006, 2002.  
46  
47  
48 CASSUTO, J.; SINCLAIR, R.; BONDEROVIC, M. Anti-inflammatory properties of local  
49 anesthetics and their present and potential clinical implications. **Acta Anaesthesiol Scand**,  
50 v.50, p.265-82, 2006.

1 CHALFIN, D. B. et al. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency  
2 department to the intensive care unit. **CriticalCare Medicine**, v. 35, n. 6, p. 1477-1483, 2007.  
3  
4  
5 CHAPMAN, J. L. R, LALKHEN, A. G Modelo fisiológico da experiência dolorosa:  
6 Postoperative analgesia. **Anaesthesia e Intensive Care**, v.17, n.3, p.144-50, 2016.  
7  
8  
9 CHILDS, D. R.; MURTHY, A. S. Overview of Wound Healing and Management. **SurgClin**  
10 **N Am**, v.97, n.1, p.189–207, 2017.  
11  
12  
13 CHU, C. R., et al. In vitro exposure of 0.5% bupivacaine is cytotoxic to bovine articular  
14 chondrocytes. **Arthroscopy**, v.22, p.693-699, 2006.  
15  
16  
17 CLARK, R. A. Basics of cutaneous wound repair. **J DermatolSurgOncol**, v.19, p.693-706,  
18 1993.  
19  
20  
21 CRILE, G. W. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association  
22 (shockless operation). **The Lancet**, v. 182, n. 4688, p. 7-16, 1913.  
23  
24  
25 DADURE, C. et al. Continuous peripheral nerve blocks at home for treatment of recurrent  
26 complex regional pain syndrome I in children. **J Am SocAnesthesiol**, v. 102, n. 2, p. 387-  
27 391, 2005.  
28  
29  
30 DAHL, J. B.; MOINICHE, S.; KEHLET, H. Wound infiltration with local anaesthetics for  
31 postoperative pain relief [review]. **ActaAnaesthesiolScand**, v.38, p.7-14, 1994.  
32  
33  
34 DAHL, V., RAEDER, J. C. Non-opioid postoperative analgesia. **ActaAnaesthesiolScand**,  
35 2000;44:1191-1203, 2000.  
36  
37  
38 DAHL, J. B. et al. Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids,  
39 gabapentinoids and their combinations: a topical review. **ActaAnaesthesiolScand**, v. 58, n.  
40 10, p. 1165-1181, 2014.  
41  
42  
43 DRUCKER, M., et al. Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing.  
44 **World J Surg**, v.22, n.4, p.394-7, 1998.  
45  
46  
47 ENOCH, S., JOHN LEAPER, D. Basic science of wound healing. **Surgery (Oxford)**; v.23,  
48 p.37-42, 2005.  
49  
50

1 EPSTEIN, H. F. Cutaneous wound healing. **N Engl J Med**, v.341, p.738-746, 1999.  
2  
3  
4 ERICHSEN, C. J. et al. Wound infiltration with ropivacaine and bupivacaine for pain after  
5 inguinal herniotomy. **Actaanaesthesiolscand**, v. 39, n. 1, p. 67-70, 1995.  
6  
7  
8 ERIKSSON, A. S.; SINCLAIR, R. Leukocyte hydrogen peroxide production in a surgical  
9 wound in mice. The effects of an amide local anesthetic. **Inflammation**, v.20, n.5, p.569-79,  
10 1996.  
11  
12  
13 EROGLU, E., et al. The effect of lidocaine/prilocaine cream on an experimental wound  
14 healing model. **Eur J Emerg Med**, v.8, n.3, p.199-201, 2001.  
15  
16  
17 FAULDS, D. Ropivacaine: an update of its use in regional anaesthesia. **Drugs**, v. 60, p. 1065-  
18 1093, 2000.  
19  
20  
21 FOWLER, S. J. et al. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major  
22 knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Br J Anaesth**, v.  
23 100, n. 2, p. 154-164, 2008.  
24  
25  
26 FREDMAN, B., et al. The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation  
27 after cesarean delivery. **AnesthAnalg**, v.91, p.1436-1440, 2000.  
28  
29  
30 GAN, T. J. et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting.  
31 **AnaesthAnalg**, v. 118, n. 1, p. 85-113, 2014.  
32  
33  
34 GARCIA, J. B. S., et al. Estudo Comparativo entre Levobupivacaína a 0,5% e Bupivacaína  
35 Racêmica a 0,5% Associadas ao Sufentanil na Anestesia Peridural para Cesariana. **Rev Bras**  
36 **Anesthesiol**, v.51, n.5, p.377-384, 2001.  
37  
38  
39 GILLITZER, R., GOEBELER, M. Chemokines in cutaneous wound healing. **J LeukocBiol**,  
40 v. 69, p.513–21, 2001.  
41  
42  
43 GOLDMAN, R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. **Adv**  
44 **Skin Wound Care**, v.17, n.1, p.24–35, 2004.  
45  
46  
47 GOLEMBIEWSKI, J.; DASTA, J. Evolving Role of Local Anesthetics in Managing  
48 Postsurgical Analgesia. **ClinTher**, v.37, n.6, p.1354-71, 2015.  
49

1 GOMOLL, A. H. et al. Chondrolysis after continuous intra-articular bupivacaine infusion: an  
2 experimental model investigating chondrotoxicity in the rabbit shoulder. **Arthroscopy: The**  
3 **Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 22, n. 8, p. 813-819, 2006.  
4  
5  
6 GORDON, S. M., et al. Attenuation of pain in a randomized trial by suppression of peripheral  
7 nociceptive activity in the immediate postoperative period. **AnesthAnalg**,v.95, p.1351-1375,  
8 2002.  
9  
10  
11 GOTTSCHALK, A.; RAJA, S. N. Severing the Link between Acute and Chronic PainThe  
12 Anesthesiologist's Role in Preventive Medicine. **J Am SocAnesthesiol**, v. 101, n. 5, p. 1063-  
13 1065, 2004.  
14  
15  
16 GREENHALGH, D. G. The role of apoptosis in wound healing. **Int J Biochem Cell Biol**,  
17 v.30, p.1019-1030, 1998.  
18  
19  
20 HANCI, V.; et al. Comparision of the effects of Bupivacaine, Lidocaine, and Tramadol  
21 infiltration on Wound Healing in rats. **RevBrasAnesthesiol**, v.62, n.6, p.799-810, 2012.  
22  
23  
24 HIRATA, M., et al. Lidocaine inhibits tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor  
25 receptor and suppresses proliferation of corneal epithelial cells. **Anesthesiology**, v.100, n.5,  
26 p.1206-10, 2004.  
27  
28  
29 HORLOCKER, T.; KOPP, S. Epidural hematoma after epidural blockade in the United  
30 States: it's not just low molecular heparin following orthopedic surgery anymore.  
31 **AnesthAnalg**, v.116, n.6, p.1195-1197. 2013.  
32  
33  
34 KAHOKEHR, A., et al. Intraperitoneal use of local anesthetic in laparoscopic  
35 cholecystectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J**  
36 **HepatobiliaryPancreatSci**, v.17, p.637-656, 2014.  
37  
38  
39 KAKAGIA, D.; FOTIADIS, S.; TRIPSIANNIS, G. Levobupivacaine versus ropivacaine  
40 infiltration analgesia for mastopexy: a comparative study of 2 long-acting anesthetic drugs in  
41 infiltrative anesthesia for mastopexy. **Annals of plastic surgery**, v. 55, n. 3, p. 258-261,  
42 2005.  
43  
44  
45 KALSO E. Persistent postsurgery pain: research agenda for mechanisms, prevention, and  
46 treatment. **Br J Anaesth**, v.111, p.9-12, 2013.  
47  
48  
49 KEHLET, H.; DAHL, J. B. The value of" multimodal" or" balanced analgesia" in  
50 postoperative pain treatment. **AnesthAnalg**, v. 77, n. 5, p. 1048-1056, 1993.

1  
2 KEHLET, H.; HOLTE, K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. **Br**  
3 **JAnaesth**, v. 87, n. 1, p. 62-72, 2001.  
4  
5  
6 KEHLET, H.; JENSEN, T. S.; WOOLF, C. J. Persistent postsurgical pain: risk factors and  
7 prevention. **The Lancet**, v. 367, n. 9522, p. 1618-1625, 2006.  
8  
9  
10 KEHLET, H.; LIU, S. S. Continuous Local Anesthetic Wound Infusion to Improve  
11 Postoperative Outcome Back to the Periphery?. **J Am Soc Anesthesiol**, v. 107, n. 3, p. 369-371,  
12 2007.  
13  
14  
15 KIM, WJ-H.; GITTES, G. K.; LONGAKER, M. T. Signal transduction in wound  
16 pharmacology. **Arch Pharm Res**, v.21, n.5, p.487-95, 1998.  
17  
18  
19 KINGSNORTH, A. N.; CUMMINGS, C. G.; BENNETT, D. H. Local anaesthesia in elective  
20 inguinal hernia repair: A randomised, double-blind study comparing the efficacy of  
21 levobupivacaine with racemic bupivacaine. **Eur J Surg**, v. 168, n. 7, p. 391-396, 2002.  
22  
23  
24 KISSIN, I. The development of new analgesics over the past 50 years: a lack of real  
25 breakthrough drugs. **Anesth Analg**, v. 110, n. 3, p. 780-789, 2010.  
26  
27  
28 KOOIJ, F. O. et al. Does regional analgesia for major surgery improve outcome? Focus on  
29 epidural analgesia. **Anesth Analg**, v. 119, n. 3, p. 740-744, 2014.  
30  
31  
32 KRAFTS, K. P. Tissue repair: the hidden drama. **Organogenesis**, v.6, p.225-233, 2010.  
33  
34  
35 LAHAV, M., et al. Lidocaine inhibits secretion of IL-8 and IL-1beta and stimulates secretion  
36 of IL-1 receptor antagonist by epithelial cells. **ClinExp Immunol**, v.127:226–33, 2002.  
37  
38  
39 LAW-KOUNE, J. et al. Scalp infiltration with bupivacaine plus epinephrine or plain  
40 ropivacaine reduces postoperative pain after supratentorial craniotomy. **Journal of**  
41 **neurosurgical anesthesiology**, v. 17, n. 3, p. 139-143, 2005.  
42  
43  
44 LECH, M.; ANDERS, H. Macrophages and fibrosis: how resident and infiltrating  
45 mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair.  
46 **BiochimBiophysActa**, v.1832, n.7, p.989-97, 2013.  
47  
48  
49 LEHMANN, K. A. Recent developments in patient-controlled analgesia. **Journal of pain**  
50 **and Symptom Management**, v. 29, n. 5, p. 72-89, 2005.

1  
2 LESLIE, K. et al. Neuraxial block, death and serious cardiovascular morbidity in the POISE  
3 trial. **Br J Anaesth**, v. 111, n. 3, p. 382-390, 2013.  
4  
5  
6 LIU, S. S. et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon  
7 surgery. **J Am Soc Anesthesiol**, v. 83, n. 4, p. 757-765., 1995.  
8  
9  
10 LIU, S. S. et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for  
11 postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized  
12 controlled trials. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 203, n. 6, p. 914-932,  
13 2006.  
14  
15  
16 LOIZIDES, S., et al. Wound infiltration with local anaesthetic agents for laparoscopic  
17 cholecystectomy. **Cochrane Database Syst Rev**, v.12, n.3, 2014.  
18  
19  
20 LOVICH-SAPOLA, J., SMITH, C. E., BRANDT, C. P. Postoperative pain control. **Surg Clin**  
21 **North Am**, v.95, n.2, p.301-18, 2015.  
22  
23  
24 MACINTYRE, P. E. et al. Acute pain management: scientific evidence. **Aufl. ANZCA &**  
25 **FPM, Melbourne**, 2010.  
26  
27  
28 MARKS, J. L.; ATA, B.; TULANDI, T. Systematic review and metaanalysis of  
29 intraperitoneal instillation of local anesthetics for reduction of pain after gynecologic  
30 laparoscopy. **J Minim Invas Gyn**, v. 19, n. 5, p. 545-553, 2012.  
31  
32  
33 MATHIESEN, O. et al. Need for improved treatment of postoperative pain. **Danish medical**  
34 **journal**, v. 59, n. 4, 2012.  
35  
36  
37 MATINSSON, T., et al. Ropivacaine and lidocaine inhibit proliferation of nontransformed  
38 cultured adult human fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes. **Agents Actions**, v. 40,  
39 p.78-85, 1993.  
40  
41  
42 MCCLAIN, S. A., et al. Mesenchymal cell activation is the rate-limiting step of granulation  
43 tissue induction. **Am J Pathol**, v.149, p.1257-1270, 1996.  
44  
45  
46 MEISSNER, W. et al. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for  
47 change. **Curr Med Res Opin**, v. 31, n. 11, p. 2131-2143, 2015.  
48  
49

1 MOUNIR, K., et al. Efficiency of bupivacaine wound subfascial infiltration in reduction of  
2 postoperative pain after inguinal hernia surgery. **Ann FrAnesthReanim**, v.29 p.274–278,  
3 2010.

4 MULROY, M. F.; BURGESS, F. W.; EMANUELSSON, B. Ropivacaine 0.25% and 0.5%,  
5 but not 0.125%, provide effective wound infiltration analgesia after outpatient hernia repair,  
6 but with sustained plasma drug levels. **RegAnesth Pain Med**, v. 24, n. 2, p. 136-141, 1999.

7  
8

9 MUSIAL, F.; SPOHN, D.; ROLKE, R. Naturopathic reflex therapies for the treatment of  
10 chronic back and neck pain-part 1: neurobiological foundations.  
11 **ForschendeKomplementärmedizin/Research in Complementary Medicine**, v. 20, n. 3, p.  
12 219-224, 2013.

13  
14

15 NAUTA, A., GURTNER, G., LONGAKER, M. Wound healing and regenerative strategies.  
16 **Oral Dis**, v.18, n.17, p.541–549, 2011.

17  
18

19 ODERDA, G. M. et al. Opioid-related adverse drug events in surgical hospitalizations: impact  
20 on costs and length of stay. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 41, n. 3, p. 400-407, 2007.

21  
22

23 ODERDA, G. M. et al. Effect of opioid-related adverse events on outcomes in selected  
24 surgical patients. **Journal of pain & palliative care pharmacotherapy**, v. 27, n. 1, p. 62-70,  
25 2013.

26  
27

28 PAPAGIANNPOULOU, P., et al. Preincisional local infiltration of  
29 levobupivacaine/ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy. **Surgical**  
30 **Endoscopy and Other Interventional Techniques**, v. 17, n. 12, p. 1961-1964, 2003.

31  
32

33 PASERO, C. Perineural Local Anesthetic Infusion: When close is almost perfect. **AJN The**  
34 **American Journal of Nursing**, v. 104, n. 7, p. 89-93, 2004.

35  
36

37 PAUL, J. E., et al. Femoral Nerve Block Improves Analgesia Outcomes after Total Knee  
38 Arthroplasty A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **J Am SocAnesthesiol**, v.  
39 113, n. 5, p. 1144-1162, 2010.

40  
41

42 PAUL, J. E., et al. Hamilton Acute Pain Service Safety Study Using Root Cause Analysis to  
43 Reduce the Incidence of Adverse Events. **J Am SocAnesthesiol**, v. 120, n. 1, p. 97-109, 2014.

44  
45

46 PERE, P., et al. Local myotoxicity of bupivacaine in rabbits after continuous supraclavicular  
47 brachial plexus block. **RegAnesth**, v.18, p.304-307, 1993.

48  
49

- 1 PERKINS, F. M.; KEHLET, H.. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of  
2 predictive factors. **J Am SocAnesthesiol**, v. 93, n. 4, p. 1123-1133, 2000.  
3
- 4 PETTERSSON, N. et al. High-dose ropivacaine wound infiltration for pain relief after  
5 inguinal hernia repair: a clinical and pharmacokinetic evaluation. **RegAnesth Pain Med**, v.  
6 23, n. 2, p. 189-196, 1998.  
7
- 8
- 9 PITKÄNEN, M. T., et al. Serious complications associated with spinal and epidural  
10 anaesthesia in Finland from 2000 to 2009. **ActaAnaesthesiolScand**, v. 57, n. 5, p. 553-564,  
11 2013.  
12
- 13
- 14 POLGLASE, A. L., et al. – Continuous wound infusion of local anesthetic for the control of  
15 pain after elective abdominal colorectal surgery. **Dis Colon Rectum**, v.50, p.2158-2167,  
16 2007.  
17
- 18
- 19 PÖPPING, D. M. et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery:  
20 systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Annals of surgery**, v.  
21 259, n. 6, p. 1056-1067, 2014.  
22
- 23
- 24 RAEDER, J. C. Local infiltration analgesia for pain after total knee replacement surgery: a  
25 winner or just a strong runner-up? **AnesthAnalg**, v. 113, n. 4, p. 684-686, 2011.  
26
- 27
- 28 RAJA, S. K.; GARCIA, M. S.; ISSEROFF, R. R. Wound re-epithelialization: modulating  
29 keratinocyte migration in wound healing. **Front Biosci**, v.12, p.2849-2868, 2007.  
30
- 31
- 32 RAINES, S., et al. Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain  
33 management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **EurSurg**  
34 **Res**, v.53, p.43–60, 2014.  
35
- 36
- 37 RATHMELL, J. P. et al. Acute post-surgical pain management: a critical appraisal of current  
38 practice. **RegAnesth Pain Med**, v. 31, n. 4, p. 1-42, 2006.  
39
- 40
- 41 RAWAL, N. Current issues in postoperative pain management. **Eur J Anaesthesiol**, v.33,  
42 p.60–171, 2016.  
43
- 44
- 45 RAWAL, N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more?.**RegAnesth**  
46 **Pain Med**, v. 37, n. 3, p. 310-317, 2012.  
47
- 48
- 49 RAWAL, N. Perineural catheter analgesia as a routine method after ambulatory surgery –  
50 effective but unrealistic. **RegAnesth Pain Med**, v.37, p.72-78, 2012.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

RAWAL, N.; BERGGREN, L. Organization of acute pain services: a low-cost model. **Pain**, v. 57, n. 1, p. 117-123, 1994.

READY, B. L. Acute pain: lessons learned from 25,000 patients. **RegAnesth Pain Med**, v. 24, n. 6, p. 499-505, 1999.

REINKE, J. M.; SORG, H. **Wound Repair and Regeneration**. EurSurg Res, v.49, p.35-43, 2012.

RENCK, H. Wound infiltration with local anaesthetics. **ActaAnaesthesiol Scand**, v.38, p.2-6, 1994.

RICHMAN, J. M. et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. **AnesthAnalg**, v. 102, n. 1, p. 248-257, 2006.

RIOS, M. A.G, et al. Eficacia analgesica de la infusion continua de anestesico local en la herida quirurgica tras histerectomia abdominal. **Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.**, v. 56, p.417-424, 2008.

ROBSON, M.C.; STEED, D. L.; FRANZ, M. G. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. **CurrProblSurg**, v. 38: 72-140, 2001.

ROSSELAND, L. A.; ROMUNDSTAD, L. Multimodal pain management with glucocorticoids: killing two birds with one stone or shooting sparrows with cannons?. **ActaAnaesthesiolScand**, v. 57, n. 7, p. 819-822, 2013.

ROWLINGSON, J. C. How can local anesthetic in the wound not help? **AnesthAnalg**, v.92, p.3-4, 2001.

SAKELLARIS, G., et al. Effects of Ropivacaine Infiltration on Cortisol and Prolactin Responses to Postoperative Pain After Inguinal Hernioraphy in Children. **J PediatrSurg**, v.39, n.9, p.1400-1403, 2004.

SAKURAGI, T.; ISHINO, H.; DAN, K. Bactericidal activity of clinically used local anesthetics on Staphylococcus aureus. **RegAnesth Pain Med**, v. 21, n. 3, p. 239-242, 1996.

SCHERB, M. B., et al. Effect of bupivacaine on cultured tenocytes. **Orthopedics**, v.32, p.26-30, 2009.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50

SCHULZ, C.; GOMEZ PERDIGUERO, E., CHORRO, L., et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. **Science**, v.336, p.86-90, 2012.

SCOTT, N. B. Wound infiltration for surgery. **Anaesthesia**, v. 65, n. s1, p. 67-75, 2010.

SEGERDAHL, M. et al. Clinical practice and routines for day surgery in Sweden: results from a nation-wide survey. **Acta Anaesthesiol Scand**, v. 52, n. 1, p. 117-124, 2008.

SPRENG, U. J., et al. High-volume local infiltration analgesia combined with intravenous or local ketolorac þ morphine compared with epidural analgesia after total knee arthroplasty. **Br J Anaesth**, v.105, p.675–682, 2010.

STEINHOFF, M., et al. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. **Arch Dermatol**, v. 139, p.1479-1488, 2003.

SVIRCEVIC, V. et al. Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. **J Am Soc Anesth**, v. 114, n. 2, p. 271-282, 2011.

TAKAHASHI, S. Local anesthetic bupivacaine alters function of sarcolasmic reticulum and sarcolemmal vesicles from rabbit masseter muscle. **Pharmacol Toxicol**, v.75, p.119–28, 1994.

TARNUZZER, R. W.; SCHULTZ, G. S. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. **Wound Repair Regen**, v.4, p.321-325, 1996.

VAURIO, L. E. et al. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. **Anesth Analg**, v. 102, n. 4, p. 1267-1273, 2006.

VEERING, B. T. Complications and local anaesthetic toxicity in regional anaesthesia. **Curr Opin Anaesthesiol**, v.16, n.5, p.455-459, 2003.

VENTHAM, N. T. et al. Evaluation of novel local anesthetic wound infiltration techniques for postoperative pain following colorectal resection surgery: a meta-analysis. **Diseases of the Colon & Rectum**, v. 57, n. 2, p. 237-250, 2014.

VENTHAM, N. T, et al. Systematic review and metaanalysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. **Br J Surg**, v.100, p.1280–1289, 2013.

1  
2 VIDMAR, J.; CHINGWARU, C.; CHINGWARU, W. Mammalian cell models to advance  
3 our understanding of wound healing: a review. **J Sur Res**, v.210, p.269-280, 2017.  
4  
5 VOLK, T. et al. Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the  
6 German network for safety in regional anaesthesia. **Eur J Anaesthesiol (EJA)**, v. 29, n. 4, p.  
7 170-176, 2012.  
8  
9  
10 WAITE, A., et al. Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair  
11 cutaneous wound healing in mice. **Br J Anaesth**, v.104, p.768-773, 2010.  
12  
13  
14 WERNER, S.; GROSE, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines.  
15 **Physiol Rev**, v. 83, p.835-870, 2003.  
16  
17  
18 WERNER, M. U. et al. Does an acute pain service improve postoperative  
19 outcome?.**AnesthAnalg**, v. 95, n. 5, p. 1361-1372, 2002.  
20  
21  
22 WOOLF, C. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain.  
23 **PAIN**, v.152, p.S2-S15, 2011.  
24  
25  
26 WU, C. L. et al. The effect of pain on health-related quality of life in the immediate  
27 postoperative period. **AnesthAnalg**, v. 97, n. 4, p. 1078-1085, 2003.  
28  
29  
30 WU, C. L.; RAJA, S. N. Treatment of acute postoperative pain. **The Lancet**, v. 377, n. 9784,  
31 p. 2215-2225, 2011.  
32  
33  
34 YANG, J. et al. Hemodynamic changes due to infiltration of the scalp with epinephrine-  
35 containing lidocaine solution a hypotensive episode before craniotomy. **J**  
36 **NeurosurgAnesthesiol**, v. 19, n. 1, p. 31-37, 2007.  
37  
38  
39 XIN, Y.; HONG, Y.; YONG, L. Z. Efficacy of postoperative continuous wound infiltration  
40 with local anesthesia after open hepatectomy. **Clin J Pain**, v.30, p.571-576, 2014.  
41  
42  
43 ZINK, W. et al. The long term myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after  
44 continuous peripheral nerve blocks. **AnesthAnalg**, v. 101, n. 2, p. 548-554, 2005.

# 1 ANEXOS



Universidade Federal do Triângulo Mineiro  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação - COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS- CEUA

## Parecer Consubstanciado PROTOCOLO DE PROJETO COM ENVOLVIMENTO DE ANIMAIS

### IDENTIFICAÇÃO

**TÍTULO DO PROJETO:** Avaliação histopatológica dos efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas cirúrgicas: estudo experimental em ratos;  
**PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL:** Prof. Drª Renata Margarida Fischebehere  
**INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA:** UFMTM  
**DATA DE ENTRADA NO CEUA UFMTM:** 28/05/2014  
**PROTOCOLO CEUA/UFMTM:** 314

### SUMÁRIO DO PROJETO

#### 1. OBJETIVOS (GERAL E ESPECÍFICOS)

O objetivo deste trabalho é avaliar as alterações histopatológicas decorrentes da infiltração de AL (bupivacaína racêmica, bupivacaína com excesso enantiomérico e ropivacaína) em cicatrizes cirúrgicas na região dorsal de ratos. Avaliar através da coloração de Hematoxilina-eosina o aspecto geral da pele e do subcutâneo (presença e quantidade de infiltrados inflamatórios, depósitos, espessura e alterações da epiderme) dos ratos que receberam a infiltração de AL e comparar com os controles; Avaliar através da coloração de Tricrômio de Masson a quantidade de tecido conjuntivo na região da cicatriz dos ratos que receberam a infiltração de AL e comparar com os controles; Avaliar através da imunohistoquímica a quantidade de colágeno tipo IV e de Laminina na região da cicatriz dos ratos que receberam a infiltração de AL e comparar com os controles; Avaliar através da imunohistoquímica (CD31, CD34 e fator VIII) a quantidade de vasos sanguíneos na região da cicatriz dos ratos que receberam a infiltração de AL e comparar com os controles; Avaliar a intensidade e o tipo de infiltrado inflamatório através da imunohistoquímica (CD3, CD4, CD8, CD20, CD21, CD45RO, CD56, CD68, CD79a) na região da cicatriz dos ratos que receberam a infiltração de AL e comparar com os controles; Avaliar através da imunohistoquímica o perfil de citocinas liberadas (TNF alfa, INF gama, IL4 e IL10) na região da cicatriz dos ratos que receberam a infiltração de AL e comparar com os controles.

#### 2. JUSTIFICATIVA

Existem poucos estudos avaliando as alterações histopatológicas na pele após incisões cirúrgicas e infiltração com AL, prática relativamente comum em Medicina, após grandes incisões cirúrgicas, onde o controle da dor não é realizado pelo neuroeixo. A infiltração do anestésico local, além de promover analgesia pós-operatória, pode contribuir com imunomodulação nas fases cicatriciais, interferindo diretamente no processo cicatricial.

#### 3. MATERIAL E MÉTODOS

Os animais são provenientes do biotério da disciplina de parasitologia, estes animais serão mantidos neste biotério por um período de 1 mês e o termo de anuência está anexado ao projeto, são ratos heterogênicos da linhagem wistar com idade de 6 meses com peso aproximado de 300 g sendo 20 machos e 20 fêmeas, no total de 40 animais. Os animais são habituados no mesmo biotério, este biotério possui exaustor e ar condicionado, sendo a temperatura média do biotério 22°C, ciclo claro/escuro automático e não possui controle de umidade, a sala de experimentação dos animais é no biotério da disciplina de técnica cirúrgica e cirurgia experimental (HC-UFMTM) e este biotério possui ventilador e ar condicionado, e temperatura média da sala de experimentação é de 23°C. Os animais serão manipulados para os procedimentos em sala de experimentação da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental, anexa ao biotério de parasitologia no HC-UFMTM, sem que seja necessário deslocamento a grandes distâncias. Os animais ficarão em jejum de seis horas no pré-operatório; no pós-operatório a dieta será livre. Ficarão no Laboratório de Técnica Cirúrgica apenas no período de cirurgia, depois retornarão para o Biotério de Parasitologia. Os animais serão mantidos em caixas de 31x34x16 cm, sendo 4 animais por caixa e maravalha estéril de pinus, a ração que será utilizada ração comercial NUVITAL para roedores, e água de torneira em bebedouros, haverá restrição hídrica 12 horas no pré-operatório. Os

Rua: Madre Maria José nº 122 - Unidade Administrativa Temporária II - Bairro Abadia  
CEP: 38025-100 - Uberaba-MG - TELEFAX: (0\*\*34-3318-5764 - E-mail: ceua@pesqg.ufmtm.edu.br

1

2  
3  
4



Universidade Federal do Triângulo Mineiro  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação - COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS- CEUA

**Parecer Consubstanciado**  
**PROTOCOLO DE PROJETO COM ENVOVIMENTO DE ANIMAIS**

**IDENTIFICAÇÃO**

**TÍTULO DO PROJETO:** Avaliação histopatológica dos efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas cirúrgicas: estudo experimental em ratos;

**PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL:** Prof. Dr<sup>a</sup> Renata Margarida Elchebebere.

**INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA:** UFTM

**DATA DE ENTRADA NO CEUA UFTM:** 28/05/2014

**PROTOCOLO CEUA/UFTM:** 314

procedimentos cirúrgicos serão realizados na Disciplina de Técnica Cirúrgica, iniciando-se a partir das 13 horas, com jejum programado de 6 horas para os animais.

Para a realização das incisões cirúrgicas na região dorsal, os animais serão anestesiados com substância sedativa e analgésica, o cloridrato de xylasina 2% (Rompun - Bayer S/A) na dosagem de 5mg/kg, em uma concentração de 9,1mg/ml, associada a ketamina, na dose de 50 mg/kg, sendo a dose calculada através da fórmula:  $\text{Peso} \times \text{dosagem} \times 1/\text{concentração}$ . A confirmação do estado anestésico é dada pela perda de reflexo da cauda, patas e relaxamento muscular. O animal será posicionado com os membros anteriores abduzidos e as duas áreas de incisões, de aproximadamente três cm, tricotomizadas. Serão realizadas duas incisões em cada região dorsal, atingindo pele, subcutâneo e musculatura. De acordo com a divisão dos grupos, a incisão controle não haverá infiltração de nenhuma substância. A outra incisão realizada será receberá infiltração: divididas por grupos iguais (dez animais receberão injeção de soro fisiológico; dez animais bupivacaína racêmica; dez animais bupivacaína com excesso de enantiômero; dez animais ropivacaína). A incisão cirúrgica será dividida em três pontos, os quais receberão 0,3 ml do Anestésico Local, em cada segmento, em sua borda cirúrgica; o mesmo será realizado na outra borda cirúrgica. Totalizado o volume de 1,8 ml de Anestésico Local infiltrado na incisão cirúrgica. Totaliza-se as doses de 3,6 mg de Ropivacaína e 9 mg de Bupivacaína (racêmica e com excesso de enantiômero). O mesmo volume de Soro Fisiológico será infiltrado. Após a infiltração, será realizada a sutura da incisão cirúrgica, utilizando-se fio Nylon (4-0). Após o período de dez dias, serão coletadas amostras através de biópsia da ferida operatória para a análise histológica. Será realizado o uso de fármacos analgésicos, sendo tramadol 2mg/kg intramuscular e será pós-cirúrgico, durante três dias a cada 12 horas. A extração de materiais biológicos serão pele e subcutâneo do dorso, cerca de 2 cm na região da cicatriz sendo uma vez após aplicação do AL.

As amostras coletadas serão imediatamente fixadas em formol tamponado a 4%, onde permanecerão por no mínimo 4 horas. Posteriormente, o material será processado, incluído em parafina e submetido à microtomia para obtenção de cortes histológicos com cerca de 4µm de espessura. Os cortes histológicos serão então corados segundo as técnicas de Hematoxilina-eosina (HE) para avaliação geral, e Tricrômio de Masson (TM) para avaliação do tecido conjuntivo. As lâminas serão analisadas em microscópio de luz comum. Inicialmente serão avaliadas as biópsias controle, ou seja, que receberam apenas injeção de soro fisiológico. Posteriormente avaliaremos as biópsias dos animais que receberam AL. Nas lâminas coradas pelo HE, avaliaremos a presença de e a intensidade da inflamação, espessura e alterações da epiderme, presença de depósitos particularmente de hemossiderina e quantidade de vasos sanguíneos. Nas lâminas coradas pelo TM, avaliaremos a quantidade de tecido conjuntivo, corado em azul, entre as fibras musculares.

Realizaremos também cortes histológicos para a realização de estudo imunohistoquímico através da técnica de polímeros e empregando os anticorpos anti CD3, CD4, CD8, CD45RO (linfócitos T), CD 20, CD21, CD79a (linfócitos B), CD 56 (células *natural Killer*), CD68 (macrófagos), CD 31, CD34, fator VIII (vasos sanguíneos), colágeno tipo IV, laminina, TNF alfa, TNF gama, IL4 e IL10 na região da cicatriz dos ratos que receberam a infiltração de AL e dos controle. Após retirada de material biológico para análise histopatológica, será administrado Tiopental sódico (100 mg/Kg), intracardiaco, e aguardado o prazo de 2 a 5 minutos para a administração de cloreto de potássio 19,1%, 0,3 ml, intracardiaco. Constatado o óbito, após a realização de eutanásia, os animais serão acondicionados em sacos de lixo

Rua: Madre Maria José nº 122 - Unidade Administrativa Temporária II - Bairro Abadia  
CEP: 38025-100 - Uberaba-MG - TELEFAX: (0\*\*)34-3318-5764 - E-mail: ceua@pesqpg.uftm.edu.br



Universidade Federal do Triângulo Mineiro  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS- CEUA

**Parecer Consubstanciado**  
**PROTOCOLO DE PROJETO COM ENVOLVIMENTO DE ANIMAIS**

**IDENTIFICAÇÃO**

**TÍTULO DO PROJETO:** Avaliação histopatológica dos efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas cirúrgicas: estudo experimental em ratos;  
**PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL:** Prof. Dr. Renata Margarida Etchebehere  
**INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA:** UFTM  
**DATA DE ENTRADA NO CEUA UFTM:** 28/05/2014  
**PROTOCOLO CEUA/UFTM:** 314

infectantes e encaminhados a incineração, através da coleta de lixo hospitalar, com destinação apropriada pela empresa Sterlix, contratada pela Universidade responsável pelo destino final.

**4. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE PARA O USO DE ANIMAIS**

Justifica-se o uso deste animal como modelo devido à facilidade de reprodução de condições semelhantes ao que acontece na cicatrização tecidual no ser humano. Além disso, o animal é adequado em termos de porte (não é de grande tamanho, requerendo maior espaço e quantidade de alimento; nem é pequeno, dificultando os procedimentos técnicos) e de ciclo de vida (em pouco tempo obtém-se uma simulação de alguns meses em humanos).

**5. DESCRIÇÃO DOS DESCONFORTOS E RISCOS PARA OS ANIMAIS E DESCRIÇÃO DAS RESPECTIVAS MEDIDAS PREVENTIVAS E CURATIVAS QUANDO NECESSÁRIO**

As técnicas de Enriquecimento Ambiental é uma atividade de baixo risco.  
"Ressaltamos que apesar de todos os benefícios que o enriquecimento ambiental pode trazer aos animais que vivem em cativeiro, é difícil, senão impossível, simular condições naturais de vida, sem trazer riscos para a saúde destes animais. Para isso existem itens de segurança que devem ser observados antes de se aplicar o enriquecimento ambiental, como por exemplo, observar e acompanhar todo o enriquecimento, para que o animal não ingira algo ou não se machuque com algum material que for inserido no recinto."

**6. DESCRIÇÃO DOS DESCONFORTOS E RISCOS PARA AS PESSOAS ENVOLVIDAS NA PESQUISA**

Durante a execução do projeto, o risco de acidente é baixo, pois durante as intervenções no recinto os espécimes foram contidos dentro da casa de contenção. Além disso, utilizamos traje adequado a atividades.

**7. COMENTÁRIOS DO RELATOR QUANTO À ESTRUTURA DO PROTOCOLO**

Este protocolo obedece aos princípios éticos em experimentação animal.

**PARECER DA CEUA: APROVADO em 11/07/2014**

Prof. Dr. Carlos José Freire de Oliveira  
Vice-Coordenador da CEUA