



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
www.sba.com.br



## ARTIGO CIENTÍFICO

# Efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas



Sevgi Kesici<sup>a,\*</sup>, Ugur Kesici<sup>b</sup>, Hulya Ulusoy<sup>c</sup>, Pelin Erturkuner<sup>d</sup>, Aygen Turkmen<sup>e</sup>  
e Oktay Arda<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Istanbul Aydın University, Vocational School of Health Services, Department of Anesthesiology, Istanbul, Turquia

<sup>b</sup> University of Beykent, School of Medicine, Department of General Surgery, Istanbul, Turquia

<sup>c</sup> Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Trabzon, Turquia

<sup>d</sup> Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Histology and Embryology, Istanbul, Turquia

<sup>e</sup> University of Giresun, School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Giresun, Turquia

<sup>f</sup> Altınbas University, Medical Faculty, Department of Histology and Embryology, Istanbul, Turquia

Recebido em 9 de fevereiro de 2017; aceito em 20 de janeiro de 2018

Disponível na Internet em 6 de junho de 2018

### PALAVRAS-CHAVE

Anestesia local;  
Força tênsil  
da ferida;  
Levobupivacaína;  
Bupivacaína;  
Lidocaína;  
Prilocaína

### Resumo

**Introdução:** A infiltração de anestésico local é amplamente usada para analgesia pós-operatória em muitas situações. No entanto, os efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas não foram demonstrados claramente. Neste estudo planejamos avaliar os efeitos de lidocaína, prilocaína, bupivacaína e levobupivacaína sobre a cicatrização de feridas, principalmente sobre a força tênsil da ferida e a ultraestrutura do colágeno.

**Métodos:** Este estudo foi feito em ratos machos da linhagem Sprague Dawley. Nos dias 0, 8, 15 e 21, todos os animais foram pesados e receberam uma infiltração subcutânea pré-incisional de 3 mL de uma solução, de acordo com a designação dos grupos: Grupo C recebeu salina (controle); Grupo L recebeu lidocaína (7 mg.kg<sup>-1</sup>); Grupo P recebeu prilocaína (2 mg.kg<sup>-1</sup>); Grupo B recebeu bupivacaína (2 mg.kg<sup>-1</sup>); Grupo LVB recebeu levobupivacaína (2,5 mg.kg<sup>-1</sup>). As infiltrações foram feitas na região posterior a 1,5 cm de onde a incisão seria feita na parte superior, média e inferior ao longo da linha média, sob anestesia geral. A força tênsil da ferida foi medida após amostras de 0,7 × 2 cm de tecido cutâneo e subcutâneo serem obtidas das regiões infiltradas, verticalmente à incisão. Amostras de tecido também foram obtidas para exame microscópico eletrônico. As avaliações foram feitas nos dias 8, 15 e 21 após a infiltração.

**Resultados:** Não houve diferença entre os grupos em relação ao peso dos ratos nos dias 0, 8, 15 e 21. A maturação do colágeno não foi estatisticamente diferente entre os grupos nos dias 8 e 15. Os escores de maturação dos grupos B e L no dia 21 foram significativamente inferiores aos do Grupo C (1,40, 1,64 e 3,56, respectivamente). A força tênsil da ferida não foi estatisticamente diferente entre os grupos nos dias 8 e 15, mas no dia 21 os grupos B e LVB apresentaram valores significativamente menores que o Grupo C (5,42, 5,54 e 6,75, respectivamente).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [md.kesici@myinet.com](mailto:md.kesici@myinet.com) (S. Kesici).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2018.01.016>

0034-7094/© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Local anesthesia;  
Wound tension  
strength;  
Levobupivacaine;  
Bupivacaine;  
Lidocaine;  
Prilocaine

**Conclusão:** Lidocaína e prilocaína não afetam a cicatrização de feridas, enquanto bupivacaína e levobupivacaína afetam negativamente, especialmente no período tardio.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Effects of local anesthetics on wound healing****Abstract**

**Introduction:** Local anesthetic infiltration is used widely for post-operative analgesia in many situations. However the effects of local anesthetics on wound healing are not demonstrated clearly. This study planned to evaluate the effects of lidocaine, prilocaína, bupivacaine and levobupivacaine on wound healing, primarily on wound tensile strength and on collagen ultrastructure.

**Methods:** This study was conducted on male Sprague Dawley rats. On days 0, 8th, 15th, and 21st, all animals were weighed and received a preincisional subcutaneous infiltration of 3 mL of a solution according the group. Control saline (C), lidocaine (L) 7 mg.kg<sup>-1</sup>, prilocaína (P) 2 mg.kg<sup>-1</sup>, bupivacaine (B) 2 mg.kg<sup>-1</sup> and levobupivacaine (LVB) 2.5 mg.kg<sup>-1</sup>. The infiltrations were done at the back region 1.5 cm where incision would be performed at the upper, middle and lower part along the midline, under general anesthesia. Wound tensile strengths were measured after 0.7 cm × 2 cm of cutaneous and subcutaneous tissue samples were obtained vertical to incision from infiltrated regions. Tissue samples were also obtained for electron microscopic examination. Evaluations were on the 8th, 15th and 21st days after infiltration.

**Results:** There was no difference between groups in the weights of the rats at the 0th, 8th, 15th and 21st days. The collagen maturation was no statistically different between groups at the 8th and 15th days. The maturation scores of the B and L groups at the 21st day was significantly lower than the Group C (1.40, 1.64 and 3.56; respectively). The wound tensile strength was no statistically different between groups at the 8th and 15th days but at the 21st day the Groups B and LVB had significantly lower value than Group C (5.42, 5.54 and 6.75; respectively).

**Conclusion:** Lidocaine and prilocaína do not affect wound healing and, bupivacaine and levobupivacaine affect negatively especially at the late period.

© 2018 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A cicatrização normal de feridas tem quatro fases: hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. A produção de colágeno começa no terceiro dia e continua por três semanas. O colágeno liberado pelos fibroblastos e suas reticulações aumenta a força tênsil da ferida. A infiltração de anestésico local é amplamente usada, tanto para analgesia pós-operatória quanto para muitos procedimentos cirúrgicos.<sup>1</sup> Porém, os efeitos dos anestésicos locais sobre a cicatrização de feridas ainda não foram totalmente esclarecidos, apesar dos estudos na literatura.<sup>1-6</sup> Diferente resultados são relatados para os efeitos dos anestésicos locais sobre a cicatrização de feridas na literatura.<sup>1-6</sup> Nos estudos que avaliaram os efeitos dos anestésicos locais sobre a cicatrização de feridas geralmente são usadas a força tênsil da ferida, o nível de hidroxiprolina de tecidos, a quantidade de fibras de colágeno e o índice fibrótico.<sup>1,4,6</sup> Em nossa revisão da literatura em língua inglesa não encontramos estudo que mostrasse a ultraestrutura da fibra de colágeno. Neste estudo, planejamos apresentar os efeitos dos anestésicos locais amplamente usados em clínicas, como

lidocaína, prilocaína, bupivacaína e levobupivacaína, sobre a cicatrização de feridas, principalmente sobre a força tênsil da ferida e sobre a ultraestrutura do colágeno.

**Métodos**

Este estudo foi feito no Centro de Pesquisa Cirúrgica da Universidade Técnica de Karadeniz, com ratos do Centro de Pesquisa da referida universidade, após obter a aprovação do Comitê de Ética e Tratamento de Animais da instituição (Número da Aprovação: 2013/47). Este estudo foi conduzido com 50 ratos machos da linhagem Sprague Dawley, que pesavam em média 330 ± 20 g (10–12 semanas). Durante o estudo, todos os ratos foram mantidos em gaiolas de metal (um rato por gaiola), em período claro/escuro (12 h/12 h), em temperatura ambiente (21 ± 2 °C) e umidade (40–60%) normais e alimentados com ração padrão para rato e água de torneira. O tratamento dos ratos em gaiolas foi feito regularmente com controle diário. Todos os ratos do estudo foram tratados humanamente, de acordo com o Manual de Tratamento e Uso de Animais de Laboratório. Todas as intervenções cirúrgicas nos ratos foram feitas sob anestesia.

A indução foi feita intraperitonealmente com 50 mg.kg<sup>-1</sup> de cloridrato de cetamina (Ketalar<sup>®</sup>, 50 mg.mL<sup>-1</sup>; Eczacıbasi, Istanbul, Turquia), e 5 mg.kg<sup>-1</sup> de cloridrato de xilazina (Rompun<sup>®</sup>, 23,32 mg.mL<sup>-1</sup>; Bayer, Istanbul, Turquia). O peso de todos os ratos foi registrado no início e nos dias 8, 15 e 21. A região dorsal dos ratos foi raspada sob anestesia e a desinfecção da região cirúrgica foi feita em condições assépticas com iodeto de povidona. Pré-incisão, 3 mL de solução salina foram infiltrados por via subcutânea no grupo controle e o mesmo volume de um anestésico local diferente (lidocaína, prilocaína, bupivacaína ou levobupivacaína) foi filtrado em ambos os grupos a 1,5 cm de onde a incisão seria feita, na parte superior, média e inferior ao longo da linha mediana (1 mL para cada uma das partes [superior, média e inferior] da região dorsal). Um centímetro de tecido saudável foi mantido entre a incisão nas regiões inferior e superior. Após dois minutos (min), a incisão cutânea e subcutânea foi feita e as regiões da incisão foram fechadas com sutura de seda 3/0. Curativos foram aplicados diariamente nas feridas dos ratos. Para analgesia, uma dose de paracetamol (20 mg.kg<sup>-1</sup>) foi adicionada à água de consumo diária dos ratos em todos os grupos. Os ratos foram divididos em cinco grupos iguais com 10 ratos em cada grupo para receberem:

- Grupo controle (Grupo C): 3 mL de solução salina pré-incisão.
- Grupo lidocaína (Grupo L): 7 mg.kg<sup>-1</sup>/3 mL de lidocaína pré-incisão.
- Grupo prilocaína (Grupo P): 2 mg.kg<sup>-1</sup>/3 mL de prilocaína pré-incisão.
- Grupo bupivacaína (Grupo B): 2 mg.kg<sup>-1</sup>/3 mL de bupivacaína pré-incisão.
- Grupo levobupivacaína (Grupo LVB): 2.5 mg.kg<sup>-1</sup>/3 mL de levobupivacaína pré-incisão.

Em todos os grupos, os ratos foram numerados de 1–10. A força tênsil da ferida foi medida após a coleta de 0,7 cm × 2 cm de amostras de tecido cutâneo e subcutâneo, extraídas verticalmente à incisão das regiões superior, média e inferior nos dias oito, 15 e 21, respectivamente. Amostras teciduais também foram colhidas e mantidas a +4 °C em solução de glutaraldeído a 2% para exame em microscópio eletrônico. As regiões superior e média da incisão foram fechadas separadamente com sutura de seda 3/0 após a obtenção das amostras nos dias 8 e 15. As suturas foram removidas das regiões inferior e média da incisão no dia 10 do estudo. Todos os ratos foram sacrificados com punção intracardiaca sob anestesia após a coleta de amostras teciduais no dia 21.

### Mensuração da força tênsil da ferida

Os testes foram feitos com um sistema de testagem da tensão uniaxial (Instron 3382, máquina de ensaio). Essa máquina tem duas cabeças transversais: uma é ajustada para o comprimento da amostra e a outra é conduzida para aplicar tensão/compressão à amostra testada. A carga é aplicada por um sistema eletromecânico nessa máquina de teste. O sistema de testagem também tem um videoextensômetro para medir a tensão (deslocamento sensível da cabeça da máquina). Durante o teste nesse sistema, as amostras

são submetidas a uma tensão ou compressão controlada até falharem. A máquina tem sistemas digitais de tempo, força e alongamento compostos por sensores eletrônicos conectados a um dispositivo de coleta de dados (computador) e um programa para manipular e produzir os dados. Os testes das amostras teciduais foram feitos com o uso do sistema de teste descrito a uma taxa de tensão de 10<sup>-3</sup>.s<sup>-1</sup>. A força de resistência das amostras teciduais à tração foi determinada nos pontos de rasgo ou fratura das amostras como a força tênsil dos tecidos. Para cada caso, dois a três experimentos foram feitos nos espécimes complementares para verificar a reprodutibilidade dos resultados. Esses resultados foram expressos em Newton (N).

### Método ultraestrutural

Os tecidos obtidos dos ratos de todos os grupos para microscopia eletrônica de transmissão foram fixados em líquido fixador de glutaraldeído a 3% (Sigma, G5882 USA) tamponado com fosfato de Millonig (pH 7,3) em refrigerador a +4 °C por 2–4 h. Os tecidos fixados foram cortados em fatias menores de 1 mm<sup>3</sup>. As amostras foram lavadas com solução tampão de fosfato de Millonig (pH 7,3) e depois fixadas com tetróxido de ósmio a 1% (OsO<sub>4</sub>) na mesma solução tampão por uma hora (h). Posteriormente, os tecidos foram lavados na mesma solução tampão por três vezes a cada 15 min. Os espécimes foram tratados para desidratação em álcool a 10%, 30%, 50%, 70%, 80% e 96% por 10 min e em álcool a 100% duas vezes por 20 min cada vez. Subsequentemente, foram mantidos em óxido de propileno duas vezes por 15 min cada vez, em propileno/araldite (1/1) por 45 min, em óxido de propileno/araldite (1/3) por 45 min e, por fim, em araldite puro (G4901, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA) por uma noite. No dia seguinte, os espécimes foram inseridos em recipientes plásticos cheios de araldite puro. Foram polarizados com a manutenção deles em forno de secagem a 600 °C por 48 h. Fatias semifinas de 0,5 micra foram cortadas em blocos com o microscópio eletrônico obtidos com ultramicrotomos Reichart UM 2 e UM 3. Essas fatias semifinas foram coradas com azul de toluidina e a região desejada foi determinada e, então, fatias finas de 60–70 nm foram transferidas para as grades de cobre (200 fibras). Essas fatias foram primeiro coradas com acetato de urânio saturado, preparado com etanol a 70%, e depois com citrato de chumbo de Reynolds. As fatias foram examinadas com Jeol JEM 1011 EM e as fotografias foram tiradas com uma câmera Veleta com o uso do programa iTEM do sistema de imagem Olympus. Um histologista experiente examinou 150 fibras de colágeno para cada amostra de tecido sem saber de qual grupo pertenciam e a classificação foi feita de acordo com a avaliação objetiva do histologista e a sequência e maturação das fibras de colágeno; a avaliação foi feita com base no valor total. Consequentemente, as classificações 0, 1 e 2 foram feitas para as fibras com sequência irregular, parcialmente regular e regular, respectivamente. De acordo com a maturação do colágeno, as classificações 0, 1 e 2 foram feitas para as fibras não maturadas, parcialmente maturadas e maturadas, respectivamente. Os escores obtidos para a sequência e maturação das fibras de colágeno foram somados e os resultados avaliados como escore total de maturação.

**Tabela 1** Peso médio dos ratos nos grupos

P	Grupo C Média (Sd)	Grupo P Média (Sd)	Grupo L Média (Sd)	Grupo B Média (Sd)	Grupo LVB Média (Sd)	F	p
Dia zero	321,4 (20,1)	330,6 (22,4)	338,7 (29,1)	339,7 (23,2)	338,3 (26,6)	0,94	0,450
8° dia	325,8 (10,1)	330,8 (10,7)	327,6 (12,9)	328,8 (11,0)	326,5 (31,1)	0,12	0,974
15° dia	340,9 (17,0)	345,9 (16,6)	341,5 (23,0)	344,1 (18,3)	339,5 (15,0)	0,20	0,938
21° dia	347,4 (16,7)	350,7 (18,8)	350,6 (22,9)	349,7 (18,3)	346,0 (18,1)	0,11	0,977

B, bupivacaína; C, controle; F, frequências; L, lidocaína; LVB, levobupivacaína; P, peso; P, prilocaína; p, probabilidade; Sd, desvio padrão.

**Tabela 2** Médias dos escores de maturação dos ratos nos grupos

M	Grupo C Média (Sd)	Grupo P Média (Sd)	Grupo L Média (Sd)	Grupo B Média (Sd)	Grupo LVB Média (Sd)	F	p
8° dia	0,44 (0,73)	0,20 (0,42)	1,10 (0,74)	0,30 (0,68)	0,55 (0,82)	2,57	0,051
15° dia	1,11 (0,78)	1,00 (0,67)	1,10 (0,57)	0,90 (0,57)	0,91 (0,54)	0,26	0,904
21° dia	3,56 (0,53)	2,50 (1,27)	2,60 (0,97)	1,40 (0,97)	1,64 (0,81)	7,98	0,000

B, bupivacaína; C, controle; F, frequências; L, lidocaína; LVB, levobupivacaína; P, peso; P, prilocaína; p, probabilidade; Sd, desvio padrão.

## Análise estatística

Quando colocamos 10 ratos em cada um dos cinco grupos do estudo, o poder do estudo ( $1\beta$ ) foi determinado em 55% com nível de significância de 5% e 0,40 para o tamanho do efeito. Os resultados obtidos no estudo foram avaliados com o programa SPSS 21.0 para análise estatística. Os dados do estudo foram avaliados com os métodos de estatística descritiva (frequência, porcentagem, média, desvio-padrão), bem como o teste de distribuição de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a distribuição normal. Caso houvesse mais de dois grupos na comparação dos dados quantitativos, a análise de variância simples Anova seria usada na comparação dos parâmetros entre os grupos e o teste de Bonferroni para determinar o grupo causador da diferença. Nas comparações intragrupo a análise de medidas repetidas Anova foi usada. A análise de correlação de Pearson foi usada para avaliar a relação entre os valores de maturação e força tênsil da ferida. Os resultados foram avaliados com intervalo de confiança de 95% e nível de significância em  $p < 0,05$ .

## Resultados

Os ratos com as numerações B-3 (rato número três do grupo B); LVB-1 (rato número um do grupo LVB) e P-8 (rato número oito do grupo P) foram a óbito causado pela indução da anestesia nos dias 8 e 15, respectivamente, após a coleta de amostras teciduais no pós-operatório. Portanto, a força tênsil da ferida e as amostras de tecido ultraestrutural não puderam ser examinadas (não houve amostras de tecido dos ratos B-3 e LVB-1 nos dias 15 e 21; não houve amostra de tecido do rato P-8 no dia 21).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao peso médio dos ratos nos dias 0, 8, 15 e 21 ( $p > 0,05$ ). Os pesos médios dos ratos nos grupos são apresentados na [tabela 1](#).

Enquanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos dias 8 e 15 em relação à

maturação do colágeno ( $p > 0,05$ ), os valores médios de maturação do colágeno dos grupos B e LVB no 21° dia foram significativamente menores do que os do grupo controle ( $p = 0,000$ ). A [tabela 2](#) mostra os valores médios de maturação do colágeno dos grupos de ratos.

Enquanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos dias 8 e 15 em relação à força tênsil da ferida ( $p > 0,05$ ), as médias da força tênsil nos grupos bupivacaína e levobupivacaína no 21° dia foram significativamente menores do que a do grupo controle ( $p = 0,000$ ). A [tabela 3](#) mostra os valores médios da força tênsil da ferida dos grupos de ratos.

As imagens de microscopia eletrônica para todos os grupos nos dias 8, 15 e 21 são mostradas nas [figuras 1–3](#), respectivamente.

## Discussão

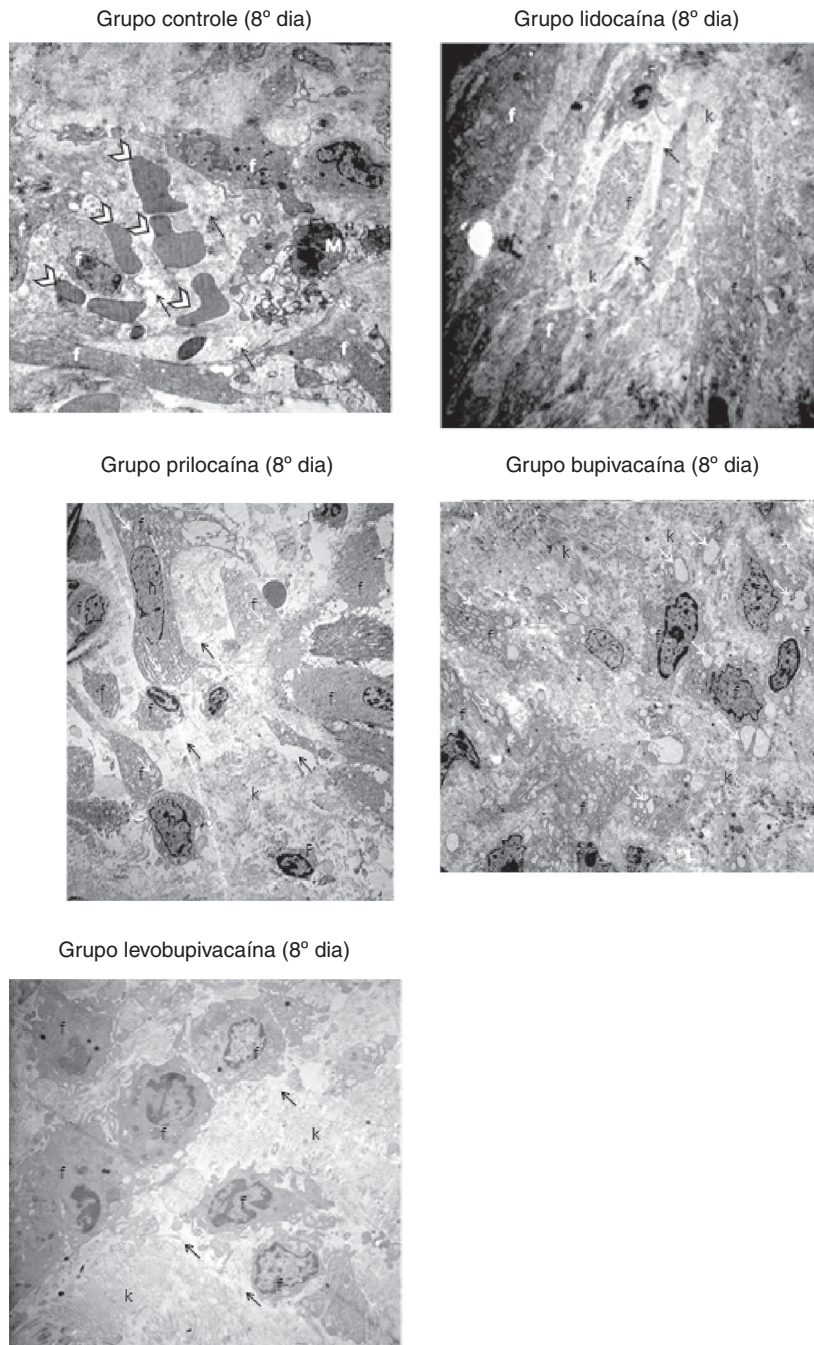
Durante o período normal de cicatrização de feridas, o aumento de fibroblastos na fase proliferativa é determinado (aumento do índice fibrótico). O colágeno liberado dos fibroblastos e as reticulações desse colágeno aumentam a força tênsil da ferida.<sup>7</sup> A força tênsil da ferida aumenta com base na sequência das fibras de colágeno, e não na quantidade de colágeno.<sup>1</sup> A sequência das fibras de colágeno é irregular no início da cicatrização. Isso talvez explique a fraqueza da força tênsil da ferida apesar da alta quantidade de colágeno no período inicial de cicatrização.<sup>8</sup> Os dados mostram que pode não haver uma correlação positiva entre o "nível de OH-pirazina" e a "força tênsil da ferida". Nagler et al.<sup>9</sup> relataram que a halofuginona diminuiu a expressão do gene  $\alpha-1$  no colágeno, mas não diminuiu significativamente a força tênsil da ferida. Essas informações mostram que o fator principal que designa a força tênsil da ferida tem como base a sequência das fibras de colágeno, e não a quantidade de colágeno.

A discussão sobre os efeitos dos anestésicos locais amplamente usados na prática clínica para muitos procedimentos cirúrgicos e analgesia no pós-operatório sobre a cicatrização

**Tabela 3** Médias da força tênsil da ferida (FTF) dos ratos nos grupos

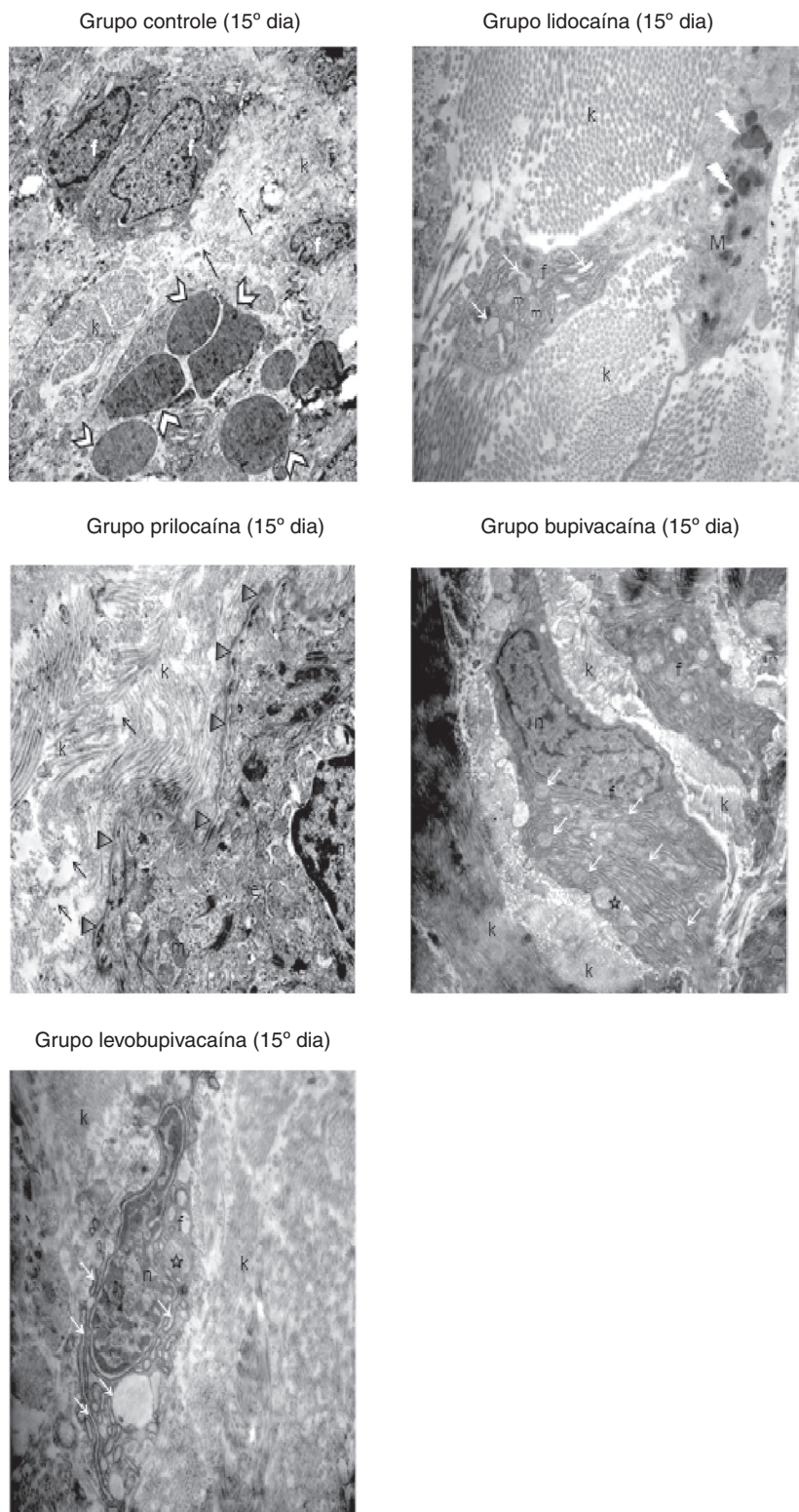
FTF	Grupo C Média (Sd)	Grupo P Média (Sd)	Grupo L Média (Sd)	Grupo B Média (Sd)	Grupo LVB Média (Sd)	<i>F</i>	<i>p</i>
8° dia	4,63 (0,48)	4,54 (0,34)	5,11 (0,51)	4,82 (0,65)	4,62 (0,35)	2,36	0,067
15° dia	5,13 (0,37)	5,05 (0,34)	5,21 (0,55)	5,29 (0,66)	5,10 (0,47)	0,34	0,852
21° dia	6,75 (0,71)	6,26 (0,70)	6,20 (0,61)	5,42 (0,75)	5,54 (0,63)	6,06	0,001

B; bupivacaína; C, controle; *F*, frequências; L, lidocaína; LVB, levobupivacaína; P, peso; P, prilocaína; *p*, probabilidade; Sd, desvio padrão.



**Figura 1** Imagens captadas por microscópio eletrônico de todos os grupos no 8° dia.

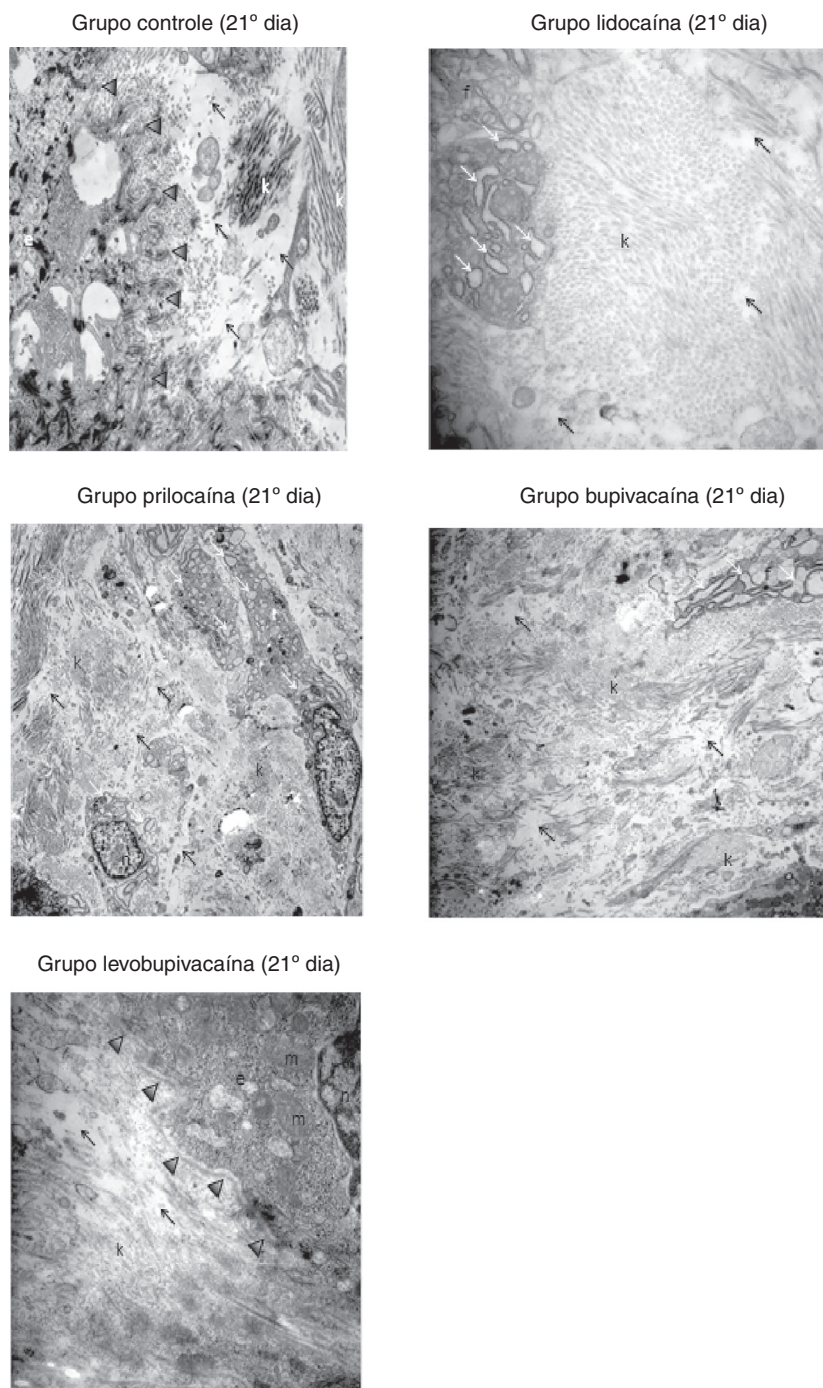




**Figura 2** Imagens captadas por microscópio eletrônico de todos os grupos no 15° dia.

de feridas cirúrgicas está atualizada. Podemos dizer isso porque quando estudos sobre o tema são revisados, resultados bem contraditórios são detectados em diferentes estudos dos mesmos anestésicos locais. Esses resultados aumentam a incerteza sobre quais anestésicos locais são mais confiáveis

em termos de cicatrização de feridas. Como a sequência das fibras de colágeno é mais determinante do que a quantidade de colágeno, nosso objetivo neste estudo foi identificar os anestésicos locais mais confiáveis em termos de cicatrização de feridas e apresentar os efeitos dos anestésicos locais



**Figura 3** Imagens captadas por microscópio eletrônico de todos os grupos no 21° dia.

sobre a sequência e maturação das fibras de colágeno. Os resultados obtidos neste estudo mostram que os anestésicos locais não causaram alterações significativas na força tênsil da ferida e na maturação do colágeno nos dias 8 e 15; porém, bupivacaína e levobupivacaína causam diminuição significativa no 21° dia. Esse achado mostra que bupivacaína e levobupivacaína afetam negativamente a cicatrização de feridas.

Em estudos feitos por Hanci et al.<sup>6</sup>, relatou-se que bupivacaína e lidocaína diminuíram significativamente a

força tênsil da ferida no oitavo dia; no entanto, em nosso estudo, verificamos que embora lidocaína tenha aumentado a maturação do colágeno e a força tênsil da ferida no oitavo dia, a alteração causada não foi estatisticamente significativa, o mesmo é válido para bupivacaína.

Em estudo feito por Waite et al.<sup>2</sup>, relatou-se que bupivacaína e lidocaína não causaram alteração negativa ou positiva na cicatrização de feridas no terceiro dia. Em nosso estudo, porque as avaliações foram feitas precocemente no oitavo dia, nossos resultados corroboram os resultados do

estudo mencionado acima de que tanto bupivacaína quanto lidocaína não causaram uma alteração estatisticamente significativa na cicatrização das feridas no oitavo dia.

Na literatura, relatos indicam que a privação de estrogênio é responsável pela má cicatrização de feridas.<sup>10,11</sup> Logo, é possível que a cicatrização de feridas seja diferente em idades e sexos diferentes. Em um estudo que fizemos anteriormente, determinamos que levobupivacaína afetou negativamente a força tênsil da ferida no oitavo dia, mas aumentou a força tênsil da ferida no 21º dia.<sup>1</sup> Porém, determinamos neste estudo que, embora não tenha sido detectada alteração significativa na força tênsil da ferida nos dias 8 e 15, uma diminuição significativa da força tênsil da ferida foi determinada no 21º dia. A diferença em nossos dois estudos, como as diferenças nos outros estudos, aumenta a incerteza e a discussão sobre os efeitos dos anestésicos locais. Ao considerarmos que este estudo foi feito com ratos machos, podemos prever que essa diferença pode ser devida ao efeito do estrogênio nas fêmeas usadas no estudo anterior, com base no efeito positivo do estrogênio sobre a cicatrização de feridas. Como não há estudos ou dados sobre as diferenças dos efeitos causados por levobupivacaína com base na diferença de sexualidade, essas conclusões do estudo revelam a necessidade de estudos adicionais para determinar os efeitos de levobupivacaína em gêneros diferentes. Paralelamente às nossas pesquisas, não encontramos um estudo comparativo no qual os efeitos de lidocaína, prilocaína, bupivacaína e levobupivacaína sobre a ultraestrutura do colágeno tenham sido apresentados.

## Conclusão

Tanto o número limitado de estudos na literatura quanto as diferenças entre os resultados presentes nos estudos mostram que são necessários novos estudos para revelar os efeitos dos anestésicos locais na cicatrização de feridas. Como a força tênsil da ferida é baseada principalmente na sequência das fibras de colágeno, consideramos que a ultraestrutura do colágeno deve ser apresentada nos novos estudos a serem feitos. As incertezas sobre os efeitos dos anestésicos locais sobre a cicatrização de feridas podem ser eliminadas através de novos estudos. Quando os resultados obtidos neste estudo tiveram como base a ultraestrutura

do colágeno, consideramos que lidocaína e prilocaína não afetam a cicatrização de feridas e que bupivacaína e levobupivacaína afetam negativamente, especialmente no período tardio.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Zeren S, Kesici S, Kesici U, et al. Effects of levobupivacaine on wound healing. *Anesth Analg*. 2013;116:495–9.
2. Waite A, Gilliver SC, Masterson GR, et al. Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. *Br J Anaesth*. 2010;104:768–73.
3. Vasseur PB, Paul HA, Dybdal N, et al. Effects of local anesthetics on healing of abdominal wounds in rabbits. *Am J Vet Res*. 1984;45:2385–8.
4. Dere K, Sen H, Teksoz E, et al. The comparison of the effects of different doses of levobupivacaine infiltration on wound healing. *J Invest Surg*. 2009;22:112–6.
5. Nietgen GW, Chan CK, Durieux ME. Inhibition of lysophosphatidate signaling by lidocaine and bupivacaine. *Anesthesiology*. 1997;86:1112–9.
6. Hanci V, Hakimoglu S, Ozacmak H, et al. Comparison of the effects of bupivacaine, lidocaine, and tramadol infiltration on wound healing in rats. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62:799–810.
7. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev*. 2003;8:359–77.
8. Soo C, Shaw WW, Zhang X. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue-derived inhibitors in cutaneous wound repair. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:638–47.
9. Nagler A, Ohana M, Leiba M, et al. Effect of halofuginone, a collagen alpha1(I) inhibitor, on wound healing in normal and irradiated skin: implication for hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol*. 2007;118:77–83.
10. Peržel'ová V, Sabol F, Vasilenko T, et al. Pharmacological activation of estrogen receptors- $\alpha$  and - $\beta$  differentially modulates keratinocyte differentiation with functional impact on wound healing. *Int J Mol Med*. 2016;37:21–8.
11. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:555–68.