

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**FECHAMENTO DE DEFEITOS EM PADRÃO DE FIGURA
GEOMÉTRICA ASSOCIADO AO EMPREGO DE ANESTESIA
POR TUMESCÊNCIA COM LIDOCAÍNA EM COELHOS
(*Oryctolagus cuniculus*)**

Eduardo Luis Serafim

Médico Veterinário

2016

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO”**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**FECHAMENTO DE DEFEITOS EM PADRÃO DE FIGURA
GEOMÉTRICA ASSOCIADO AO EMPREGO DE ANESTESIA
POR TUMESCÊNCIA COM LIDOCAÍNA EM COELHOS
(*Oryctolagus cuniculus*)**

Eduardo Luis Serafim

Orientador: Profa. Dra. Sabryna Gouveia Calazans

Coorientador: Prof. Dr. Andrigo Barboza De Nardi

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária

2016

Serafim, Eduardo Luis
S481f Fechamento de defeitos em padrão de figura geométrica associado
ao emprego de anestesia por tumescência com lidocaína em coelhos
(*Oryctolagus cuniculus*) / Eduardo Luis Serafim. -- Jaboticabal, 2016
vi, 68 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientadora: Sabryna Gouveia Calazans
Coorientador: Andriago Barboza De Nardi
Banca examinadora: Geórgia Modé Magalhães, Ewaldo de Mattos
Junior
Bibliografia

1. Anestésico local. 2. Cirurgia reconstrutiva. 3. Reparação
tecidual. 4. Dor. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-089.5:636.92

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

EDUARDO LUIS SERAFIM – filho de Eduardo Jeronimo Serafim e Conceição Aparecida Pagani Serafim, nasceu em Irapuã – SP, no dia 31 de Julho de 1985. Formado pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP – Câmpus de Jaboticabal, SP, no ano de 2014. Em março de 2014 iniciou o curso de Mestrado em Cirurgia Veterinária, pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Câmpus de Jaboticabal, SP. Atende no Serviço de Oncologia Veterinária do Hospital "Governador Laudo Natel", da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP – Câmpus de Jaboticabal, SP.

"Porque eu sou do tamanho do que vejo
E não do tamanho da minha altura..."

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Eduardo Jeronimo Serafim e Conceição Aparecida Pagani Serafim, e à minha irmã, Kalinka Serafim, pilares da minha vida, por todo amor e apoio.

À Josiane Morais Pazzini, que não mediu esforços para que esse trabalho se realizasse, por todo carinho e pela dedicação sem medida.

À Professora Sabryna Gouveia Calazans, por ter me acolhido entre seus orientados, acreditado e confiado em mim.

Ao Professor Andriago Barboza De Nardi, pelos ensinamentos e por todo apoio.

À Professora Maria de Fátima Gärtner, pelas oportunidades oferecidas e pela valiosa contribuição na parte de patologia.

A toda equipe que participou da realização desse trabalho, Ricardo Andres Ramirez Uscategui, Vívian Tavares, Josiane Morais Pazzini, Alfredo Calpa, Rodrigo Casarin Costa e Débora Emy Karcher, que não mediram esforços para que tudo desse certo.

Aos amigos do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade do Porto, Fátima Carvalho, Alexandra Rêma e Irina Amorim Cruz, pelos ensinamentos e pela amizade.

Aos professores Paola Castro Moraes, Mirela Tinucci Costa, Geórgia Modé Magalhães e Ewaldo de Mattos Junior, pelas contribuições dadas para finalização deste trabalho.

Ao CNPq, pela concessão de bolsa de mestrado.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE TABELAS	vi
CAPÍTULO 1 - Considerações gerais	1
1. Introdução	1
2. Revisão de Literatura	2
2.1 Cirurgia reconstrutiva	2
2.2 Fechamento em padrão de figura geométrica	3
2.3 Anestesia por tumescência	4
2.4 Anestésicos locais	5
2.5 Cloridrato de lidocaína	6
2.6 Reparação tecidual.....	7
2.7 Fatores que podem interferir na reparação tecidual	9
2.8 Efeitos da lidocaína na reparação tecidual.....	10
2.9 Dor.....	10
2.10 Análise de dor nos animais.....	11
3. Referências.....	13
CAPÍTULO 2 - Efeitos analgésicos e no processo de cicatrização da anestesia por tumescência com lidocaína em defeitos cutâneos fechados em padrão de figura geométrica em coelhos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>).....	22
RESUMO	22
ABSTRACT	23
1. Introdução	24
2. Material e métodos	25
2.1 Seleção dos animais	25
2.2 Delineamento experimental.....	25
2.3 Protocolo anestésico	25
2.4 Procedimento cirúrgico	26
2.5 Pós-operatório.....	29
2.6 Avaliação da analgesia pós-operatória	29
2.7 Curativos e avaliação macroscópica	31
2.8 Eutanásia e coleta de material	32

2.9 Avaliações microscópicas	33
2.10 Análise estatística.....	37
3. Resultados e discussão	38
3.1 Avaliação macroscópica	38
3.2 Avaliação microscópica	41
3.3 Parâmetros cardiorrespiratórios	51
3.4 Avaliação da anagesia pós-operatória	56
4. Conclusões	59
5. Referências	60
APÊNDICES.....	64
Apêndice A	65
Apêndice B	66
Apêndice C	67
Apêndice D	68

CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo nº 01340/15 do trabalho de pesquisa intitulado "Fechamento de defeitos em padrão de figura geométrica associado ao emprego de anestesia por tumescência com lidocaína em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*)", sob a responsabilidade da Prof^a Dr^a Sabryna Gouveia Calazans está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), em reunião ordinária de 02 de fevereiro de 2015.

Jaboticabal, 02 de fevereiro de 2015.



Prof.^a Dr.^a Paola Castro Moraes
Coordenadora – CEUA

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagens fotográficas da técnica de anestesia por tumescência com lidocaína realizada em coelhos.....	27
Figura 2	Imagens fotográficas da ferida cirúrgica.....	28
Figura 3	Imagens fotográficas do método de análise de analgesia.....	30
Figura 4	Imagem representativa da Escala Visual Analógica, utilizada para avaliação de dor.....	31
Figura 5	Imagens fotográficas das avaliações macroscópicas da ferida cirúrgica de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica	40
Figura 6	Fotomicrografias das amostras cutâneas de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.....	43
Figura 7	Fotomicrografias das amostras cutâneas de coelhos, após 14 dias do procedimento cirúrgico de reconstrução.....	47
Figura 8	Fotomicrografias das amostras cutâneas de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.....	49
Figura 9	Representação gráfica dos valores médios de parâmetros cardiorrespiratórios em coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.....	51
Figura 10	Representação gráfica dos resultados da frequência cardíaca em 7 momentos diferentes, entre os períodos pré e trans-cirúrgicos, de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.....	53
Figura 11	Representação gráfica dos resultados da frequência respiratória em 7 momentos diferentes, entre os períodos pré e trans-cirúrgicos, de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.....	53

Figura 12	Representação gráfica dos resultados da pressão arterial média em 7 momentos diferentes, entre os períodos pré e trans-cirúrgicos, de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.....	55
Figura 13	Representação gráfica dos resultados da concentração expirada de isoflurano em 7 momentos diferentes, entre os períodos pré e trans-cirúrgicos, de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.....	55
Figura 14	Representação gráfica dos resultados da avaliação de dor utilizando a Escala Visual Analógica (VAS) no pós-operatório de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Análise para classificação clínica da ferida cirúrgica.....	32
Tabela 2	Classificação e atribuição de índices aos achados histológicos nos cortes corados pelo método HE (Hematoxilina e Eosina) e imunomarcados pelos anticorpos Ae1/Ae3 e Caveolina-1.....	34
Tabela 3	Distribuição do número de coelhos, em porcentagem, nos grupos, dentro dos dias três, sete e 14, segundo as avaliações macroscópicas, submetidos a procedimento cirúrgico de reconstrução.....	41
Tabela 4	Distribuição do número de coelhos, em porcentagem, nos grupos, dentro dos dias três, sete e 14, segundo as avaliações microscópicas, submetidos a procedimento cirúrgico de reconstrução.....	50
Tabela 5	Distribuição do valor da força em gramas, dos filamentos de von Frey, que causaram resposta aversiva ao teste, 1 cm da ferida cirúrgica, em coelhos submetidos a procedimento cirúrgico de reconstrução.....	57

CAPÍTULO 1 - Considerações gerais

1. Introdução

Lesões extensas resultantes de ressecção cirúrgica de tumores, anomalias congênitas e de eventuais traumas são feridas na qual se tem a indicação de se utilizar técnicas de cirurgias reconstrutivas, objetivando sua reconstrução e rápida recuperação (PAZZINI et al., 2015). São indicadas em pacientes na qual a oclusão direta da ferida não é possível (TROUT, 2007). Entre as técnicas reconstrutivas disponíveis ao cirurgião encontram-se as de fechamento em padrão de figura geométrica, que podem ser usadas na presença de margens amplas e favorecem a obtenção de bons resultados estéticos (PAZZINI et al., 2015).

A grande manipulação tecidual que ocorre ao se utilizar técnicas cirúrgicas reconstrutivas implica em um pós-operatório doloroso (USCATEGUI; SILVA, 2015). Nesse contexto o emprego de técnica de anestesia por tumescência proporciona melhor analgesia trans-operatória (GARCÍA-SOMACARRERA et al., 2003) e pós-operatória (THOMAS, 2001; GARCÍA-SOMACARRERA et al., 2003).

A técnica de anestesia por tumescência consiste em injetar no plano subcutâneo, grande volume de lidocaína e epinefrina diluídas, deixando a área cirúrgica firme e tumescente, proporcionando anestesia local adequada (KLEIN, 1996; WELCH, 1998). No entanto, apesar de ser um método eficaz, seguro e com mínimas complicações (BREWER; ROENIGK, 2010) , estar relacionado com menor consumo de anestésico inalatório e maior estabilidade das frequências cardíaca e respiratória (GUIRRO; CUNHA; THOMAS, 2013), a lidocaína empregada na solução tumescente pode ter influência negativa sob aspectos relacionados à reparação (RODRIGUES et al., 2011).

Objetivou-se com este estudo avaliar o processo de cicatrização de defeitos cutâneos induzidos, fechados em padrão de figura geométrica, associado ao emprego de técnica de anestesia por tumescência com lidocaína em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). Ademais, avaliar a influência da ação local da anestesia por tumescência com lidocaína em parâmetros cardiorrespiratórios, monitorados nos períodos pré e trans-cirúrgicos, bem como na analgesia pós-operatória.

2. Revisão de Literatura

2.1 Cirurgia reconstrutiva

A remoção de lesões cutâneas por meio de incisão cutânea elíptica, quando possível, é aconselhável, visando facilitar o fechamento da ferida. Porém, em algumas situações, em virtude do tamanho e localização da lesão, este procedimento não é possível, promovendo como resultado final, defeitos irregulares (HEDLUND, 2005). Nos casos de feridas na qual existe dificuldade na oclusão por suturas aposicionais simples, seja pela não oclusão ou pela criação de tensão excessiva da pele, indica-se a utilização de técnicas alternativas de oclusão como opção terapêutica para reconstrução da lesão (TROUT, 2007).

Cirurgias reconstrutivas são geralmente realizadas para o fechamento de defeitos oriundos de traumatismos, correção de anormalidades congênitas ou na exérese de neoplasias (HEDLUND, 2005; PAZZINI et al., 2015). Na maioria das técnicas cirúrgicas reconstrutivas, a criação de uma nova ferida cirúrgica é necessária, na qual deve-se levar em consideração princípios cirúrgicos gerais, como assepsia, instrumentos adequados, delicado manuseio do tecido, além de material e técnica de sutura adequados (CASTRO et al., 2015). Ademais, seu planejamento deve levar em consideração a localização da lesão, elasticidade do tecido disponível, o suprimento sanguíneo e a qualidade do leito da ferida (HEDLUND, 2005). Segundo Pazzini et al. (2015), além da manipulação cautelosa dos tecidos envolvidos, da assepsia rigorosa e da preservação da microcirculação, o fechamento sem tensão, ausência de espaço morto e a escolha da técnica adequada, são pontos fundamentais para o sucesso final.

São várias as técnicas cirúrgicas reconstrutivas disponíveis, sendo que a escolha da técnica apropriada para cada situação é importante no sentido de evitar complicações e custos desnecessários. Pode-se fechar defeitos utilizando incisões de relaxamento ou técnicas de plastia, como retalhos pediculados, deslocados parcialmente de um local doador com a finalidade de cobrir um defeito, ou enxertos, que consistem na transferência de uma porção de pele para um lugar distante (HEDLUND, 2005).

Assim como os princípios cirúrgicos gerais devem ser aplicados em cirurgias reconstrutivas, as complicações que envolvem tais técnicas também são semelhantes às que ocorrem em animais submetidos a cirurgias gerais de tecidos moles, como deiscência, infecção, desenvolvimento de hematoma ou seroma, além da formação de cicatriz exuberante, que podem ser evitados quando o procedimento é planejado de maneira adequada, antes da realização da cirurgia (CASTRO et al., 2015).

O retorno da função de forma mais rápida e com resultados cosméticos favoráveis estão entre os objetivos da cirurgia reconstrutiva, e para que isso aconteça, é fundamental que o cirurgião tenha conhecimentos básicos de cicatrização, de técnicas reconstrutivas e de fatores que podem afetar as feridas, além de eventuais sequelas (PAZZINI et al., 2015).

2.2 Fechamento em padrão de figura geométrica

Excisões clássicas em formatos circulares ou em elipse, realizadas para ressecção de lesões cutâneas, podem comprometer o fechamento da ferida cirúrgica, além de criar cicatrizes com aspectos cosméticos negativos. Isto posto, a ressecção cirúrgica em formato de figura geométrica, reconstruindo os defeitos em formato de triângulo, quadrado ou gravata borboleta, colaboram no sentido de se alcançar bons resultados cosméticos (PAZZINI et al., 2015).

Técnicas de fechamento em padrão de figura geométrica são usadas, sobretudo, em correções cirúrgicas resultantes da ressecção de neoplasias e em anomalias congênitas, uma vez que margens amplas podem ser empregadas e a síntese da ferida cirúrgica apresenta-se fácil (PAZZINI et al., 2015). Nos casos em que há pele móvel frouxa ao redor da ferida, triangular, retangular ou quadrada, pode-se realizar a oclusão centrípeta, na qual a sutura é realizada nos cantos e segue em direção ao centro da ferida (TROUT, 2007), obtendo-se como resultado final, uma linha de sutura em formato de Y, em lesões triangulares, e de X, nos defeitos quadrados e retangulares (HEDLUND, 2005).

A técnica de fechamento em quadrado pode ser empregada como boa opção em defeitos extensos, tanto no tórax quanto no abdômen. Para a realização da

técnica é necessário delimitar a região que será tratada, levando-se em consideração as margens necessárias nos casos de neoplasias, estabelecendo e demarcando previamente a região ao redor da lesão, onde será realizada a incisão. Nos quatro cantos da ferida cirúrgica deve ser realizada a síntese do defeito em padrão de sutura simples separado, na qual os tecidos são progressivamente apostos e as quatro linhas de sutura irão convergir ao centro do defeito sendo observado, ao final da oclusão, uma cicatriz em formato de X (dois triângulos invertidos) (PAZZINI et al., 2015).

2.3 Anestesia por tumescência

A técnica de anestesia por tumescência foi desenvolvida na medicina, por dermatologistas, sendo descrita inicialmente em cirurgias plásticas, como a lipoaspiração, e cirurgias dermatológicas (KLEIN, 1993). A técnica consiste na infiltração de grandes volumes de lidocaína diluída no espaço subcutâneo (KLEIN, 1996). Grandes quantidades do anestésico podem ser injetadas com segurança, em virtude de sua natureza diluída, implicando em baixos riscos de intoxicação (OSTAD; KAGEYAMA; MOY, 1996).

São várias as formulações propostas para o uso na medicina, no entanto o consenso de fórmula padrão é de 1000 mL de NaCl 0,9%, 50 a 100 mL de lidocaína 1%, 1,0 mL de epinefrina 1:1000, e 12,5 mL de bicarbonato de sódio (MEINE, 2009). Porém, outros anestésicos locais também são usados como a bupivacaína (BILGIN et al., 2011), ropivacaína (JOHANSSON et al., 1994; VIGNEAU et al., 2011; ABIMUSSI et al., 2014) e levobupivacaína (DERE et al., 2009; BARI et al., 2011). A técnica já foi descrita em procedimentos variados na medicina, como lipoaspirações (PINTO et al., 1996; UTIYAMA et al., 2003), cirurgias dermatológicas (UPADYA; UPADYA, 2005), cirurgias de plástica facial (HANKE, 2001), mastectomia (CARLSON, 2005), cirurgias para retirada de linfonodos em pacientes com câncer (EICHHORN; RENNER; HAUSTEIN, 2004) e em cirurgias reparadoras de queimaduras (BUSSOLIN et al., 2003).

Entre as inúmeras vantagens da anestesia por tumescência estão a melhor analgesia trans-operatória (GARCÍA-SOMACARRERA et al., 2003) e pós-operatória

(THOMAS, 2001; GARCÍA-SOMACARRERA et al., 2003). Ademais, o emprego de epinefrina diluída na solução proposta, causa vasoconstrição generalizada e prolongada (KLEIN, 1995; KLEIN, 1996), resultando em menor hemorragia durante o procedimento cirúrgico (SAMDAL; AMLAND; BUGGE, 1994; THOMAS, 2001; REPLOGLE, 1993). Além disso, a técnica possui efeito antibacteriano, importante na temática das infecções na ferida cirúrgica (KLEIN, 1999). Também, a expansão tecidual, resultante do grande volume injetado da solução tumescente, minimiza o trauma causado e facilita a cirurgia (THOMAS, 2001).

Figuram entre os transtornos descritos na literatura causados pelo uso da técnica tumescente, a morte de uma paciente submetida a anestesia por tumescência para realização de lipoaspiração (MARTINEZ et al., 2008) e um caso de edema pulmonar (GILLILAND; COATES, 1997). Ademais, alguns estudos demonstraram que a lidocaína e a bupivacaína inibem a síntese de colágeno em culturas de tecidos de fibroblastos, além de apresentaram efeitos citotóxicos sobre diferentes linhagens celulares (STURROCK; NUNN, 1979; DRUCKER et al., 1998; DESAI et al., 2008; HARRIS et al., 2009; SCHERB et al., 2009; FEDDER et al., 2010). No entanto, a investigação do efeito de anestésicos locais, na cicatrização, apresenta resultados controversos (VASSEUR et al., 1984; DRUCKER et al., 1998; DERE et al., 2009; FEDDER et al., 2010; WAITE et al., 2010) e embora existam descrições de complicações e fatalidades decorrentes do emprego de anestesia por tumescência, um estudo envolvendo mais de 15000 pacientes demonstrou que, quando executada de maneira correta, a técnica apresenta riscos mínimos e insignificantes (HANKE; BERNSTEIN; BULLOCK, 1995).

2.4 Anestésicos locais

No ano de 1860 foi descoberto o primeiro anestésico local, a cocaína, princípio ativo das folhas do arbusto andino *Erythroxylon coca*. Seu uso clínico foi proposto, porém em 1892, foi sintetizada a procaína, que por não ser vasoconstritora como a cocaína e não causar dependência, tornou-se o protótipo dos anestésicos locais (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2006).

Define-se como anestésico local toda substância que, quando aplicada em concentrações adequadas, tem a capacidade de bloquear de modo reversível a condução nervosa. Causam a perda da sensibilidade dolorosa por meio do bloqueio da condução nervosa do estímulo doloroso no sistema nervoso central, sem causar a perda da consciência do paciente. Seu mecanismo de ação envolve interações do fármaco com os canais de sódio, sendo que, dessa forma, os anestésicos locais interagem com os canais de sódio na parte interna da membrana celular, bloqueando estes canais (FANTONI; CORTOPASSI; BERNARDI, 2006).

O tecido nervoso, a gordura, vasos sanguíneos e linfáticos competem pelo fármaco no local em que este foi depositado, restando ao tecido nervoso, para sua ação anestésica, apenas uma pequena parte, sendo fundamental o controle de sua absorção no local da aplicação, garantindo um bloqueio anestésico e duração adequados, além da menor toxicidade sistêmica (CARVALHO, 1994).

2.5 Cloridrato de lidocaína

A lidocaína é uma amina derivada da xilidina, que apresenta peso molecular de 234,33 e ponto de fusão entre 127°C e 129°C. Possui lipossolubilidade e tempo de ação moderados, além de alta estabilidade e poder de penetração no tecido nervoso (STEINBROOK; CONCEPCION, 2000).

Segundo Smith e Duce (1971), é um anestésico local hidrossolúvel de curta duração, sob forma de cloridrato, tendo como características, além de sua ação anestésica local, ações antiarrítmicas e hipotensiva, apresentando biotransformação hepática, sendo que, após sua passagem pelo fígado, 75% não se encontra mais no sangue, ocorrendo transformação sobretudo em glicinaxilidina e monoetilglicinaxilidina.

Além de seu uso como anestésico local, também pode ser usada como analgésico sistêmico, apresentando um mecanismo de ação multimodal, por meio da interação direta com os canais de sódio e a transmissão do estímulo nervoso, e de maneira indireta, através de diferentes receptores e vias de transmissão nociceptiva (USCATEGUI; SILVA, 2015).

2.6 Reparação tecidual

Comum a todo tipo de ferida e independente do agente causal, o processo de cicatrização está relacionado diretamente com as condições gerais do organismo, tendo como característica ser sistêmico e dinâmico (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006b). Tem início imediatamente após a ocorrência de trauma, por meio de estágios contínuos e complexos podendo ser definido como o processo de reparação cutânea, na qual as células lesadas são substituídas por tecido fibroso, tendo como consequência a formação de cicatriz, restaurando a continuidade da pele após a ocorrência do trauma (GOMES; BIANCHI, 2015).

A lesão do tecido e o consequente contato do sangue com o colágeno e elementos da matriz extracelular leva a degranulação das plaquetas e ativação da cascata de coagulação e do complemento causando a liberação de mediadores vasoativos e quimiotáticos, responsáveis pelo processo de cicatrização por meio da atração de células inflamatórias para a lesão (WITTE; BARBUL, 1997).

O processo de cicatrização de feridas pode ser dividido em três fases distintas, sendo elas a fase inflamatória, de proliferação e de remodelação (SERHAN; CHIANG, 2004). É um processo contínuo sendo cada uma das fases essencial para o resultado final do reparo. As fases não se excluem, mas se sobrepõem, sendo que a anterior influencia no desenvolvimento e duração da próxima fase. São reguladas, principalmente por citocinas, mediadores responsáveis pela coordenação celular para a produção de proteínas, glicoproteínas de adesão, proteoglicanos, enzimas e outros componentes empregados na reparação tecidual (GOMES; BIANCHI, 2015).

2.6.1 Fase inflamatória da reparação tecidual

A fase inflamatória tem início imediatamente após a lesão por meio da liberação de substâncias vasoconstritoras como tromboxano A₂ e prostaglandinas. O endotélio lesado e as plaquetas estimulam a cascata de coagulação. Grânulos são liberados das plaquetas, objetivando a hemostasia, contendo Fator de Crescimento de Transformação Beta (TGF- β), assim os neutrófilos são atraídos para a região lesionada e produzem radicais livres que auxiliam na destruição de

bactérias, sendo gradativamente substituídos por macrófagos que migram para ferida após 48 a 96 horas da ocorrência da lesão. Os macrófagos são responsáveis pela secreção de citocinas e fatores de crescimento e contribuem para angiogênese, fibroplasia e síntese de matriz extracelular, sendo as principais células antes dos fibroblastos migrarem e a replicação ser iniciada (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006a).

2.6.2 Fase proliferativa da reparação tecidual

A fase proliferativa tem início aproximadamente no quarto dia após a ocorrência da lesão e vai até o término da segunda semana. É constituída pela reepitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno. Com a lesão da membrana basal, ocorre proliferação das células epiteliais das bordas da ferida buscando restabelecer a barreira protetora (LAWRENCE; DIEGELMANN, 1994). A fase de proliferação epitelial tem início por meio da estimulação mitogênica e quimiotática dos queratinócitos, sendo que a formação do tecido de granulação, contendo capilares neoformados é tão importante quanto a própria epitelização no reparo da ferida (FRADE, 2003). A rede vascular encontra-se quiescente no organismo adulto, no entanto, é capaz de dar início à angiogênese, como no processo de cicatrização (LI et al., 1999).

A angiogênese, processo na qual novos vasos sanguíneos são formados a partir de vasos pré-existentes, é essencial para que ocorra cicatrização adequada (FOLKMAN; SHING, 1992). É regulada por sinais presentes no soro e na matriz extracelular local (RISAU, 1997). Esses novos vasos, envolvidos na formação do tecido de granulação, são responsáveis pela nutrição e oxigenação do tecido em crescimento (LI et al., 1999). Fibroblastos dos tecidos vizinhos migram para a ferida e são ativados, sendo que, o fator de crescimento mais importante na ativação e proliferação dos fibroblastos é o Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF) (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006b).

2.6.3 Fase de maturação da reparação tecidual

A fase de maturação ou remodelamento tem como característica principal a deposição de colágeno de maneira organizada, sendo que, este colágeno inicial (colágeno tipo III) tem como características ser mais fino quando comparado aquele presente na pele normal. No decorrer do tempo, o colágeno tipo III é reabsorvido e substituído por um colágeno mais espesso resultando no aumento da força tênsil da ferida, na qual os fibroblastos e leucócitos são os responsáveis por secretar colagenase, que promoverá a lise da matriz antiga. No entanto, a força tênsil jamais retornará a 100%, alcançando 80% três meses após a lesão em que a região da ferida apresentará colágeno menos organizado, quando comparado a pele normal (BROUGHTON; JANIS; ATTINGER, 2006b).

Ao final da fase de maturação, o leito da ferida estará preenchido por tecido de granulação, que lentamente é enriquecido com mais fibras colágenas, melhorando esteticamente a cicatriz, em virtude do acúmulo de massa fibrosa. Ademais, a neovascularização já terá restabelecido a circulação local e a rede linfática estará se regenerando (GUIDUGLI-NETO, 1987).

2.7 Fatores que podem interferir na reparação tecidual

São vários os fatores que interferem na reparação tecidual, entre eles incluem-se fatores relacionados ao animal, ao próprio ferimento e fatores externos. Animais idosos, apresentando doenças intercorrentes, animais desnutridos e animais com diabetes mellitus apresentam retardo no processo de cicatrização (HEDLUND, 2005). Segundo Gomes e Bianchi (2015), endocrinopatias como hipotireoidismo, hiperadrenocorticismos e diabetes mellitus, influenciam negativamente na cicatrização de feridas em pequenos animais. Da mesma forma, a presença de materiais estranhos no local, como sujeira ou mesmo fios de sutura podem interferir na cicatrização normal devido a intensa reação inflamatória (HEDLUND, 2005).

Segundo Hedlund (2005), alguns quimioterápicos e tratamentos radioterápicos podem retardar e inibir a cicatrização. Agentes antineoplásicos apresentam efeito deletérios no processo de cicatrização, sendo que a citotoxicidade

e efeitos antiproliferativos e antimetabólicos dos quimioterápicos, nas células, são críticos para a cicatrização (GOMES; BIANCHI, 2015).

O uso de corticosteroides durante o tratamento de doenças imunomediadas, neoplásicas e inflamatórias prejudicam a cicatrização tecidual, já que apresentam efeitos sobre células reparadoras (GOMES; BIANCHI, 2015). Segundo Hedlund (2005), terapias envolvendo o uso de corticosteroides deprimem todas as fases da cicatrização, além de aumentarem as chances de infecção.

Pacientes não submetidos a tratamento analgésico adequado apresentam dificuldades no processo de cicatrização, comparando-se a animais em que a dor é tratada de maneira correta, sendo que, além de prolongar o tempo da cicatrização das feridas, as chances de infecção cirúrgica também aumentam, em decorrência da depressão do sistema imunológico (HUPPES et al., 2015).

2.8 Efeitos da lidocaína na reparação tecidual

Com relação ao seu efeito na reparação de feridas, Eichhorn e Peterkofsky (1979), sugeriram que a lidocaína desativa a despolimerização microtubular, inibindo a secreção de colágeno, interferindo, assim, na reparação. Ademais, por serem dependentes da concentração de lidocaína, ela reduz a síntese de mucopolissacarídeos e provavelmente de colágeno (MORRIS; TRACEY, 1977). Além disso, interfere na reparação, ao afetar a estabilidade da membrana celular, a condutividade do sódio e o movimento intracelular de cálcio (CHVAPIL et al., 1979).

Segundo Rodrigues et al. (2011), a lidocaína tem influência negativa sob aspectos relacionados à reparação, podendo reduzir os níveis de mastócitos no início da cicatrização e retardar o rearranjo de colágeno. No entanto, apesar desse comprometimento inicial, seu uso não provoca efeitos a longo prazo.

2.9 Dor

Segundo Natalini (2007), a dor pode ser definida como a percepção central e consciente de trauma tissular, ocorrendo frequentemente em animais traumatizados, apresentando alguma enfermidade sistêmica ou submetidos a intervenções

cirúrgicas. A injúria tecidual, decorrente dos procedimentos cirúrgicos, provoca reação inflamatória com aumento da liberação de prostaglandinas, responsável pelo estímulo de nociceptores (ALVES et al., 2001). A dor pós-operatória nos animais causa efeitos mórbidos, aumenta o tempo de recuperação e as complicações, além de retardar o processo de cicatrização e deprimir o perfil imunológico (USCATEGUI; SILVA, 2015).

A dor provoca diversas alterações fisiológicas que podem ser prejudiciais, entre elas a diminuição da ingestão hídrica e de alimentos, o que leva a perda de peso e de proteínas, além de desidratação (PULZ et al., 2005). Além de predispor a perda de peso corpóreo e ao catabolismo protéico, pacientes com dor também se apresentam mais predispostos a automutilação (USCATEGUI; SILVA, 2015). A dor deve ser tratada no sentido de reduzir a morbidade e mortalidade, acelerar a recuperação e diminuir a incidência de dor crônica (POSSO et al., 2006). Além de prejudicar a saúde e o bem-estar animal, dependendo de sua gravidade e intensidade, a dor pode levar o animal a óbito (PENNING, 1996).

Cirurgias oncológicas e que envolvem técnicas reconstrutivas caracterizam-se por apresentar um período pós-operatório acentuadamente doloroso devido à grande manipulação tecidual (USCATEGUI; SILVA, 2015). Em virtude de inibir a fonte primária do processo nociceptivo a analgesia regional diminui a necessidade de anestésicos e analgésicos no período peri-operatório, sendo que, somado a isso, o tempo de recuperação é mais rápido (POSSO et al., 2006).

2.10 Análise de dor nos animais

Segundo Mathews (2000), a sensação de dor é uma experiência individual, na qual animais submetidos a condições semelhantes podem apresentar sensações de dor diferentes. O grau de dor vivenciado pelos animais e sua capacidade de lidar com ela é de difícil avaliação (MATHEWS, 2000; USCATEGUI; SILVA, 2015). Nesse sentido, a avaliação da dor animal revela-se uma missão complicada na medicina veterinária (CASTRO, 2008), sendo necessário saber reconhecê-la para poder preveni-la e tratá-la (LUNA, 2008). Alterações comportamentais nos animais como choros, latidos, rosnados, uivos, gemidos, alterações de postura e de expressão

facial, midríase, sialorreia, proteção da região lesionada, autotraumatismo, além do aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, podem ser indicativos de dor (HUPPES et al., 2015).

Assim como em neonatos humanos, a avaliação da dor animal é complicada em virtude da complexidade de se interpretar reações aversivas (LUNA, 2008). Diante da difícil avaliação da dor pós-operatória em animais, torna-se necessário a utilização de escalas validadas espécie-específicas, tentando-se atingir a objetividade e resultados confiáveis (MATIČIĆ et al., 2010). Dessa forma, vários métodos de avaliação foram desenvolvidos no sentido de possibilitar a avaliação da dor animal, sendo baseados em análises comportamentais e fisiológicas (USCATEGUI; SILVA, 2015).

2.10.1 Escala visual analógica

Várias escalas são utilizadas na clínica de pequenos animais (LUNA, 2008), entre elas a Escala Visual Analógica (VAS), um sistema de pontuação semiobjetivo que tem a finalidade de quantificar a intensidade da dor (GAYNOR; MUIR, 2009). É apresentado como uma linha reta horizontal com 100 mm de comprimento delimitada por intensidades antagônicas de dor, sendo uma delas a ausência total de dor e a outra o máximo de dor possível (HELLYER, 2005). Em humanos, o próprio paciente desenha uma linha vertical no ponto compatível ao grau da sua dor, enquanto que na medicina veterinária, compete a um observador julgar a dor do animal marcando-a na linha horizontal (MICH; HELLYER, 2009), tendo sua precisão influenciada pela variabilidade entre os observadores que tem como tarefa identificar e interpretar os sinais de dor apresentados pelos animais (HOLTON et al., 1998).

2.10.2 Filamentos de von Frey

O método dos filamentos de von Frey consiste em um conjunto de filamentos que permite auferir a sensibilidade cutânea. O teste é iniciado com o filamento de menor diâmetro, que é substituído, sucessivamente, pelos filamentos de diâmetro superior, até que se obtenha uma resposta aversiva, consequência da dor provocada pelo contato do filamento com a região avaliada. A pressão e deformação

de suas hastes, durante a avaliação são transformadas em parâmetros de força em gramas, quantificando de maneira objetiva os processos nociceptivos. É uma metodologia simples, de fácil e rápida utilização, que auxilia na avaliação da dor superficial sem provocar lesão tecidual (VALADÃO; MAZZEI; OLESKOVICZ, 2002). Já foram usados com o objetivo de avaliar a atividade analgésica de várias substâncias em ratos (HARTRICK; WISE; PATTERSON, 1998) e equinos (RÉDUA, 2000; OLESKOVICZ et al., 2001) e a dor pós-cirúrgica em cadelas submetidas a procedimentos de ovariectomia (LASCELLES et al., 1997). Ademais, é considerado uma ferramenta confiável para quantificação de hiperalgesia pós-cirúrgica no ser humano (ILKJAER et al., 1998).

3. Referências

ABIMUSSI, C. J. X.; MENEGHETI, T. M.; WAGATSUMA, J. T.; FLORIANO, B. P.; ARRUDA, A. M. M.; SANTOS, P. S. P.; OLIVA, V. N. L. S. Tumescence local anesthesia with ropivacaine in different concentrations in bitches undergoing mastectomy: plasma concentration and post-operative analgesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**, v. 41, p. 516-525, 2014.

ALVES, A. S.; CAMPELLO, R. A. V.; MAZZANTI, A.; ALIEVI, M. M.; FARIA, R. X.; STEDILE, R.; BRAGA, F. A. Emprego do antiinflamatório não esteróide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Ciência Rural**, v. 31, n. 3, p. 439-444, 2001.

BARI, M. S.; HAQUE, N.; TALUKDER, S. A.; CHOWDHURY, L. H.; ZAHID, M. K.; HASSANUZZAMAN, S. M.; ALAM, M. M.; HUQ, M. A.; HASINA, K.; KHAN, N.; MAHMUD, A. A.; ALI, M. S.; ALAM, M. N. Postoperative pain relief following inguinal hernia repair in children by wound infiltration with levobupivacaine. **Mymensingh Medical Journal**, v. 20, n. 4, p. 586-590, 2011.

BILGIN, T. E.; BOZLU, M.; ATICI, S.; CAYAN, S.; TASDELEN, B. Wound Infiltration with Bupivacaine and Intramuscular Diclofenac Reduces Postoperative Tramadol Consumption in Patients Undergoing Radical Retropubic Prostatectomy: A Prospective, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Study. **Urology**, v. 78, n. 6, p. 1281-1285, 2011.

BREWER, J. D.; ROENIGK, R. K. Anestesia tumescente: técnica auxiliar para excisões extensas em cirurgia dermatológica. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n. 2, p. 140-143, 2010.

BROUGHTON, G. II; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. The basic science of wound healing. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 117, p. 12S-34S, 2006a.

BROUGHTON, G. II; JANIS, J. E.; ATTINGER, C. E. Wound healing: an overview. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 117, p. 1eS-32eS, 2006b.

BUSSOLIN, L.; BUSONI, P.; GIORGI, L.; CRESCIOLLI, M.; MESSERI, A. Tumescence local anesthesia for the surgical treatment of burns and postburn sequelae in pediatric patients. **Anesthesiology**, v. 99, n. 6, p. 1371-1375, 2003.

CARLSON, G. W. Total mastectomy under local anesthesia: The tumescent technique. **The Breast Journal**, v. 11, n. 2, p. 100-102, 2005.

CARVALHO, J. C. A. Farmacologia dos anestésicos locais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 44, n. 1, p. 75-82, 1994.

CASTRO, D. S. **Comparação entre o efeito analgésico da morfina e do tramadol epidural em gatos (*Felis catus domesticus*)**. 2008. 48 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R.; DE NARDI, A. B.; PAZZINI, J. M. Introdução à anatomia. In: _____. **Princípios e Técnicas de Cirurgias Reconstructivas da Pele de Cães e Gatos (Atlas Colorido)**. 1. ed. Curitiba: Medvep, 2015. cap. 1, p. 10-16.

CHVAPIL, M.; HAMEROFF, S. R.; O'DEA, K.; PEACOCK, E. E. Local anesthetics and wound healing. **The Journal of Surgical Research**, v. 27, n. 6, p. 367-371, 1979.

DERE, K.; SEN, H.; TEKSOZ, E.; OZKAN, S.; DAGLI, G.; SUCULLU, I.; FILIZ, A. I.; IPCIOGLU, O. M.; KUCUKODACI, Z. The comparison of the effects of different doses of levobupivacaine infiltration on wound healing. **Journal of Investigative Surgery**, v. 22, n. 2, p. 112-116, 2009.

DESAI, S. P.; KOJIMA, K.; VACANTI, C. A.; KODAMA, S. Lidocaine inhibits NIH-3T3 cell multiplication by increasing the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21). **Anesthesia & Analgesia**, v. 107, n. 5, p. 1592-1597, 2008.

DRUCKER, M.; CARDENAS, E.; ARIZTI, P.; VALENZUELA, A.; GAMBOA, A. Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing. **World Journal of Surgery**, v. 22, n. 4, p. 394-397, 1998.

EICHHORN, J. H.; PETERKOFISKY, B. Local anesthetic-induced inhibition of collagen secretion in cultured cells under conditions where microtubules are not depolymerized by these agents. **The Journal of Cell Biology**, v. 81, n. 1, p. 26-42, 1979.

EICHHORN, K.; RENNER, R.; HAUSTEIN, U. F. Sentinel node biopsy in melanoma of the trunk and extremities in tumescent local anesthesia. **Dermatologic Surgery**, v. 30, n. 2, p. 253-256, 2004.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G.; BERNARDI, M. M. Anestésicos locais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 144-151.

FEDDER, C.; BECK-SCHIMMER, B.; AGUIRRE, J.; HASLER, M.; ROTH-Z'GRAGGEN, B.; URNER, M.; KALBERER, S.; SCHLICKER, A.; VOTTA-VELIS, G.; BONVINI, J. M.; GRAETZ, K.; BORGEAT, A. In vitro exposure of human fibroblasts to local anaesthetics impairs cell growth. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 162, n. 2, p. 280-288, 2010.

FOLKMAN, J.; SHING, Y. Angiogenesis. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 16, p. 10931-10934, 1992.

FRADE, M. A. C. **Úlcera de perna: Caracterização clínica e perfil imunohistopatológico da cicatrização na presença da biomembrana de látex natural da seringueira *Hevea brasiliensis***. 2003. 166 f. Tese (Doutorado em Medicina) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2003.

GARCÍA-SOMACARRERA, E.; RODRIGUEZ-SANJUÁN, J. C.; CARCELLER-MALO, J. M.; GÓMEZ-FLEITAS, M. Anestesia local por tumescencia con solución de Klein modificada comparada con anestesia general en la intervención por sinus pilonidal. **Cirugía Española**, v. 74, n. 2, p. 82-85, 2003.

GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Manual de controle da dor em Medicina Veterinária**. 2. ed. São Paulo: MedVet, 2009. 643 p.

GILLILAND, M. D.; COATES, N. Tumescent liposuction complicated by pulmonary edema. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 99, n. 1, p. 215-219, 1997.

GOMES, C.; BIANCHI, S. P. Fisiologia da reparação cutânea. In: CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R.; DE NARDI, A. B.; PAZZINI, J. M. **Princípios e Técnicas de Cirurgias Reconstitutivas da Pele de Cães e Gatos (Atlas Colorido)**. 1. ed. Curitiba: Medvep, 2015. cap. 2, p. 17-23.

GUIDUGLI-NETO, J. The effect of roentgen radiation on the capillary sprontsonal superficial loops of granulation tissue I: quantitative study of the vascular volume. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**, v. 1, p. 6-8, 1987.

GUIRRO, E. C. B. P.; CUNHA, O.; THOMAS, L. D. Efeito antinociceptivo da anestesia local por tumescência em cadelas submetidas à mastectomia completa bilateral. **Veterinária em Foco**, v. 11, n. 1, p. 12-21, 2013.

HANKE, C. W. The tumescent facial block: Tumescent local anesthesia and nerve block anesthesia for full-face laser resurfacing. **Dermatologic Surgery**, v. 27, n. 12, p. 1003-1005, 2001.

HANKE, C. W.; BERNSTEIN, G.; BULLOCK, S. Safety of tumescent liposuction in 15,336 patients. National survey results. **Dermatologic Surgery**, v. 21, n. 5, p. 459-462, 1995.

HARRIS, K. L.; BAINBRIDGE, N. J.; JORDAN, N. R.; SHARPE, J. R. The effect of topical analgesics on ex vivo skin growth and human keratinocyte and fibroblast behavior. **Wound Repair and Regeneration**, v. 17, n. 3, p. 340-346, 2009.

HARTRICK, C. T.; WISE, J. J.; PATTERSON, J. S. Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. **Anesthesia & Analgesia**, v. 86, n. 3, p. 557-560, 1998.

HEDLUND, C. S. Cirurgia do Sistema Tegumentar. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. cap. 18, p. 135-230.

HELLYER, P. W. Pain Identification. In: ETTINGER, S.; FELDMAN, C. (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. St. Louis: Elsevier Inc, 2005. v. 1, p. 16-21.

HOLTON, L. L.; SCOTT, E. M.; NOLAN, A. M.; REID, J.; WELSH, E.; FLAHERTY, D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 212, n. 1, p. 61-66, 1998.

HUPPES, R. R.; PAZZINI, J. M.; DE NARDI, A. B.; CASTRO, J. L. C. Cuidados pré, trans e pós-cirúrgico. In: CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R.; DE NARDI, A. B.; PAZZINI, J. M. **Princípios e Técnicas de Cirurgias Reconstrutivas da Pele de Cães e Gatos (Atlas Colorido)**. 1. ed. Curitiba: Medvep, 2015. cap. 4, p. 38-50.

ILKJAER, S.; NIKOLAJSEN, L.; HANSEN, T. M.; WERNBERG, M.; BRENNUM, J.; DAHL, J. B. Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. **British Journal of Anesthesia**, v. 81, n. 5, p. 707-712, 1998.

JOHANSSON, B.; GLISE, H.; HALLERBACK, B.; DALMAN, P.; KRISTOFFERSSON, A. Preoperative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cholecystectomy. **Anesthesia & Analgesia**, v. 78, n. 2, p. 210-214, 1994.

KLEIN, J. A. Tumescent technique for local anesthesia improves safety in large-volume liposuction. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 92, n. 6, p. 1085-1098, 1993.

KLEIN, J. A. Tumescent liposuction and improved postoperative care using Tumescent Liposuction Garments. **Dermatologic Clinics**, v. 13, n. 2, p. 329-338, 1995.

KLEIN, J. A. Tumescent technique for local anesthesia. **Western Journal of Medicine**, v. 164, n. 6, p. 517, 1996.

KLEIN, J. A. Antibacterial effects of tumescent lidocaine. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 104, n. 6, p. 1934-1936, 1999.

LASCELLES, B. D. X.; CRIPPS, P. J.; JONES, A.; WATERMAN, A. E. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. **Pain**, v. 73, n. 3, p. 461-471, 1997.

LAWRENCE, W. T.; DIEGELMANN, R. F. Growth factors in wound healing. **Clinics in Dermatology**, v. 12, n. 1, p. 157-169, 1994.

LI, J.; FOITZIK, K.; CALAUTTI, E.; BADEN, H.; DOETSCHMAN, T.; DOTTO, G. P. TGF-beta3, but not TGF-beta1, protects keratinocytes against 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced cell death in vitro and in vivo. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 7, p. 4213-4219, 1999.

LUNA, S. P. L. Dor, senciência e bem-estar em animais: senciência e dor. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 11, supl. 1, p. 17-21, 2008.

MARTINEZ, M. A.; BALLESTEROS, S.; SEGURA, L. J.; GARCIA, M. Reporting a fatality during tumescent liposuction. **Forensic Science International**, v. 178, n. 1, p. e11-e16, 2008.

MATHEWS, K. A. Pain assessment and general approach to management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 4, p. 729-755, 2000.

MATIČIĆ, D.; STEJSKAL, M.; PEĆIN, M.; KRESZINGER, M.; PIRKIĆ, B.; VNUK, D.; SMOLEC, O.; RUMENJAK, V. Correlation of pain assessment parameters in dogs with cranial cruciate surgery. **Veterinarski Arhiv**, v. 80, n. 5, p. 597-609, 2010.

MEINE, J. G. Local anesthetics. In: VIDIMOS, A. T.; AMMIRATI, C. T.; POBLETE-LOPEZ, C. **Dermatologic Surgery**. New York: Saunders Elsevier, 2009. p. 49-57.

MICH, P. M.; HELLYER, P. W. Objective, Categorical Methods for Assessing Pain and Analgesia. In: GAYNOR, J. S.; MUIR, W. W. **Handbook of veterinary pain management**. 2. ed. St. Louis: Mosby, 2009. p. 78-109.

MORRIS, T.; TRACEY, J. Lignocaine: its effects on wound healing. **British Journal of Surgery**, v. 64, n. 12, p. 902-903, 1977.

NATALINI, C. C. **Teoria e técnicas em anestesiologia veterinária**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 296 p.

OLESKOVICZ, N.; DUQUE, J. C.; BALESTRERO, L. T. ; FARIAS, A.; VALADÃO, C. A. Preemptive analgesic effect of epidural ketamine or ketamine S(+) in postincisional pain in horse. **Archives of Veterinary Science**, v. 6, n. 1, p. 13, 2001.

OSTAD, A.; KAGEYAMA, N.; MOY, R. L. Tumescent anesthesia with a lidocaine dose of 55 mg/kg is safe for liposuction. **Dermatologic Surgery**, v. 22, n. 11, p. 921-927, 1996.

PAZZINI, J. M.; DE NARDI, A. B.; CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R. Técnicas de fechamento geral e em padrão de figuras geométricas. In: CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R.; DE NARDI, A. B.; PAZZINI, J. M. **Princípios e Técnicas de Cirurgias Reconstitutivas da Pele de Cães e Gatos (Atlas Colorido)**. 1. ed. Curitiba: Medvep, 2015. cap. 6, p. 77-88.

PENNING, J. P. Pre-emptive analgesia: what does it mean to the clinical anaesthetist? **Canadian Journal of Anaesthesia**, v. 43, n. 2, p. 97-101, 1996.

PINTO, E. B. S.; ERAZO, P. J.; PRADO FILHO, F. S. A.; MUNIZ, A. C.; SALAZAR, G. H. Superficial liposuction. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 20, n. 2, p. 111-122, 1996.

POSSO, I. P.; ROMANEK, R. M.; AWADE, R.; SOUZA, A. M. T. Dor. In: CANGIANI, L. M.; POSSO, I. P.; POTÉRIO, G. M. B.; NOGUEIRA, C. S. **Tratado de Anestesiologia- SAESP**. 6. ed. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 427-450.

PULZ, R. S.; MAIA, J.; PETRUCCI, B. P. L.; SCHIOCHET, F.; SLVEIRA, R. F. S.; FERRARI, Q. Avaliação da função renal de cães submetidos a administração de Flunixin Meglumine durante a anestesia geral. **Veterinária em Foco**, v. 3, n. 1, p. 29-36, 2005.

RÉDUA, M. A. **Efeito da cetamina injetada por via epidural na hiperalgesia pós incisional em equinos**. 2000. 46 f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Jaboticabal, 2000.

REPLOGLE, S. L. Experience with tumescent technique in lipoplasty. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 17, n. 3, p. 205-209, 1993.

RISAU, W. Mechanisms of angiogenesis. **Nature**, v. 386, n. 6626, p. 671-674, 1997.

RODRIGUES, F. V.; HOCHMAN, B.; WOOD, V. T.; SIMÕES, M. J.; JULIANO, Y.; FERREIRA, L. M. Effects of lidocaine with epinephrine or with buffer on wound healing in rat skin. **Wound Repair and Regeneration**, v. 19, n. 2, p. 223-228, 2011.

SAMDAL, F.; AMLAND, P. F.; BUGGE, J. F. Blood loss during liposuction using the tumescent technique. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 18, n. 2, p. 157-160, 1994.

SCHERB, M. B.; HAN, S. H.; COURNEYA, J. P.; GUYTON, G. P.; SCHON, L. C. Effect of bupivacaine on cultured tenocytes. **Orthopedics**, v. 32, n. 1, p. 26, 2009.

SERHAN, C. N.; CHIANG, N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entrée for resoleomics. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 69-95, 2004.

SMITH, E. R.; DUCE, B. R. The acute anti-arrhythmic and toxic effects in mice and dogs of 2-ethylamino-2', 6'-acetoxylidine (L-86), a metabolite of lidocaine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 179, n. 3, p. 580-585, 1971.

STEINBROOK, R. A.; CONCEPCION, M. A. Respiratory gas exchange and hemodynamics during lumbar epidural anesthesia: effects of lidocaine with or without epinephrine. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 25, n. 4, p. 380-384, 2000.

STURROCK, J. E.; NUNN, J. F. Cytotoxic effects of procaine, lignocaine and bupivacaine. **British Journal of Anaesthesia**, v. 51, n. 4, p. 273-281, 1979.

THOMAS, J. Adjunctive tumescent technique in massive resections. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 25, n. 5, p. 343-346, 2001.

TROUT, N. J. Princípios da Cirurgia Plástica e Reconstructiva. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3. ed. Barueri: Manole, 2007. cap. 22, p. 274-292.

UPADYA, M.; UPADYA, G. M. Anesthesia for dermatological surgery. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 71, n. 3, p. 145-154, 2005.

USCATEGUI, R. A. R.; SILVA, J. A. R. Anestesia e analgesia na cirurgia reconstructiva. In: CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R.; DE NARDI, A. B.; PAZZINI, J. M. **Princípios e Técnicas de Cirurgias Reconstructivas da Pele de Cães e Gatos (Atlas Colorido)**. 1. ed. Curitiba: Medvep, 2015. cap. 5, p. 51-76.

UTIYAMA, Y.; DI CHIACCHIO, N.; YOKOMIZO, V.; BENEMOND, T. M.; METELMANN, U. Estudo retrospectivo de 288 lipoaspirações realizadas no Serviço de Dermatologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 4, p. 435-442, 2003.

VALADÃO, C. A. A.; MAZZEI, S.; OLESKOVICZ, N. Injeção epidural de morfina ou cetamina em cães: Avaliação do efeito analgésico pelo emprego de filamentos de von Frey. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 54, n. 4, p. 383-389, 2002.

VASSEUR, P. B.; PAUL, H. A.; DYBDAL, N.; CRUMLEY, L. Effects of local anesthetics on healing of abdominal wounds in rabbits. **American Journal of Veterinary Research**, v. 45, n. 11, p. 2385-2388, 1984.

VIGNEAU, A.; SALENGRO, A.; BERGER, J.; ROUZIER, R.; BARRANGER, E.; MARRET, E.; BONNET, F. A double blind randomized trial of wound infiltration with ropivacaine after breast cancer surgery with axillary nodes dissection. **BMC Anesthesiology**, v. 11, n. 23, 2011.

WAITE, A.; GILLIVER, S. C.; MASTERSON, G. R.; HARDMAN, M. J.; ASHCROFT, G. S. Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. **British Journal of Anaesthesia**, v. 104, n. 6, p. 768-773, 2010.

WELCH, J. D. History of tumescent anesthesia, part I: from American surgical textbooks of the 1920s and 1930s. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 18, n. 5, p. 353-357, 1998.

WITTE, M. B.; BARBUL, A. General principles of wound healing. **Surgical Clinics of North America**, v. 77, n. 3, p. 509-528, 1997.

CAPÍTULO 2 - Efeitos analgésicos e no processo de cicatrização da anestesia por tumescência com lidocaína em defeitos cutâneos fechados em padrão de figura geométrica em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*)

RESUMO - Cirurgias reconstrutivas são empregadas no fechamento de feridas na qual existe dificuldades de oclusão. Podem apresentar um pós-operatório doloroso devido a grande manipulação tecidual. Assim, o uso de técnicas como a de anestesia por tumescência com lidocaína, são importantes, em virtude de proporcionar melhor analgesia trans e pós-operatória. No entanto, a lidocaína pode interferir na cicatrização. Assim, delineou-se um estudo a fim de avaliar a cicatrização de defeitos cutâneos induzidos, fechados em padrão de figura geométrica, associado ao emprego de anestesia por tumescência com lidocaína em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). Ademais, avaliar sua influência em parâmetros cardiorrespiratórios e na analgesia pós-operatória. Foi realizado no Hospital Veterinário da UNESP, Câmpus de Jaboticabal – SP, um estudo com 27 coelhos, separados em três grupos, compreendidos em GC (fechamento em padrão de figura geométrica sem o emprego de tumescência), GS (fechamento em padrão de figura geométrica associado ao emprego de tumescência com solução fisiológica 0,9%) e GL (fechamento em padrão de figura geométrica associado ao emprego de anestesia por tumescência com lidocaína). Realizaram-se avaliações macroscópicas das lesões, observando-se exsudato, edema, coloração e aspecto cosmético da ferida e microscópicas, observando-se proliferação vascular, células mononucleares e polimorfonucleares, proliferação fibroblástica, colagenização, reepitelização e hemorragia. A avaliação da analgesia pós-operatória foi realizada por Escala Visual Analógica e por filamentos de von Frey. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística (teste não paramétrico de Friedman, pós-teste de Dunns, análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey, considerando-se diferença significativa quando $p < 0,05$). Em nenhuma das variáveis macroscópicas e microscópicas ocorreu diferenças significativas entre os grupos ($p > 0,05$). Houve diferença significativa na frequência cardíaca ($p = 0,0002$), sendo menor no GL, e respiratória ($p = 0,002$), sendo maior no GC. Houve diferença significativa na pressão arterial média ($p = 0,026$), sendo maior no GL e na concentração expirada de isoflurano ($p = 0,02$), sendo menor no GL. Não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) no teste de filamentos de von Frey e na Escala Visual Analógica, bem como entre os momentos avaliados. Ainda em relação a Escala Visual Analógica, não ocorreu diferença significativa entre os avaliadores ($p > 0,05$). Ademais, em nenhum animal foi necessário realizar reaplicação de analgésico além dos momentos propostos. Dessa forma, conclui-se que não há diferença entre a anestesia geral inalatória quando comparada a sua associação com anestesia por tumescência com lidocaína na analgesia pós-operatória de coelhos submetidos a fechamento de defeitos em padrão de figura geométrica. No entanto, a técnica tumescente oferece benefícios como a redução do consumo de anestésico inalatório, estabilidade das frequências cardíaca e respiratória e menor hipotensão. Ademais, não prejudica a cicatrização.

Palavras-chave: Anestésico local, Cirurgia reconstrutiva, Dor, Reparação tecidual

Analgesics effects and in the healing process of tumescent anesthesia with lidocaine in cutaneous defects closed in geometric figure in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)

ABSTRACT - Reconstructive surgeries are used to close wounds in which there is difficulties of occlusion. Because of its large tissue manipulation it may have a painful post-operative. Thus, the use of techniques such as tumescent anesthesia with lidocaine are important because it provides better analgesia during and after the surgery. However, lidocaine can interfering in the healing process. Therefore, a study was devised to evaluate the healing process of induced cutaneous defects, closed in geometric figure associated with the use of tumescent anesthesia with lidocaine in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). Besides, to assess its influence in cardiorespiratory parameters and in postoperative analgesia. It was held at the Veterinary Teaching Hospital of UNESP, campus of Jaboticabal - SP, a study involving 27 rabbits, divided into three groups being GC (defects closed in geometric figure without the use of tumescence), GS (defects closed in geometric figure associated with the use of tumescence with saline solution 0,9 %) and GL (defects closed in geometric figure associated with the use of tumescent anesthesia with lidocaine). Macroscopic assessments were made observing exudate, edema, color and cosmetic aspect of the wound and microscopic evaluations, observing vascular proliferation, mononuclear cells and polymorphonuclear cells, fibroblast proliferation, collagen deposition, reepithelialization and bleeding. The evaluation of postoperative analgesia was made by Visual Analogue Scale and von Frey filaments. Data were subjected to statistical analysis (nonparametric Friedman test, Dunns post-test, analysis of variance (ANOVA) and Tukey test, considering significant difference when $p < 0,05$). There was no significant difference between groups ($p > 0,05$) on macroscopic variables and microscopic variables. There was significant difference in heart rate ($p = 0,0002$), being lower in GL, and respiratory rate ($p = 0,002$), being higher in GC. There was significant difference in mean blood pressure ($p = 0,026$), being higher in GL, and In the isoflurane expired concentration ($p = 0,02$), being lower in GL. There was no significant difference between groups ($p > 0,05$) on von Frey filaments test and Visual Analogue Scale and between the moments assessed. Furthermore, in the Visual Analogue Scale, there was no significant difference between the evaluators ($p > 0,05$). Moreover, in no animal was necessary to reapply analgesic besides the proposed times. Thus, it's concluded that there is no difference between inhalation anesthesia when compared to its association with tumescent anesthesia with lidocaine in postoperative analgesia of rabbits subjected to the closing of defects in geometric figure. However, tumescent technique offers benefits such as reducing the consumption of inhalational anesthetic, stability of heart rate and respiratory rate and less hypotension. Besides, it do not affect the healing process.

Keywords: Local anesthetic, Pain, Reconstructive surgery, Tissue repair

1. Introdução

Dependendo do tamanho e da localização de uma lesão, não é possível realizar sua excisão cirúrgica por meio de incisão cutânea elíptica, criando-se assim, defeitos irregulares (HEDLUND, 2005) que requerem a utilização de técnicas de oclusão alternativas como as de cirurgia reconstrutiva (TROUT, 2007).

São várias as técnicas cirúrgicas reconstrutivas à disposição do cirurgião (HEDLUND, 2005). Entre elas encontram-se as técnicas de fechamento em padrão de figura geométrica, indicadas na correção de ressecções de neoplasias, bem como em anomalias congênitas (PAZZINI et al., 2015). A oclusão ocorre de forma centrípeta, na qual a sutura é realizada nos cantos e segue em direção ao centro da ferida (TROUT, 2007).

Cirurgias reconstrutivas têm como característica a presença de pós-operatório doloroso em decorrência da grande manipulação dos tecidos envolvidos (USCATEGUI; SILVA, 2015). O uso de técnicas como as de anestesia por tumescência com lidocaína proporcionam uma anestesia local de qualidade, através da infiltração subcutânea de grande volume de lidocaína e epinefrina diluída, causando edema da região cirúrgica (KLEIN, 1996; WELCH, 1998). Entre as vantagens da anestesia por tumescência estão a melhor analgesia trans-operatória (GARCÍA-SOMACARRERA et al., 2003) e pós-operatória (THOMAS, 2001; GARCÍA-SOMACARRERA et al., 2003), além de estar relacionada com menor consumo de anestésico inalatório e maior estabilidade das frequências cardíaca e respiratória (GUIRRO; CUNHA; THOMAS, 2013). No entanto, segundo Rodrigues et al. (2011), a lidocaína empregada na solução tumescente pode ter influência negativa sob aspectos relacionados à reparação.

Objetivou-se com este estudo avaliar o processo de cicatrização de defeitos cutâneos induzidos, fechados em padrão de figura geométrica, associado ao emprego de técnica de anestesia por tumescência com lidocaína em coelhos (*Oryctolagus cuniculus*). Ademais, avaliar a influência da ação local da anestesia por tumescência com lidocaína em parâmetros cardiorrespiratórios, monitorados nos períodos pré e trans-cirúrgicos, bem como na analgesia pós-operatória.

2. Material e métodos

2.1 Seleção dos animais

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de animais (CEUA) da Universidade Estadual Paulista – Unesp, Câmpus de Jaboticabal¹.

Este estudo foi conduzido no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel”, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Câmpus de Jaboticabal, utilizando-se 27 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*), da raça Nova Zelândia Branco, fêmeas, com 60 dias de idade. Os coelhos foram mantidos no biotério da Pós-Graduação do Hospital Veterinário em gaiolas individuais de dimensões de 80 cm x 50 cm x 35 cm, sendo fornecidas ração comercial própria para a espécie e água à vontade.

2.2 Delineamento experimental

Os animais foram distribuídos em três grupos, de nove animais cada, e foram todos submetidos a mesma técnica cirúrgica reconstrutiva de fechamento em padrão de figura geométrica. Os grupos foram denominados de GC - Grupo Controle (fechamento em padrão de figura geométrica sem o emprego de tumescência), GL - Grupo Lidocaína (fechamento em padrão de figura geométrica associado ao emprego de anestesia por tumescência com lidocaína²) e GS - Grupo Solução (fechamento em padrão de figura geométrica associado ao emprego de tumescência com solução fisiológica 0,9%³).

2.3 Protocolo anestésico

O protocolo anestésico ao qual os animais foram submetidos consistiu de midazolam⁴, na dose de 0,5 mg/kg pela via intramuscular (IM) e cloridrato de

¹ Protocolo n°: 01340/15

² Xylestesin 2% com epinefrina – Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos – Itapira – São Paulo – Brasil

³ Fisiológico 0,9% – JP Industria Farmacêutica S.A – Ribeirão Preto – São Paulo – Brasil

⁴ Midazolam – Medley Industria Farmacêutica Ltda – Campinas – São Paulo – Brasil

tramadol⁵, na dose de 5 mg/kg pela mesma via. Com os animais tranquilizados, realizou-se ampla remoção dos pelos da região lateral esquerda do tórax. Ato contínuo, realizou-se venopunção da veia auricular com cateter de calibre 24⁶, para fluidoterapia de manutenção com solução fisiológica 0,9%³ e procedeu-se indução e manutenção anestésica via máscara facial vedada, com isoflurano⁷ na dose de 3% diluído em 100% oxigênio, para produzir um plano anestésico cirúrgico.

2.4 Procedimento cirúrgico

Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito para que a demarcação prévia do defeito de 4 cm², no formato de um quadrado, fosse realizada no lado esquerdo do tórax. Partindo-se 3 cm da espinha da escápula no sentido caudal e 1 cm abaixo do processo espinhoso da coluna vertebral, a demarcação do defeito foi realizada com auxílio de caneta cirúrgica⁸ e régua, do 9° ao 11° espaço intercostal (Figura 1A). Na sequência, realizou-se a antissepsia prévia com clorexidine⁹ e solução de álcool à 70%¹⁰. Ato contínuo, empregou-se a técnica de tumescência 10 minutos antes da incisão cirúrgica após se proceder a indução e manutenção anestésica. Com agulha hipodérmica 25x7¹¹, posicionada no subcutâneo, conectada a uma seringa de 60 mL¹² (Figura 1B), iniciou-se a administração da solução de tumescência em leque com volume fixo de infiltração de 15mL/kg para todos os animais (adaptado de Abimussi et al., 2013) e tempo de administração de dois minutos (Figura 1C). No grupo GL, a solução foi preparada no momento em que se realizou o procedimento de tumescência e foi composta de 1000 ml de solução fisiológica³ 0,9%, 50 ml de lidocaína² 1%, 1 ml de epinefrina² 1:10000 e 12,5 ml de bicarbonato de sódio 8,4%¹³, de acordo com a solução

⁵ Tramal – Medley Industria Farmacêutica Ltda – Campinas – São Paulo – Brasil

⁶ Cateter BD Angiocath 24 – Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora – Minas Gerais – Brasil

⁷ Isoflurine –Cristália – Itapira – São Paulo – Brasil

⁸ Skins – T Surgical Skin Marker – Batrik Medical Manufacturing Inc – Quebec – Canadá

⁹ Solução de Digliconato de Clorexidina Loção Aquosa 0,2% - Rioquímica Ind. Farmacêutica - São José do Rio Preto - São Paulo – Brasil

¹⁰ Álcool Etílico 70% – Emfal Especialidades Químicas – Betim – Minas Gerais – Brasil

¹¹ Agulha descartável estéril – Injex Industria Cirúrgica Ltda – Ourinhos – São Paulo – Brasil

¹² Seringa descartável estéril – Becton, Dickinson Indústria Cirúrgica Ltda – Juiz de Fora – Minas Gerais – Brasil

¹³ Bicarbonato de sódio – Farmace Indústria Químico – Farmacêutica Cearense Ltda – Barbalha – Ceará – Brasil

tumescente de Klein, recomendada para humanos (SOMMER; SATTLER, 2001), com valor de pH 7,66. No grupo GS, a solução foi composta exclusivamente de solução fisiológica³ 0,9%, com valor de pH 7,63. O valor de pH de ambas as soluções foi mensurado com auxílio de um pHmetro¹⁴. No grupo GC, foi confeccionado o defeito nas mesmas condições dos outros dois grupos, porém não se utilizou nenhuma solução para causar tumescência.

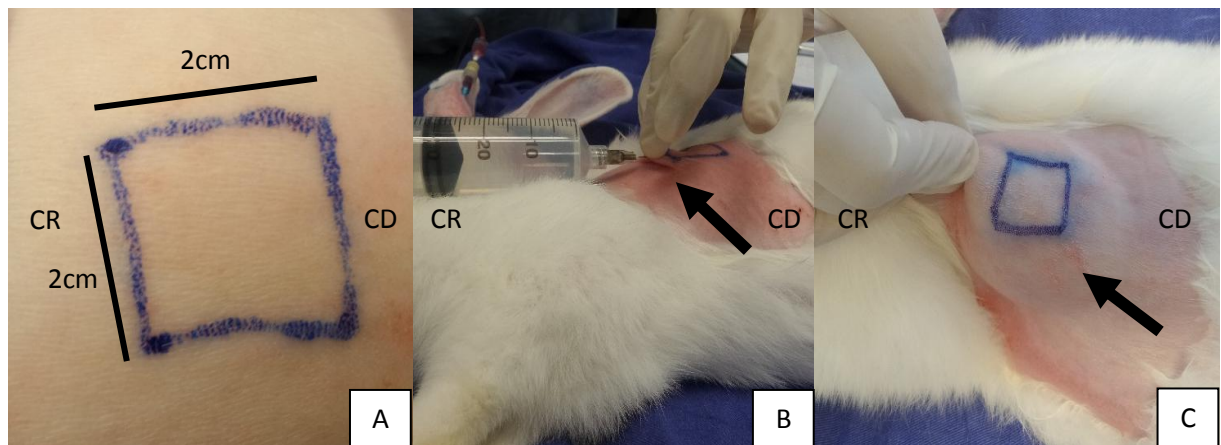


Figura 1 Imagens fotográficas da técnica de anestesia por tumescência com lidocaína realizada em coelhos.

A) Quadrado de 4 cm² confeccionado com auxílio de caneta cirúrgica e régua, para criação do defeito no tórax, onde foi administrado no espaço subcutâneo a solução de tumescência. B) Técnica de tumescência realizada com agulha hipodérmica 25x7, posicionada no subcutâneo, conectada a seringa de 60mL (seta). C) Aspecto da região após a infiltração subcutânea da solução tumescente (seta).

CR - Cranial; CD - Caudal.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

Ato contínuo à realização da técnica de tumescência, realizou-se a antisepsia definitiva com clorexidine⁹ e solução de álcool à 70%¹⁰. Em seguida, realizou-se a lesão no tórax, dando início ao procedimento de cirurgia reconstrutiva. Com o auxílio de uma lâmina de bisturi n^o15¹⁵ foi excisado o fragmento cutâneo de 4 cm², 2 cm de comprimento por 2 cm de largura formando um quadrado (Figura 2A), sendo que o limite considerado para profundidade da incisão, foi o músculo cutâneo do tronco. Após retirar o fragmento de pele da solução de continuidade oriunda da

¹⁴ Novatecnica – Equipamentos para Laboratório – Piracicaba – São Paulo – Brasil

¹⁵ Lâmina de bisturi N15 - Solidor – São Paulo – São Paulo – Brasil

lesão induzida no tórax, iniciou-se a síntese do defeito em padrão de figura geométrica partindo da extremidade para o centro da lesão (Figura 2B). A síntese da ferida cirúrgica foi realizada com suturas em padrão simples separado utilizando fio nylon 4.0¹⁶ para dermorrafia com fechamento em padrão de figura geométrica em todos os grupos (Figura 2C). Ao final da cirurgia, a ferida foi coberta com auxílio de gaze¹⁷ e esparadrapo¹⁸.

Os parâmetros de frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), pressão arterial média (PAM) e concentração expirada de isoflurano foram monitorados em 7 momentos diferentes entre os períodos pré e trans-cirúrgicos (ato contínuo após à administração da medicação pré-anestésica (MPA), à indução anestésica, à administração da solução de tumescência, ao início da cirurgia, aos 5 minutos, aos 10 minutos e ao final da cirurgia).

O tempo do procedimento cirúrgico, desde a administração da medicação pré-anestésica até o final da cirurgia, foi de 30 minutos para todos os animais. Além disso, os animais foram operados de maneira aleatória e todas as cirurgias foram realizadas pelo mesmo cirurgião.

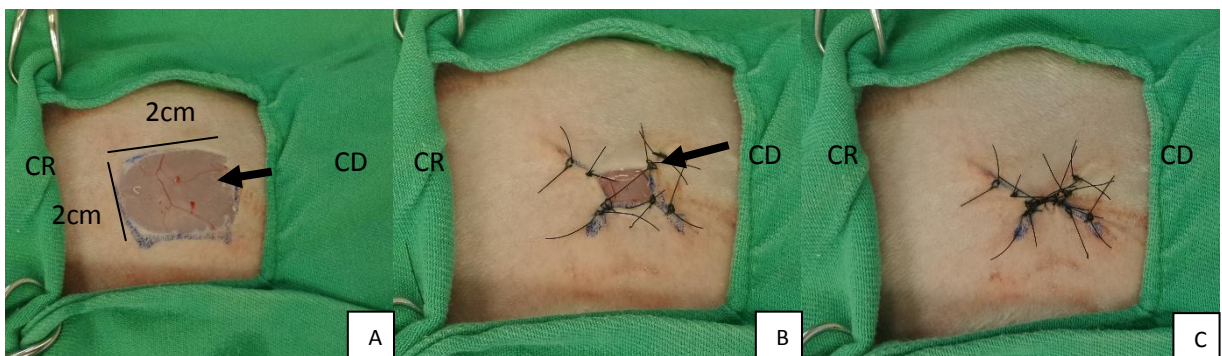


Figura 2 Imagens fotográficas da ferida cirúrgica.

A) Defeito cutâneo em formato de quadrado medindo 4 cm², 2 cm de comprimento por 2 cm de largura, músculo cutâneo do tronco como limite considerado para profundidade da incisão (seta). B) Síntese do defeito em padrão de figura geométrica partindo da extremidade para o centro da lesão (seta). C) Aspecto final da ferida cirúrgica apresentando cicatriz em formato de X.

CR - Cranial; CD - Caudal.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

¹⁶ Nylon Monofilamentar – Point Suture do Brasil IND. de Fios Cirúrgicos Ltda – Fortaleza – Ceará – Brasil

¹⁷ Gaze Hidrófila Estéril – Herika America Medical Ltda – Curvelo – Minas Gerais – Brasil

¹⁸ Esparadrapo – Cremer – Blumenau – Santa Catarina – Brasil

2.5 Pós-operatório

Os animais foram recolocados nas suas respectivas gaiolas para observação da recuperação anestésica até a completa normalização da frequência respiratória, início da movimentação ativa e busca por água e alimentos. Além disso, foram identificados com o dia do procedimento cirúrgico e tipo do tratamento que receberam.

Como protocolo de analgesia, os animais receberam cloridrato de tramadol⁵ por via subcutânea na dose de 4 mg/Kg, em intervalos de 8h, durante 7 dias, antibioticoterapia com pentabiótico¹⁹ por via subcutânea na dose de 0,06 ml/Kg, em intervalos de 48h para nova dose, por 5 dias e anti-inflamatório meloxicam²⁰ durante 3 dias, administrado por via subcutânea na dose de 0,2 mg/Kg no primeiro dia, e no segundo e terceiro dia na dose de 0,1 mg/Kg, com intervalos de 24 horas.

2.6 Avaliação da analgesia pós-operatória

Para a avaliação da analgesia no período pós-operatório realizou-se a avaliação da sensibilidade da região peri-incisional, aplicando-se filamentos de von Frey (Eletronic von Frey Anesthesiometer, model 1601, IITC Inc. Life Science, CA – USA) (Figura 3A). Foram realizadas duas avaliações com intervalos de três segundos em dois pontos distintos, previamente marcados, craniais a incisão cirúrgica, um dorsal e um ventral, a 1 cm da lesão (Figura 3B).

¹⁹ Mogipen – Jofadel Indústria Farmacêutica S/A – Monte Mor – São Paulo – Brasil

²⁰ Maxicam – OuroFino Agronegócios – Cravinhos – São Paulo – Brasil

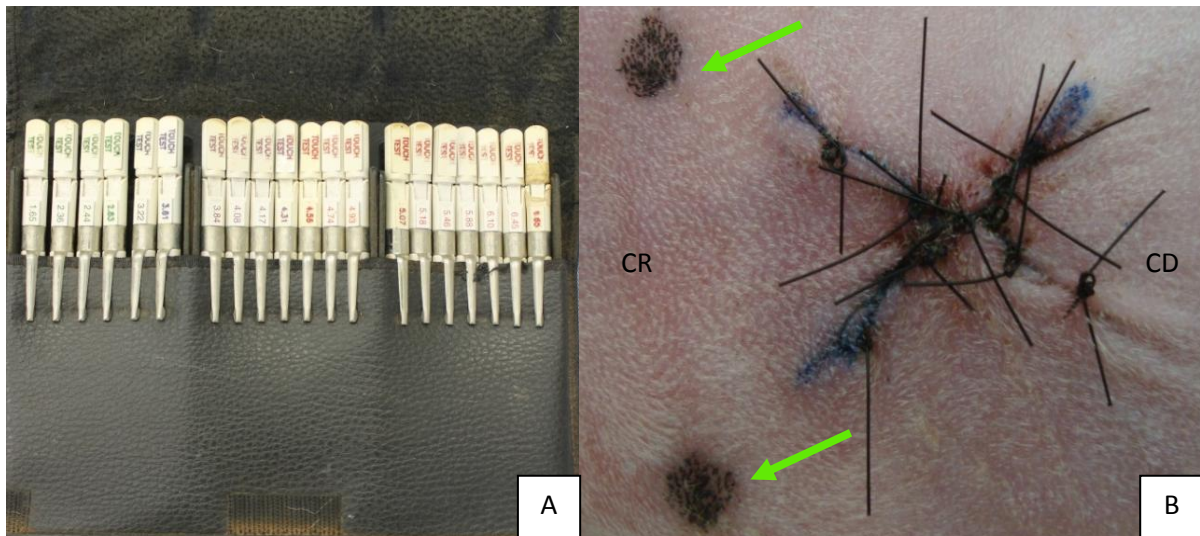


Figura 3 Imagens fotográficas do método de análise de analgesia.

A) Conjunto de filamentos de von Frey (Eletronic von Frey Anesthesiometer, model 1601, IITC Inc. Life Science, CA – USA). B) Pontos marcados previamente com caneta, demarcando o local para aplicação dos filamentos de von Frey, para avaliação da analgesia no período pós-operatório em coelhos, submetidos a procedimento cirúrgico de reconstrução (seta).

CR - Cranial; CD - Caudal.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

A ausência de resposta após a utilização de um filamento seguiu a avaliação com o próximo, de maior diâmetro e assim sucessivamente, até a obtenção de uma resposta aversiva (tentativa de fuga, vocalizar), sendo este filamento registrado como o filamento de menor diâmetro cuja força gerada produziu resposta. Nos casos em que o animal não produziu nenhuma resposta, mesmo após a avaliação com o filamento de maior diâmetro, admitiu-se ausência de dor sensível ao teste. O teste foi realizado em conjunto por dois avaliadores sem conhecimento prévio dos grupos, com início 2 horas após o término da cirurgia e repetido nos momentos 8, 12 e 24 horas após o término do procedimento cirúrgico.

Ademais, para a avaliação da analgesia, foi utilizado o método semi-objetivo Escala Visual Analógica (Visual Analogue Scale - VAS). Através de uma linha horizontal reta, com 100 mm de comprimento e com as extremidades representando intensidades antagônicas de dor (ausência de dor e máximo de dor possível) (HELLYER, 2005), dois avaliadores sem conhecimento prévio dos grupos, após avaliar visualmente cada animal, de maneira individual, e observar a ausência ou a

presença de sintomas de dor específicos de coelhos, segundo Rivera (2002), a diminuição do consumo de água e alimentos, olhar para a parte de trás da gaiola, movimentos limitados, fotossensibilidade e animais apresentando-se estóicos, registraram com uma linha vertical o local que mais se adequava ao grau de dor do animal. A primeira avaliação foi feita com 1 hora após o término da cirurgia, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas e 24 horas após o final do procedimento cirúrgico. Quando necessário, tais avaliadores foram instruídos a realizar a reaplicação de analgésico (cloridrato de tramadol⁵ por via subcutânea na dose de 4 mg/Kg) nos animais com registro acima de 60 mm na escala (Figura 4).

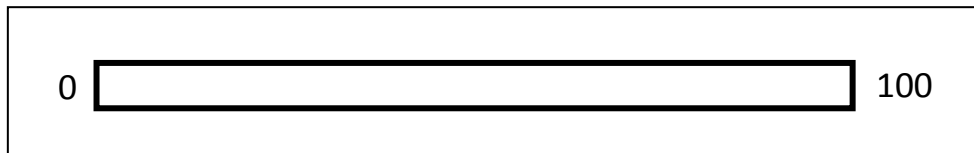


Figura 4 Imagem representativa da Escala Visual Analógica, utilizada para avaliação de dor.

2.7 Curativos e avaliação macroscópica

Os animais submetidos ao procedimento cirúrgico foram observados por um período de 15 dias para realização das avaliações macroscópicas da lesão, a qual foi feita por um mesmo avaliador sem conhecimento prévio dos grupos.

Todos os coelhos foram examinados diariamente, quanto às características fisiológicas, e as avaliações macroscópicas da ferida foram feitas após três, sete e 14 dias do procedimento cirúrgico, observando-se a presença de exsudato, coloração, edema e o aspecto cosmético da ferida, posteriormente graduados conforme descrito na Tabela 1 (Apêndice A).

Tabela 1 Análise para classificação clínica da ferida cirúrgica.
(Adaptado de Paim et al., 2002)

Variáveis	Intensidade			
	0 (ausente)	1 (discreto)	2 (moderado)	3 (intenso)
Exsudato	0 (ausente)	1 (discreto)	2 (moderado)	3 (intenso)
Coloração	0 (esbranquiçada)	1 (rósea)	2 (avermelhada - rubor)	3 (enegrecida)
Edema	0 (ausente)	1 (discreto)	2 (moderado)	3 (intenso)
Aspecto cosmético	0 (excelente)	1 (bom)	2 (regular)	3 (ruim)

Os dados foram anotados em ficha própria, individual para cada coelho, para posterior análise. Os curativos foram realizados com três, sete e 14 dias, sendo conduzidos da seguinte maneira:

- 1 - Limpeza da ferida com solução fisiológica³ (NaCl 0,9%);
- 2 - Remoção de exsudato quando necessário;
- 3 - Cobertura com gaze¹⁷;
- 4 - Fixação da gaze¹⁷ com esparadrapo¹⁸.

2.8 Eutanásia e coleta de material

A eutanásia foi realizada, em cada grupo, com três, sete e 15 dias de pós-operatório, sendo 3 animais no terceiro dia, 3 animais no sétimo dia e 3 animais no décimo quinto dia, totalizando os 9 animais do grupo para as avaliações microscópicas da ferida cirúrgica serem feitas nas três fases da cicatrização, a fase inflamatória, de proliferação e de remodelação (SERHAN; CHIANG, 2004).

A eutanásia foi realizada com propofol²¹, na dose de 10 mg/kg, administrado por via intravenosa, seguido da infusão de cloreto de potássio, obedecendo-se os princípios éticos em experimentação animal preconizados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Em seguida, cada uma das feridas foi excisada com margem de 1 cm de pele íntegra em torno da lesão, em profundidade até a fáscia muscular. Cada amostra foi identificada individualmente, fixada em cartolina branca e colocada em solução de

²¹ Diprivan – Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda – São Paulo – São Paulo – Brasil

formalina a 10%²². Após 48 horas, a solução foi substituída por álcool à 70%¹⁰ para posterior confecção das lâminas para a avaliação microscópica.

2.9 Avaliações microscópicas

As amostras foram processadas conforme a rotina convencional de processamento histológico, inclusão em blocos de parafina, e realização dos cortes histológicos. Estes foram cortados em micrótomo²³, com espessura de 4 µm. Após a confecção das lâminas procedeu-se a coloração específica (Hematoxilina e Eosina) e imuno-histoquímica (Ae1/Ae3; Caveolina-1).

As lâminas foram confeccionadas no Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade de Franca (UNIFRAN), na cidade de Franca – SP e também no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade do Porto, na cidade do Porto, Portugal . A análise dos cortes histológicos foi realizada por um patologista sem o conhecimento prévio da identificação dos grupos. A avaliação histológica das lâminas foi realizada em microscópio óptico²⁴. As fotomicrografias foram obtidas com auxílio do programa Motic Images Plus 2.0. Os dados obtidos foram classificados de acordo com a intensidade em que foram encontrados e transformados em variáveis quantitativas mediante atribuição de índice para os achados histológicos, conforme demonstrados na Tabela 2 (Apêndice B).

²² Formol Tamponado 10% – Indaiá Laboratório Farmacêutico Ltda – Dores do Indaiá – Minas Gerais – Brasil

²³ Micrótomo rotativo RM2036, Leica Biosystems – Carnaxibe – Portugal

²⁴ Microscópio Nikon eclipse – E200

Tabela 2 Classificação e atribuição de índices aos achados histológicos nos cortes corados pelo método HE (Hematoxilina e Eosina) e imunomarcados pelos anticorpos Ae1/Ae3 e Caveolina-1. (Adaptado de Garros et al., 2006).

Achados histológicos	Intensidade dos achados			
	Ausente	Discreto	Moderado	Acentuado
Proliferação vascular	0	1	2	3
Células mononucleares	0	1	2	3
Células polimorfonucleares	0	1	2	3
Proliferação fibroblástica	0	1	2	3
Colagenização	0	1	2	3
Reepitelização	0	1	2	3
Hemorragia	0	1	2	3

2.9.1 Histoquímica

Os cortes foram corados pelo método histoquímico de rotina. Utilizou-se Hematoxilina e Eosina (HE) (Apêndice C), para análise em microscopia óptica de epiderme e derme, para pesquisa de células mononucleares, células polimorfonucleares, hemorragia, colagenização e proliferação fibroblástica. A avaliação histológica foi realizada em microscópio óptico²⁴ no aumento de 400x.

2.9.2 Imuno- Histoquímica

Para o estudo imuno-histoquímico os cortes foram estendidos em lâminas de vidro previamente limpas e desengorduradas, preparadas com adesivo à base de organossilano (3-aminopropiltriétoxi-silano, Sigma Chemical C.O., USA) (Apêndice D).

Os cortes obtidos foram imunomarcados pelo anticorpo monoclonal Ae1/Ae3 para análise em microscopia óptica da reepitelização e pelo anticorpo policlonal Caveolina-1 para análise da proliferação vascular. A avaliação histológica das lâminas foi realizada em microscópio óptico²⁴ no aumento de 200x para o anticorpo Ae1/Ae3 e 400x para o anticorpo Caveolina-1.

2.9.2.1 Ae1/Ae3

A reepitelização foi avaliada pelo anticorpo monoclonal Ae1/Ae3. A absorção do reagente Ae1/Ae3 pelas células após reação com os queratinócitos do epitélio da pele foi imunomarcada pelo método Complexo da Estreptoavidina-Biotina (SABC, do inglês Streptavidin-Biotin Complex).

As lâminas foram previamente aquecidas em estufa²⁵ à 70° por 10 minutos, na sequência, desparafinadas em imersões com xilol²⁶I por 10 minutos e Xilol²⁶II por 5 minutos, ambos em temperatura ambiente. Ato contínuo, realizou-se imersões em álcool absoluto²⁷ I, II, III (100%, 90% e 70% respectivamente, e temperatura ambiente), e após, as lâminas foram submetidas a lavagem em água corrente, por 10 minutos. A seguir, procedeu-se a recuperação antigênica com solução Retrieval²⁸ (Retrieval à 10% em H₂O), durante 30 minutos no banho-maria²⁹.

Após as lâminas apresentarem temperatura ambiente, procedeu-se o bloqueio da peroxidase endógena, durante 10 minutos com Peróxido de Hidrogênio³⁰ (H₂O₂ comercial à 30% a 10% em Metanol). Na sequência, realizou-se duas lavagens em TBS (Sigma Trizma Base)³¹, com intervalo de cinco minutos em cada lavagem.

Em câmara úmida realizou-se a incubação do anticorpo monoclonal³² (Soro normal de Coelho), por 20 minutos. A seguir, realizou-se em câmara úmida a incubação do anticorpo Ae1/Ae3, monoclonal (ImpPath), para identificação das células epiteliais, nas diluições de 1:400, "Over night" à 4°C.

Ao término do período de incubação do anticorpo, realizou-se duas lavagens em TBS³¹, com intervalo de cinco minutos em cada lavagem. Novamente em câmara úmida, procedeu-se o emprego do soro de ponte com anticorpo monoclonal

²⁵ Estufa Universal – Memmert Azores – Portugal

²⁶ Xilol – Quimidrol – Joinville – Santa Catarina – Brasil

²⁷ Etanol absoluto – Merck Millipore Corporation – Darmstadt – Alemanha

²⁸ Novocastratm Epitope Retrieval Solutions – Leica Biosystems New Castle Ltd – Reino Unido

²⁹ Banho de água GFL – Supply lab – Alemanha

³⁰ Hydrogen Peroxide 30% – Merck KGaA – Darmstad – Alemanha

³¹ Trizma® (Tris base) – Sigma aldrich – Ontário – Canadá.

³² Rabbit Serum – Palex Medical AS – Jesus Serra Santamans – Demark

(Coelho Anti-Ratinho Biotinilado (CARB)³³, durante 30 minutos. Após, realizou-se duas lavagens em TBS³¹, com intervalo de cinco minutos em cada lavagem. Na sequência, utilizou-se o Complexo Avidina-Biotina³⁴ (diluídos à 1% de A e B em BSA à 5%), em incubação em câmara úmida por 30 minutos.

Ato contínuo, realizou-se duas lavagens em TBS³¹, com intervalo de cinco minutos em cada lavagem, e procedeu-se a coloração por 5 minutos com o cromógeno DAB³⁵ (Diaminobenzidina). A seguir, procedeu-se a lavagem em água corrente por 10 minutos, e em seguida, as lâminas foram contracoradas com Hematoxilina de Mayer³⁶ por 30 segundos, e novamente submetidas à lavagem em água corrente por 10 minutos. Ao término, as lâminas foram desidratadas em diluições crescentes de álcoois²⁷ e diafanizadas em xilol²⁶, e procedeu-se a montagem para análise em microscópio²⁴.

2.9.2.2 Caveolina-1

A imunomarcção do endotélio vascular, para avaliação da proliferação vascular, foi realizada pelo anticorpo policlonal Caveolina-1. A absorção do reagente caveolina-1 pelas células após reação com as células endoteliais vasculares foi imunomarcada pelo método do Kit Polímero³⁷.

As lâminas foram previamente aquecidas em estufa²⁵ à 70^o por 10 minutos, na sequência desparafinadas em imersões com xilol²⁶I por 10 minutos, Xilol²⁶II por 5 minutos, ambos em temperatura ambiente. Ato contínuo, realizou-se imersões em álcool absoluto²⁷ I, II, III (100%, 90% e 70% respectivamente, e temperatura ambiente), após, as lâminas foram submetidas à lavagem em água corrente por 10 minutos. A seguir, não realizou-se recuperação antigênica devido à inúmeros testes que comprovaram a necessidade de sua descontinuação. Procedeu-se o bloqueio da peroxidase endógena, durante 20 minutos com Peróxido de Hidrogênio³⁰ (H₂O₂

³³ Carb-mouse Immunoglobulins – Dako A/S – Dinamarca

³⁴ Vectastain ABC Kit – Vector Laboratories INC Ingold Road – Burlingame – California – Estados Unidos

³⁵ 3-Diaminobenzidine (DAB) Enhanced Liquid Substrate System tetrahydrochloride – Sigma aldrich – Ontário – Canadá

³⁶ Mayer's hemalum solution – Merck KGaA – Darmstad – Alemanha

³⁷ Novolinktm Polymer Detection Systems – Leica Biosystems New Castle Ltd – Reino Unido

comercial à 30% a 10% em Metanol). Na sequência, realizou-se duas lavagens em TBS³¹, com intervalo de cinco minutos em cada lavagem.

Em câmara úmida realizou-se incubação com Protein Block do Kit³⁸ (Soro normal), por 5 minutos. A seguir, realizou-se incubação em câmara úmida do anticorpo Caveolina-1, policlonal (SCBT – Sc 894), para identificação das células endoteliais, nas diluições de 1:500, durante 45 minutos.

Ao término do período de incubação do anticorpo, realizou-se duas lavagens em TBS³¹, com intervalo de cinco minutos em cada lavagem. Novamente em câmara úmida, procedeu-se o emprego do soro de ponte com Post Primary do Kit³⁹, durante 30 minutos. Após, realizou-se duas lavagens em TBS³¹, com intervalo de cinco minutos em cada lavagem. Na sequência, realizou-se incubação do Polímero⁴⁰, em câmara úmida, por 30 minutos.

Ato contínuo, realizou-se duas lavagens em TBS³¹, com intervalo de cinco minutos em cada lavagem, e procedeu-se a coloração por 5 minutos com o cromógeno DAB³⁵ (Diaminobenzidina). A seguir, procedeu-se a lavagem em água corrente por 10 minutos, e em seguida, as lâminas foram contracoradas com Hematoxilina de Mayer³⁶ por 30 segundos, e novamente submetidas a lavagem em água corrente por 10 minutos. Ao término, as lâminas foram desidratadas em diluições crescentes de álcoois²⁷ e diafanizadas em xilol²⁶, e procedeu-se a montagem para análise em microscópio²⁴.

2.10 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o auxílio do software R® (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Áustria). O desenho experimental corresponde a um delineamento inteiramente casualizado (DIC) com medidas repetidas no tempo. A comparação entre os grupos (GC, GS, e GL) em relação às variáveis categóricas macroscópicas e microscópicas foi realizado pelo teste não paramétrico de Friedman e o pós-teste de Dunns. Para os parâmetros cardiorrespiratórios, após comprovação da normalidade dos resíduos e homogeneidade das variâncias os dados reais ou

³⁸ Novolinktm Polymer Detection Systems Protein Block – Leica Biosystems New Castle Ltd – Reino Unido

³⁹ Novolinktm Polymer Detection Systems Post Primary – Leica Biosystems New Castle Ltd – Reino Unido

⁴⁰ Novolinktm Polymer Detection Systems Polymer – Leica Biosystems New Castle Ltd – Reino Unido

transformados foram avaliados pela análise de variância (ANOVA) e quando a diferença entre os tratamentos foi significativa as médias foram comparadas pelo teste de Tukey. Para a comparação dos escores no tempo da escala visual analógica e da força dos filamentos de von Frey foi utilizado o teste de Friedman e o pós-teste de Dunns. Valores de p inferiores a 0,05 ($p < 0,05$) foram considerados significativos.

3. Resultados e discussão

3.1 Avaliação macroscópica

As variáveis macroscópicas estudadas foram exsudato, coloração, edema e aspecto cosmético da ferida (Figura 5). Na análise descritiva dos dados constatou-se que, entre os dias de avaliação, a presença de exsudato ocorreu sobretudo no dia sete, na forma discreta, em 83,3% dos animais do GS, seguido pelo GC (66,7%) e GL (33,3%). Exsudato moderado ocorreu no GS com três dias de avaliação em 22,2% dos animais.

Em relação a coloração, a maioria dos animais apresentou-se rósea, sendo observado coloração avermelhada (presença de rubor) principalmente no GC e GS, tanto aos três (11,1% nos dois grupos respectivamente) quanto aos sete dias (16,7% nos dois grupos respectivamente). Quanto a edema, houve presença na forma discreta nos três grupos, ocorrendo principalmente aos três dias, sobretudo no GS (22,2%). Sobre o aspecto cosmético, este variou de excelente a regular, sendo que a maioria dos animais foi classificado com aspecto cosmético excelente e bom. A presença de aspecto cosmético regular ocorreu principalmente no GS aos três e sete dias (22,2% e 16,7% respectivamente).

Dentre os resultados descritivos (Tabela 3) não se observaram diferenças significativas entre os grupos quando comparados dentro dos respectivos dias três, sete e 14 ($p > 0,05$).

O processo de cicatrização de feridas pode ser dividido em três fases distintas, sendo elas a fase inflamatória, de proliferação e de remodelação (SERHAN; CHIANG, 2004). Sinais característicos da inflamação como exsudato e

edema (GOMES; BIANCHI, 2015), avaliados no presente estudo, relacionados a primeira fase da cicatrização, não apresentaram diferenças entre os grupos estudados, o que sugere, levando-se em consideração a avaliação macroscópica da ferida, que a lidocaína não influencia na primeira fase da cicatrização. Além destes, o fato da coloração e do aspecto cosmético da ferida cirúrgica não apresentarem diferenças entre os grupos, também sugere que o fármaco, nas condições em que se realizou o presente estudo, não prejudicou o processo de cicatrização.

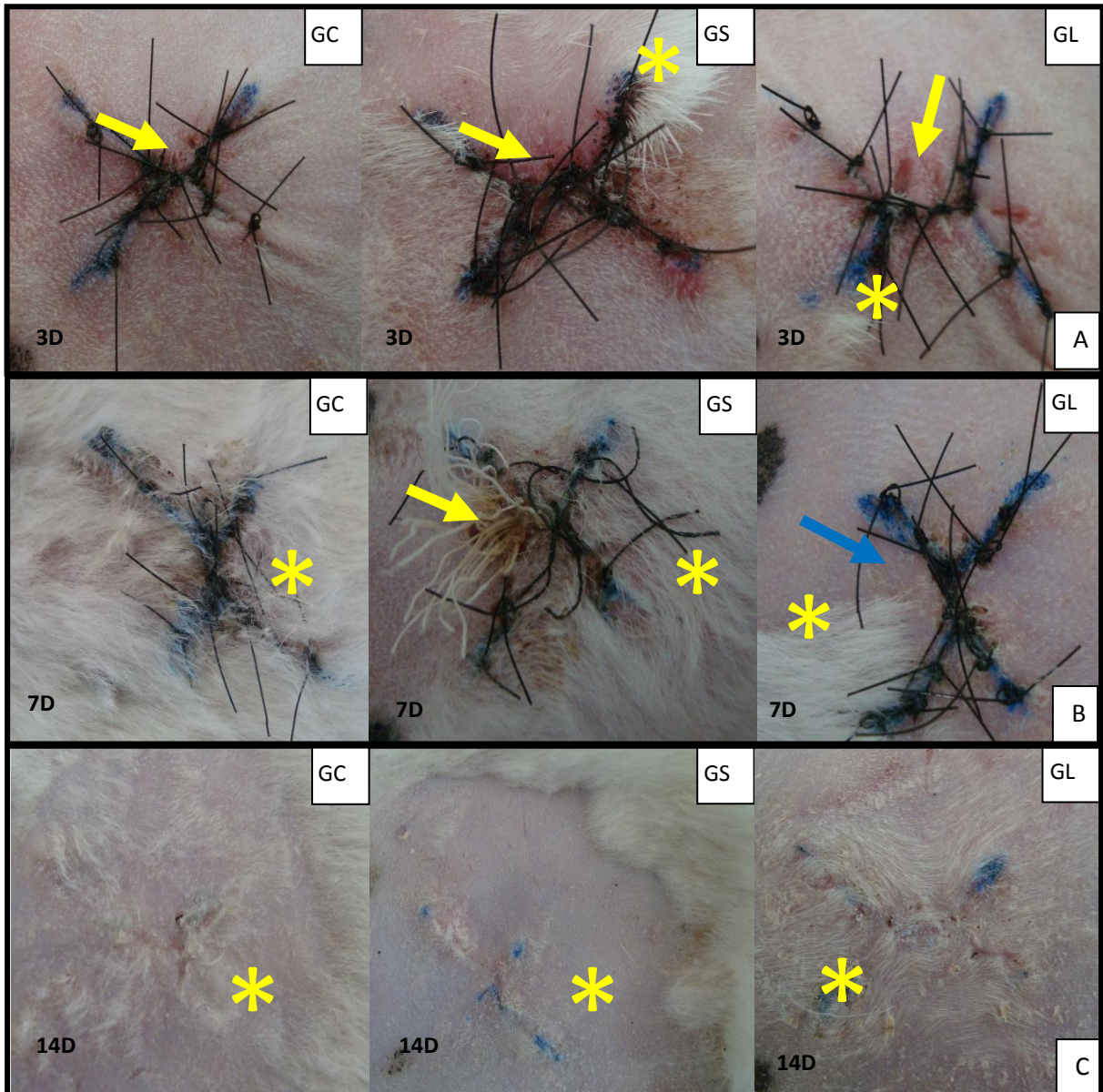


Figura 5 Imagens fotográficas das avaliações macroscópicas da ferida cirúrgica de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.

A) Presença de rubor (seta), crescimento de pelos (asterisco) e aspecto cosmético nos diferentes grupos, com três dias do procedimento cirúrgico. B) Presença de exsudato (seta amarela), crescimento de pelos (asterisco), aspecto cosmético bom da ferida cirúrgica (seta azul) com 7 dias do procedimento cirúrgico. C) Aspecto da ferida com 14 dias do procedimento cirúrgico (asterisco). GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína. 3D - dia três; 7D - dia sete; 14D - dia 14.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

Tabela 3 Distribuição do número de coelhos, em porcentagem, nos grupos, dentro dos dias três, sete e 14, segundo as avaliações macroscópicas, submetidos a procedimento cirúrgico de reconstrução.

	3D (n=9)			7D (n=6)			14D (n=3)		
	GC	GS	GL	GC	GS	GL	GC	GS	GL
EXSUDATO									
ausente	77,8	55,6	77,8	33,3	16,7	66,7	66,7	100	100
discreto	22,2	22,2	22,2	66,7	83,3	33,3	33,3	0	0
moderado	0	22,2	0	0	0	0	0	0	0
intenso	0	0	0	0	0	0	0	0	0
COLORAÇÃO									
esbranquiçada	0	0	0	0	0	0	0	0	0
rósea	88,9	88,9	100	83,3	83,3	100	100	100	100
avermelhada - rubor	11,1	11,1	0	16,7	16,7	0	0	0	0
enegrecida	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EDEMA									
ausente	88,9	77,8	88,9	100	100	100	100	100	100
discreto	11,1	22,2	11,1	0	0	0	0	0	0
moderado	0	0	0	0	0	0	0	0	0
intenso	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ASPECTO COSMÉTICO									
excelente	66,7	44,4	77,8	33,3	50,0	66,7	66,7	100	66,7
bom	33,3	33,3	11,1	66,7	33,3	33,3	33,3	0	33,3
regular	0	22,2	11,1	0	16,7	0	0	0	0
ruim	0	0	0	0	0	0	0	0	0

GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína. 3D - dia três; 7D - dia sete; 14D - dia 14. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

3.2 Avaliação microscópica

Proliferação vascular discreta foi observada em 100% dos animais do GC e do GS, no terceiro dia de avaliação, enquanto que no GL, no mesmo período, 66,7% dos animais apresentaram proliferação vascular ausente. Observou-se proliferação vascular moderada, após 7 dias do procedimento cirúrgico em 66,7% dos animais do GC. Nesse mesmo momento de avaliação, 66,7% dos animais do GL e 66,7% do GS apresentaram proliferação vascular discreta. No dia 14 foi observado proliferação vascular variando de ausente a moderada no GC. No GL proliferação vascular discreta ocorreu em 66,7% nesse mesmo período de avaliação. No GS 66,7% dos animais apresentaram proliferação vascular ausente no dia 14. No entanto, não se observou diferença significativa entre os grupos nos respectivos dias ($p > 0,05$).

A proliferação de vasos em animais tratados com lidocaína possui resultados controversos na literatura. Drucker et al. (1998) encontraram vascularização significativamente menor em porquinhos da índia submetidos a infiltração com lidocaína, ao passo que no trabalho de Hanci et al. (2012), ratos tratados com lidocaína apresentaram vascularização elevada quando comparados aos tratados com solução salina. No presente estudo não se verificou influência, em consequência do procedimento de tumescência com lidocaína, na angiogênese. No trabalho de Drucker et al. (1998), além da concentração da lidocaína empregada ser maior comparada a concentração usada no presente estudo, a via de administração foi diferente, o que pode ter interferido no processo de angiogênese, justificando os resultados encontrados no atual trabalho serem contrários aos descritos pelos autores. Hanci et al. (2012) utilizaram além da concentração maior de lidocaína, modelo experimental diferente, o que poderia justificar as diferenças encontradas.

A variável microscópica de proliferação vascular é representada na Figura 6.

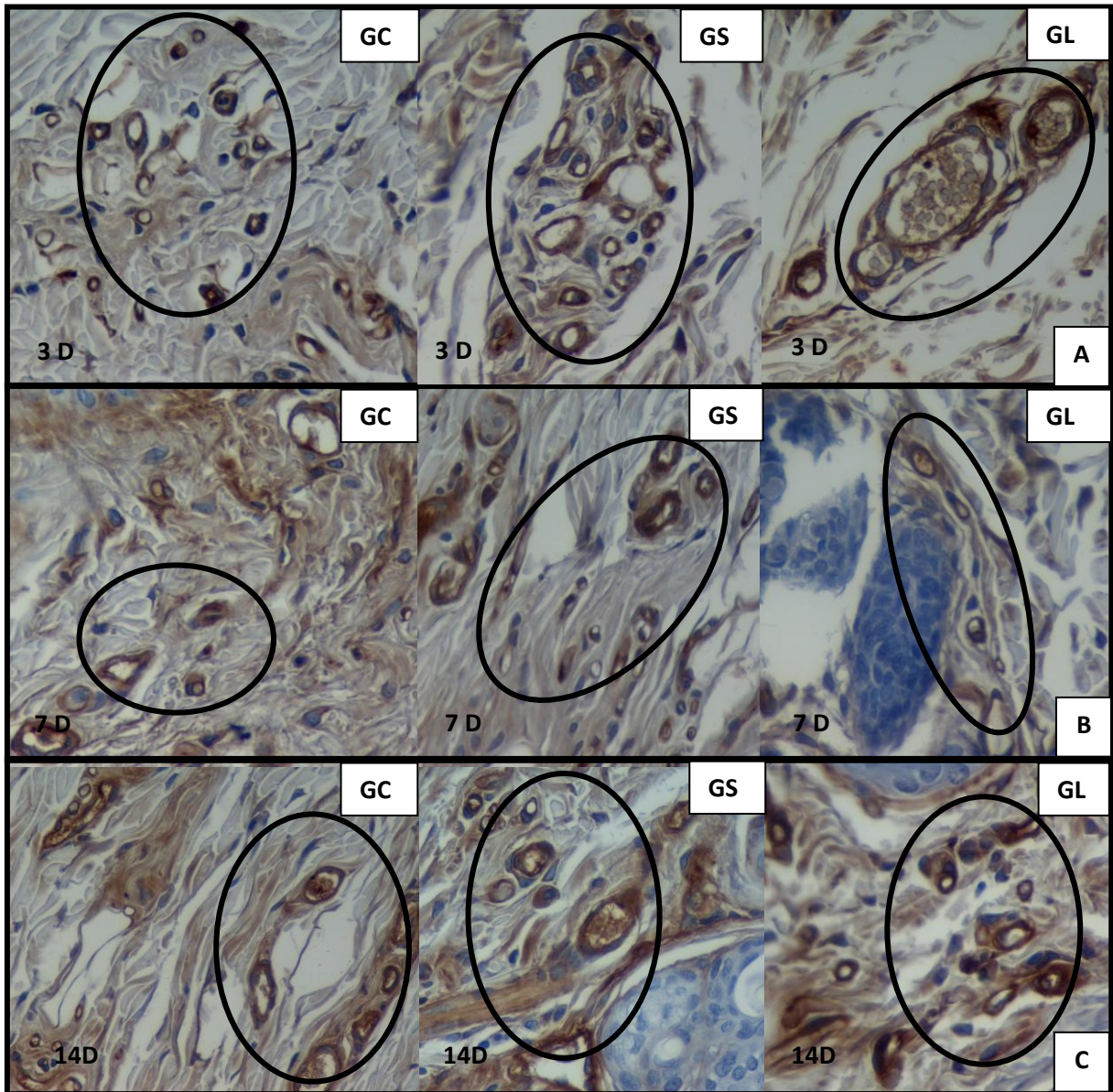


Figura 6 Fotomicrografias das amostras cutâneas de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.

A) Proliferação vascular (região circunscrita) com três dias do procedimento cirúrgico. B) Proliferação vascular (região circunscrita) com sete dias do procedimento cirúrgico. C) Proliferação vascular (região circunscrita) com 14 dias do procedimento cirúrgico. Caveolina-1, Imunomarcção, Método Polímero, DAB, aumento de 400X. GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína. 3D - dia três; 7D - dia sete; 14D - dia 14.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

Células mononucleares e polimorfonucleares apresentaram-se ausentes no GL no terceiro dia de cicatrização, diferentemente do GC na qual foi observado discreta presença de células mononucleares em 33,3% dos animais e

polimorfonucleares em 66,7%. No GS também foi observado no dia três discreta presença de células mononucleares em 66,7% dos animais e polimorfonucleares em 100% dos animais. No dia sete e 14 de avaliação, os animais dos três grupos apresentaram sobretudo, discreta presença de células mononucleares enquanto que células polimorfonucleares variaram entre ausente, discreto e moderado. Contudo, não se observou diferença significativa entre os grupos nos respectivos dias ($p>0,05$).

A ausência de células mononucleares e polimorfonucleares no terceiro dia de avaliação nos animais tratados com lidocaína sugeria uma possível influência negativa da lidocaína nas primeiras fases da cicatrização, momento em que há a atração de neutrófilos e macrófagos para a região lesionada. Porém, esse fato não se confirmou após a análise estatística dos dados. Estes resultados não estão em conformidade com alguns trabalhos prévios. Waite et al. (2010) encontraram aumento no número de neutrófilos em ratos tratados com lidocaína, influenciando a inflamação local. Hanci et al. (2012) também encontraram inflamação significativa em ratos tratados com lidocaína comparados aos tratados com solução salina. Tais resultados, contrários aos encontrados no presente estudo podem ser justificados pela maior concentração da lidocaína empregada por esses autores, o que poderia ser a causa de maior processo inflamatório.

Observou-se presença de hemorragia microscópica dentro dos três grupos avaliados, variando de ausente a moderada, em diferentes momentos da avaliação. Contudo, não se observou diferença significativa entre os grupos nos respectivos dias ($p>0,05$).

A coloração exclusivamente rósea da pele nos animais do GL sugeriam uma possível redução de micro-hemorragias durante o procedimento cirúrgico, em decorrência do uso de epinefrina na solução tumescente, que causa vasoconstrição. No entanto, após as avaliações histológicas das amostras, observou-se a presença de hemorragia microscópica nos animais dos três grupos avaliados, variando de ausente a moderada, em diferentes momentos da avaliação. A presença de hemorragias microscópicas em animais com 3 dias de procedimento cirúrgico e o fato de não se encontrar diferenças estatísticas entre os grupos nesse momento de avaliação contradiz os resultados que eram esperados no GL, quando comparado

aos outros grupos, uma vez que, segundo a literatura, o emprego de epinefrina diluída na solução proposta para tumescência causa vasoconstrição generalizada e prolongada (KLEIN, 1995; KLEIN, 1996), resultando na diminuição de hemorragias durante o procedimento cirúrgico (SAMDAL; AMLAND; BUGGE, 1994; THOMAS, 2001; REPLOGLE, 1993). Esse resultado pode ter ocorrido em virtude do procedimento cirúrgico realizado ter sido pouco cruento, sendo que em nenhum momento observaram-se hemorragias macroscópicas significativas, independente da presença de epinefrina. Ademais, pode-se inferir que a presença de hemorragias microscópicas após 14 dias do procedimento cirúrgico está relacionada ao processo de angiogênese, em que capilares neoformados, de pequeno calibre, por ainda serem frágeis, se rompem. Dessa forma, o fato de não ocorrer diferença significativa entre os grupos, na hemorragia, com 14 dias de avaliação, é condizentes com o resultado de não se encontrar diferença significativa na proliferação vascular nesse mesmo período de avaliação.

Proliferação moderada de fibroblastos e colagenização moderada foi observada em 66,7% dos animais do GC com 7 dias de avaliação. No GL proliferação moderada de fibroblastos e colagenização moderada, na maioria dos animais, só foi observada no dia 14, em 66,7% dos animais. No GS, tanto a proliferação de fibroblastos quanto colagenização apresentaram-se ausentes em 66,7% dos animais aos 14 dias de avaliação. Porém, não se observou diferença significativa entre os grupos nos respectivos dias ($p > 0,05$).

A análise histológica de proliferação de fibroblastos e colagenização observou-se um possível retardo na cicatrização nos animais do GS e GL, no entanto esse fato não foi confirmado após a análise estatística dos dados, não sendo suficiente para criar um resultado final desfavorável que pudesse prejudicar o processo de cicatrização cirúrgica. Esses resultados vão contra aos de Rodrigues et al. (2011) e Hanci et al. (2012) que encontraram efeitos da lidocaína na colagenização em ratos. As diferenças encontradas com a literatura podem ter ocorrido em virtude da maior concentração de lidocaína utilizada por esses autores, o que poderia justificar a influência negativa do anestésico encontrada nesses estudos não ser encontrada no atual trabalho. No estudo de Fedder et al. (2010), verificou-se *in vitro*, efeito citotóxico da lidocaína na proliferação de fibroblastos

humanos, dependentes da concentração empregada do anestésico. Os resultados encontrados por Fedder et al. (2010) corroboram com a justificativa de que o presente estudo apresenta resultados diferentes, em relação aos encontrados por Rodrigues et al. (2011) e Hanci et al. (2012), ocorrer em virtude das diferentes concentrações da lidocaína empregada. No entanto resultados semelhantes foram encontrados por Drucker et al. (1998), na qual também não foi observada diferença significativas na colagenização e por Harris et al. (2009) que não encontraram, em culturas de fibroblastos tratados com lidocaína, efeito citotóxico e redução significativa na proliferação.

As variáveis microscópicas de células mononucleares, células polimorfonucleares, hemorragia, proliferação fibroblástica e colagenização são representadas na Figura 7.

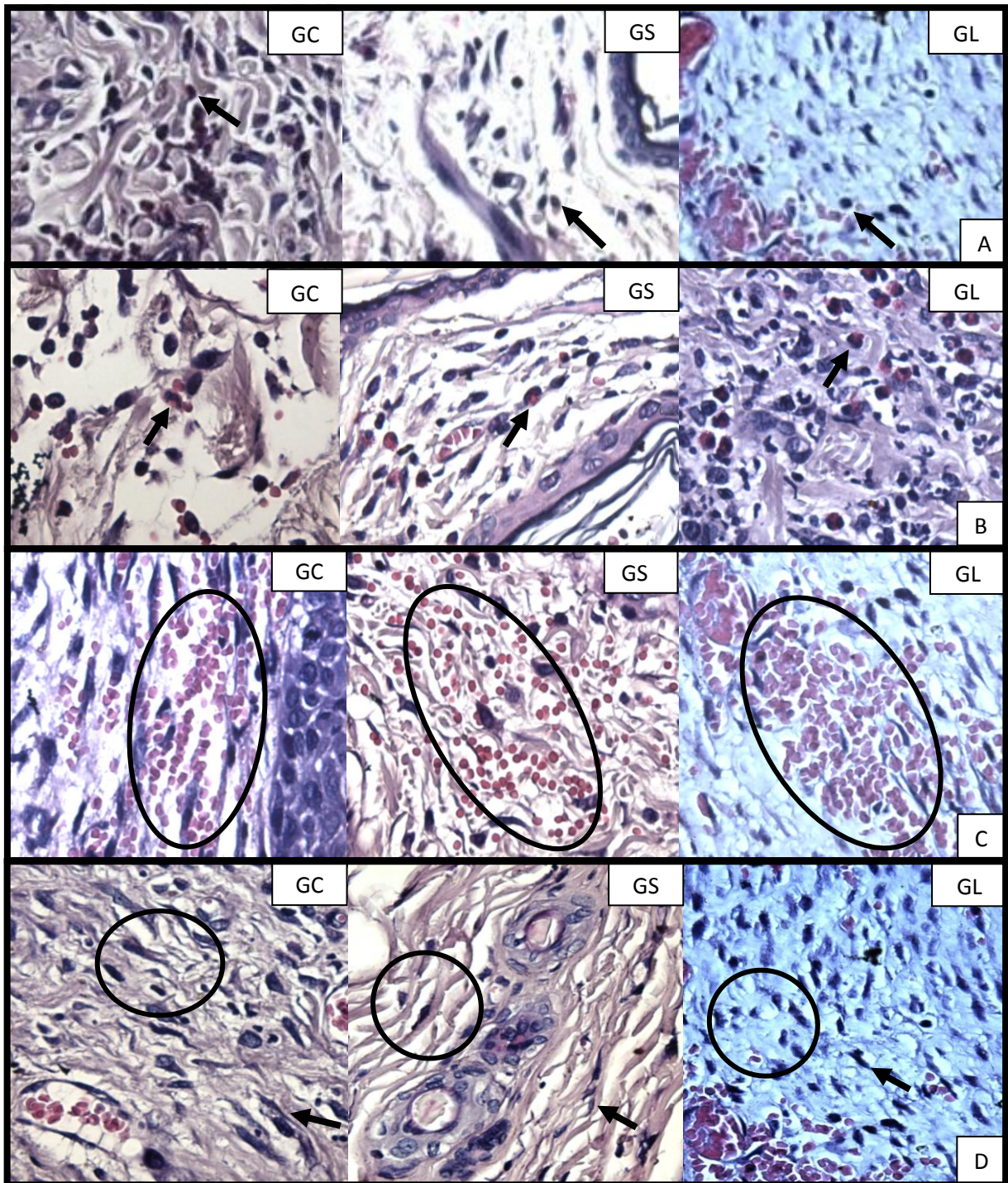


Figura 7 Fotomicrografias das amostras cutâneas de coelhos, após 14 dias do procedimento cirúrgico de reconstrução.

A) Presença de células mononucleares (seta). B) Presença de células polimorfonucleares (seta). C) Presença de hemorragia (região circunscrita). D) Proliferação de fibroblasto (seta) e presença de colágeno (região circunscrita). HE (hematoxilina e eosina), aumento de 400X. GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

Destaca-se a presença de reepitelização moderada em 66,7% dos animais do GC com 7 dias de avaliação. Contudo, no GL, a maioria dos animais apresentando reepitelização moderada só foi observado após 14 dias de pós-operatório, em 66,7% dos animais, sendo que com sete dias apenas 33,3% dos animais apresentava reepitelização moderada. No GS, tanto com sete quanto com 14 dias de pós-operatório 66,7% dos animais apresentaram reepitelização classificada como ausente. No entanto, apesar das diferenças visualizadas na reepitelização entre os grupos, nos respectivos momentos, não houve diferença significativa entre eles ($p > 0,05$).

Os resultados da reepitelização foram semelhantes aos encontrados por Waite et al. (2010) em ratos tratados com lidocaína. Embora as concentrações empregadas pelos autores tenham sido superiores as utilizadas no presente estudo, em ambos não houve interferência da lidocaína na reepitelização da ferida cirúrgica, sugerindo a não influência do fármaco na reepitelização, nas concentrações utilizadas. Harris et al. (2009) também encontraram resultados similares em modelos experimentais para a avaliação do crescimento epitelial.

A variável microscópica de reepitelização é representada na Figura 8.

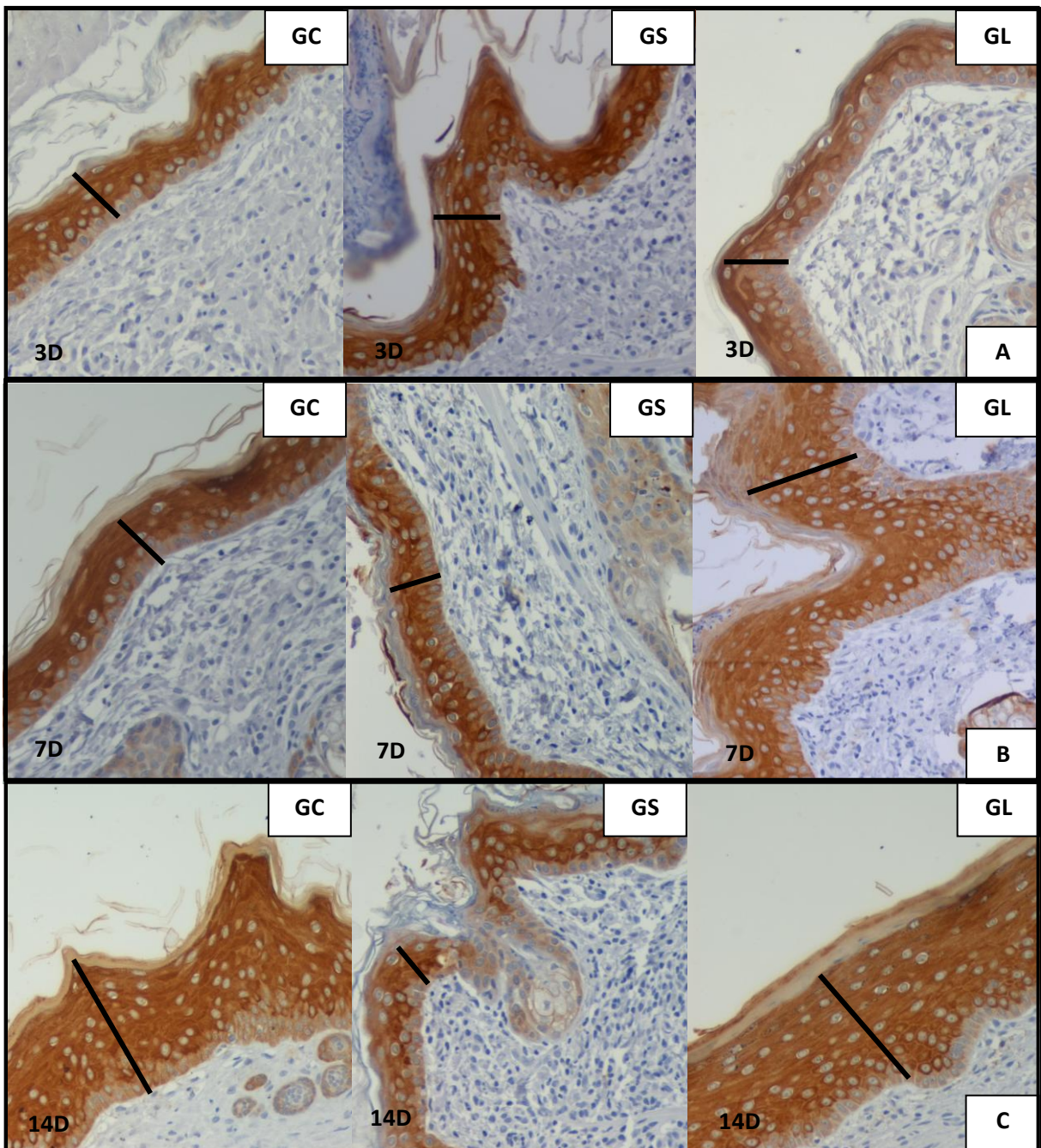


Figura 8 Fotomicrografias das amostras cutâneas de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.

A) Reepitelização com três dias do procedimento cirúrgico. B) Reepitelização com sete dias do procedimento cirúrgico. C) Reepitelização com 14 dias do procedimento cirúrgico.

Ae1/Ae3, Imunomarcção, Método Complexo da Estreptoavidina-Biotina, DAB, aumento de 200X. GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína. 3D - dia três; 7D - dia sete; 14D - dia 14.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

Os resultados descritivos das avaliações microscópicas são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 Distribuição do número de coelhos, em porcentagem, nos grupos, dentro dos dias três, sete e 14, segundo as avaliações microscópicas, submetidos a procedimento cirúrgico de reconstrução.

	3D (n=3)			7D (n=3)			14D (n=3)		
	GC	GS	GL	GC	GS	GL	GC	GS	GL
Proliferação vascular (Caveolina-1)									
ausente	0	0	66,7	0	0	0	33,3	66,7	0
discreto	100	100	33,3	33,3	66,7	66,7	33,3	33,3	66,7
moderado	0	0	0	66,7	33,3	33,3	33,3	0	33,3
acentuado	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Células mononucleares (HE)									
ausente	66,7	33,3	100	0	33,3	33,3	0	33,3	33,3
discreto	33,3	66,7	0	100	66,7	66,7	100	66,7	66,7
moderado	0	0	0	0	0	0	0	0	0
acentuado	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Células polimorfonucleares (HE)									
ausente	33,3	0	100	0	33,3	33,3	0	33,3	0
discreto	66,7	100	0	100	33,3	33,3	100	0	66,7
moderado	0	0	0	0	33,3	33,3	0	66,7	33,3
acentuado	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Proliferação fibroblástica (HE)									
ausente	100	33,3	100	33,3	33,3	33,3	0	66,7	33,3
discreto	0	66,7	0	0	33,3	33,3	66,7	33,3	0
moderado	0	0	0	66,7	33,3	33,3	33,3	0	66,7
acentuado	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Colagenização (HE)									
ausente	100	33,3	100	0	66,7	33,3	33,3	66,7	33,3
discreto	0	66,7	0	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	0
moderado	0	0	0	66,7	0	33,3	33,3	0	66,7
acentuado	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reepitelização (Ae1/Ae3)									
ausente	0	0	33,3	0	66,7	0	33,3	66,7	33,3
discreto	100	66,7	66,7	33,3	33,3	66,7	0	33,3	0
moderado	0	33,3	0	66,7	0	33,3	66,7	0	66,7
acentuado	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorragia (HE)									
ausente	0	0	0	0	33,3	0	66,7	66,7	0
discreto	66,7	33,3	33,3	0	33,3	66,7	33,3	0	66,7
moderado	33,3	66,7	66,7	100	33,3	33,3	0	33,3	33,3
acentuado	0	0	0	0	0	0	0	0	0

GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína. 3D - dia três; 7D - dia sete; 14D - dia 14. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

3.3 Parâmetros cardiorrespiratórios

O valor médio dos parâmetros cardiorrespiratórios registrados nos momentos propostos foi calculado e os seguintes resultados foram encontrados: frequência cardíaca e concentração expirada de isoflurano foi menor no GL, frequência respiratória foi maior no GC e pressão arterial média foi maior no GL. Os parâmetros analisados são apresentados na Figura 9.

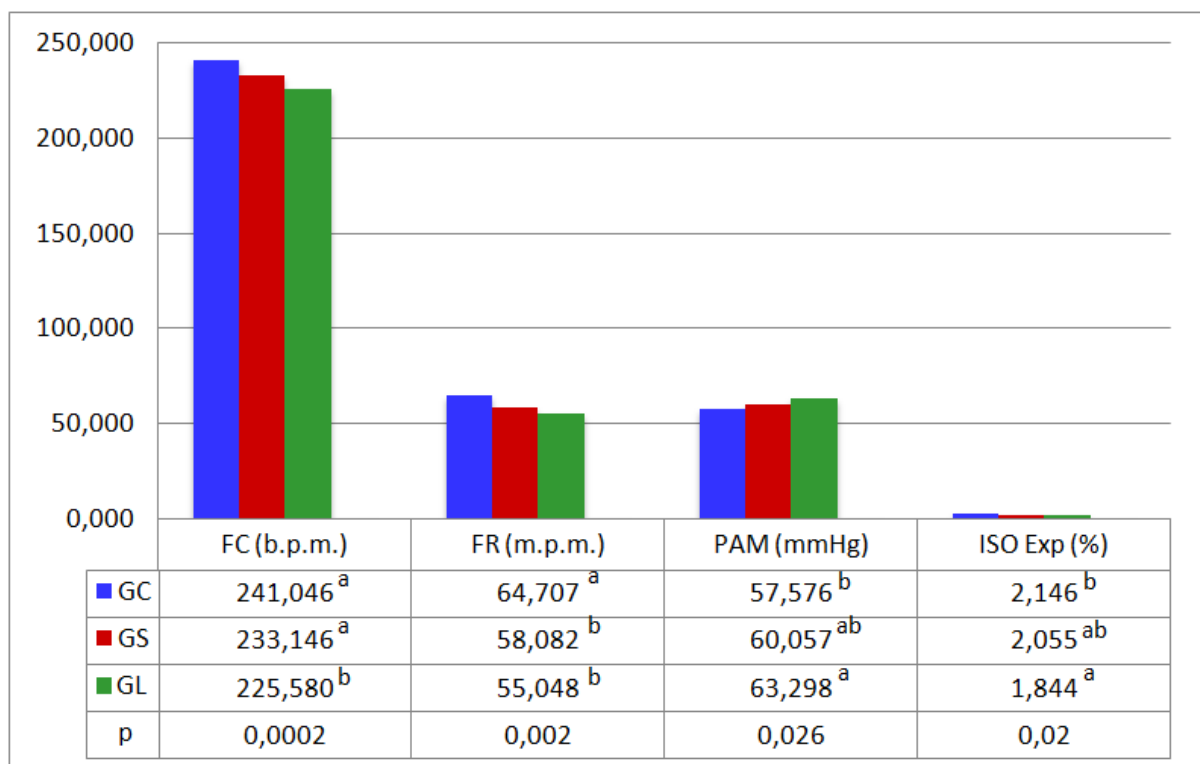


Figura 9 Representação gráfica dos valores médios de parâmetros cardiorrespiratórios em coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.

GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

* As médias com a mesma letra não foram significativas pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

A frequência cardíaca considerada normal em coelhos encontra-se entre 160 e 300 bpm (FONSECA et al., 1996), sendo que nos três grupos a frequência cardíaca (Figura 10) manteve-se dentro dos valores considerados normais para a espécie. No entanto, houve diferença significativa entre o GL quando comparado ao GC e GS

($p=0,0002$), o que pode ser observado ao se avaliar a média das frequências cardíacas dos grupos no decorrer do procedimento, na qual o GL manteve-se abaixo dos outros dois grupos na maioria dos momentos avaliados.

Quanto a frequência respiratória, a faixa de normalidade considerada para espécie encontra-se entre 30 e 60 mpm, sendo que o coelho apresenta capacidade pulmonar reduzida (GILLETT, 1994). Houve diferença significativa na frequência respiratória (Figura 11), entre o GC quando comparado ao GS e GL ($p=0,002$), sendo que nos animais do GC a média da frequência respiratória na maioria dos momentos avaliados manteve-se acima do limite superior máximo considerado pelo mesmo autor para a espécie.

O fato da frequência cardíaca e respiratória encontradas serem menor no GL, sugere menor dor durante o procedimento cirúrgico, consequência de melhor analgesia trans-operatória desses animais, proporcionada pelo emprego da técnica de anestesia por tumescência com lidocaína. Segundo Forsyth (2003) e Robertson (2007) a dor pode aumentar as frequências cardíaca e respiratória, o que corrobora com os dados encontrados no estudo em tela. Em estudo prévio de Guirro, Cunha e Thomas (2013), as frequências cardíaca e respiratória de cadelas submetidas a mastectomia, mantiveram-se mais estáveis quando se associou a anestesia geral, o emprego de anestesia por tumescência com lidocaína. Estes resultados corroboram com os encontrados no atual trabalho, visto a maior estabilidade dos parâmetros no decorrer do tempo consequência da melhor analgesia trans-operatória dos animais.

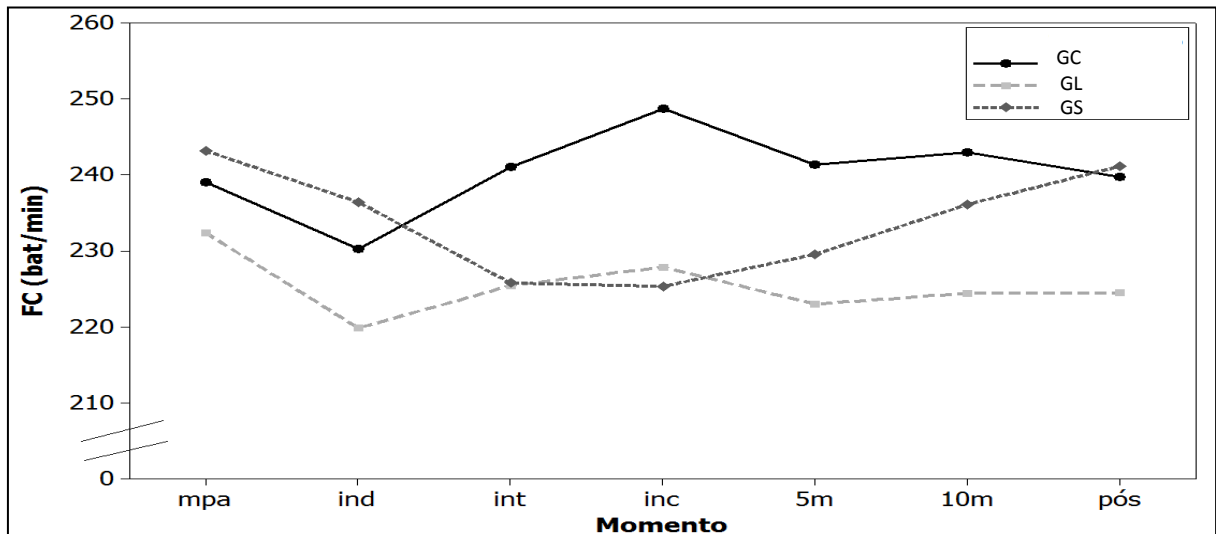


Figura 10 Representação gráfica dos resultados da frequência cardíaca em 7 momentos diferentes, entre os períodos pré e trans-cirúrgicos, de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.

GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína.

MPA - medicação pré-anestésica; ind - indução anestésica; int - solução de tumescência; inc - início da cirurgia; 5m - cinco minutos; 10m - dez minutos; pós - final da cirurgia.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

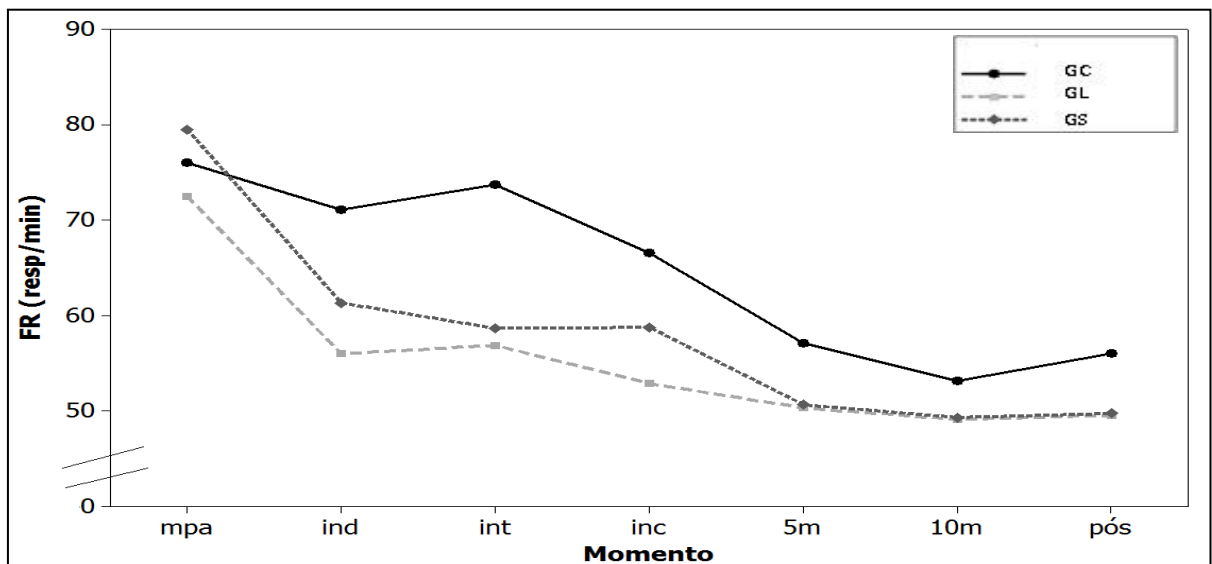


Figura 11 Representação gráfica dos resultados da frequência respiratória em 7 momentos diferentes, entre os períodos pré e trans-cirúrgicos, de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica.

GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína.

MPA - medicação pré-anestésica; ind - indução anestésica; int - solução de tumescência; inc - início da cirurgia; 5m - cinco minutos; 10m - dez minutos; pós - final da cirurgia.

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

Os valores fisiológicos para pressão arterial média em coelhos variam de 70 a 103 mmHg (FLECKNELL, 1993). Após a análise estatística dos dados, observou-se diferença significativa, referente a pressão arterial média (Figura 12), entre GC e GL ($p=0,026$). O fato da pressão arterial média ser maior no GL quando comparado ao GC sugere que nos animais em que se empregou a técnica de anestesia por tumescência com lidocaína ocorreu menor hipotensão durante o procedimento cirúrgico, consequência de um menor consumo de anestésico inalatório em razão de menor dor trans-operatória, quando comparado aos animais na qual se empregou exclusivamente anestesia inalatória com isoflurano. A diferença significativa referente a pressão arterial média, encontrada entre os grupos, corrobora com a diferença significativa encontrada na frequência cardíaca, que se mantém mais baixa como reflexo de uma pressão arterial média mais alta.

O pressuposto de que a pressão arterial média é maior no GL, consequência de um possível consumo menor de isoflurano foi confirmado após a análise estatística dos dados. Houve diferença significativa na concentração expirada de isoflurano (Figura 13) entre GC e GL ($p=0,02$). Os resultados encontrados no presente estudo estão em conformidade com a literatura pesquisada. Guirro, Cunha e Thomas (2013) encontraram redução no consumo de isoflurano em cadelas submetidas à mastectomia quando a anestesia geral esteve associada ao uso de anestesia por tumescência com lidocaína. Ademais, segundo Moens (2004), o emprego de anestesia locorregional associada a anestesia geral permite uma anestesia mais estável, com menores doses de anestésico geral para se obter um plano cirúrgico adequado, permitindo um plano cirúrgico mais superficial, com menor depressão cardiovascular e respiratória. Tal fato corrobora ao presente estudo, na qual se verificou menor utilização de anestésico geral inalatório nos animais em que se associou a anestesia geral a anestesia por tumescência.

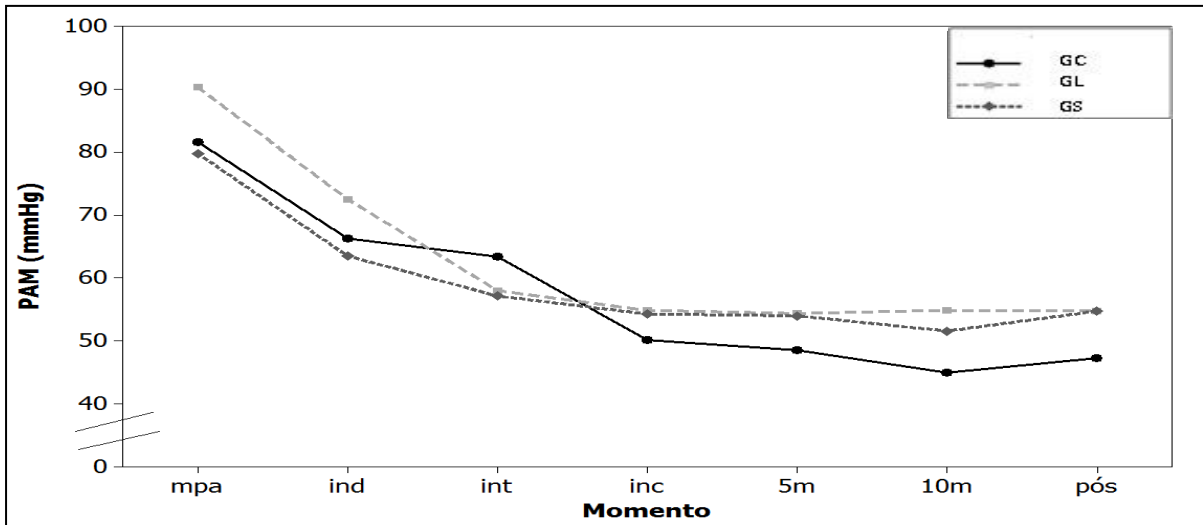


Figura 12 Representação gráfica dos resultados da pressão arterial média em 7 momentos diferentes, entre os períodos pré e trans-cirúrgicos, de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica. GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína. MPA - medicação pré-anestésica; ind - indução anestésica; int - solução de tumescência; inc - início da cirurgia; 5m - cinco minutos; 10m - dez minutos; pós - final da cirurgia. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

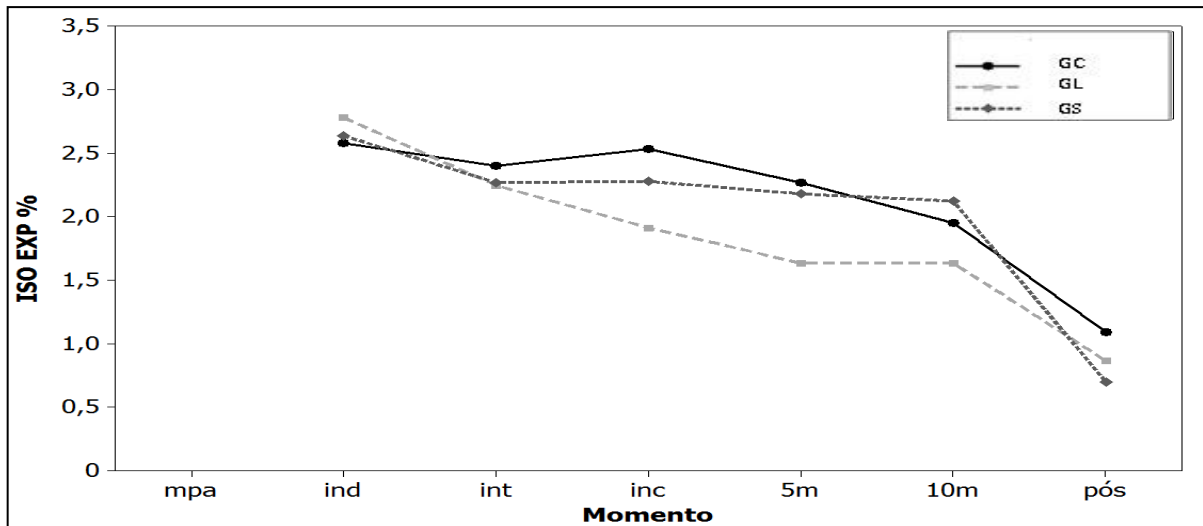


Figura 13 Representação gráfica dos resultados da concentração expirada de isoflurano em 7 momentos diferentes, entre os períodos pré e trans-cirúrgicos, de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica. GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína. MPA - medicação pré-anestésica; ind - indução anestésica; int - solução de tumescência; inc - início da cirurgia; 5m - cinco minutos; 10m - dez minutos; pós - final da cirurgia. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

3.4 Avaliação da analgesia pós-operatória

O presente estudo utilizou a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica como modelo cirúrgico para avaliação da analgesia pós-operatória. Para a avaliação da influência da anestesia por tumescência com lidocaína na analgesia foi utilizado a Escala Visual Analógica e filamentos de von Frey. Os testes foram realizados por dois avaliadores, sem conhecimento prévio dos grupos e previamente treinados para a realização dos dois testes.

Na avaliação da analgesia pela Escala Visual Analógica (Figura 14), não houve diferença significativa de dor entre os grupos, bem como entre os momentos avaliados e avaliadores ($p>0,05$). Em relação ao teste de filamento de von Frey (Tabela 5) também não houve diferença significativa de dor entre os grupos, bem como entre os momentos ($p>0,05$). Ademais, em nenhum animal foi necessário realizar a reaplicação de analgésico fora dos momentos propostos para a sua realização, nas primeiras 24 horas após o procedimento cirúrgico, sugerindo que em todos os grupos, o protocolo analgésico empregado foi efetivo.

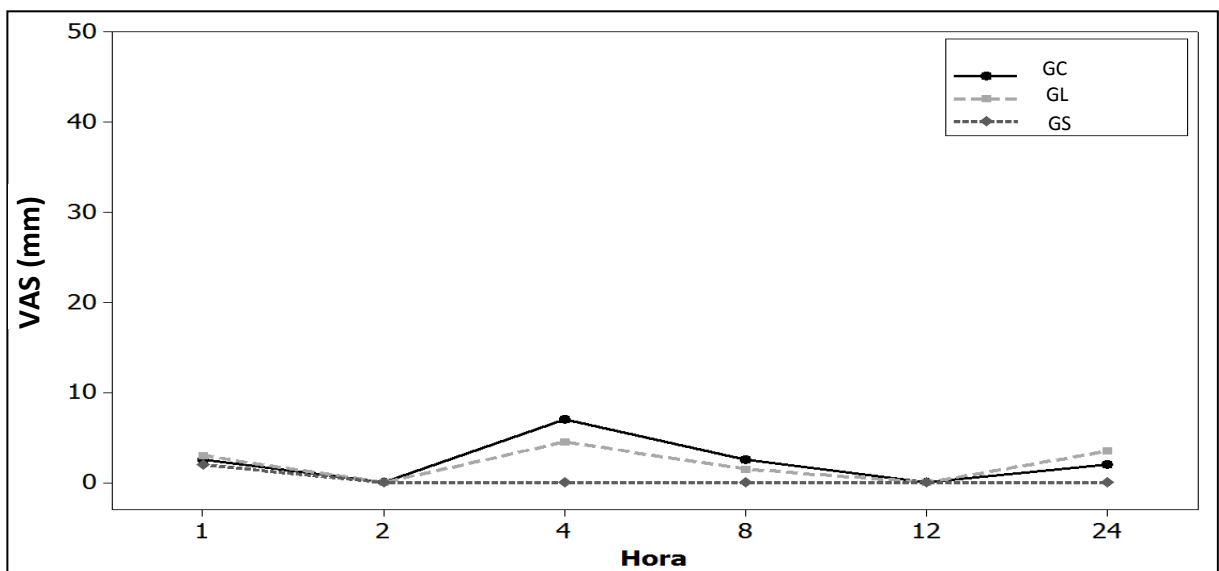


Figura 14 Representação gráfica dos resultados da avaliação de dor utilizando a Escala Visual Analógica (VAS) no pós-operatório de coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica. GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

Tabela 5 Distribuição do valor da força em gramas, dos filamentos de von Frey, que causaram resposta aversiva ao teste, 1 cm da ferida cirúrgica, em coelhos submetidos a procedimento cirúrgico de reconstrução.

GC				
ANIMAL	2h	8h	12h	24h
1	X	X	5,495	5,495
2	X	X	281,838	15,136
3	X	281,838	X	X
4	X	X	X	X
5	X	X	X	X
6	X	X	X	X
7	X	X	X	X
8	X	X	X	X
9	X	X	X	X
GS				
ANIMAL	2h	8h	12h	24h
10	281,838	125,892	125,892	X
11	X	X	X	X
12	X	X	X	X
13	X	X	X	X
14	X	X	X	X
15	X	X	X	X
16	X	X	X	X
17	X	X	X	X
18	X	X	X	X
GL				
ANIMAL	2h	8h	12h	24h
19	X	X	281,838	5,495
20	X	X	X	X
21	X	281,838	X	X
22	X	X	X	X
23	X	X	X	X
24	X	X	X	X
25	X	X	X	X
26	X	X	X	X
27	X	X	X	X

GC - Grupo Controle; GS - Grupo Solução; GL - Grupo Lidocaína. Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

O teste de filamentos de von Frey caracteriza-se por ser um teste objetivo que permite auferir a sensibilidade cutânea. Já a Escala Visual Analógica caracteriza-se

por ser um sistema de pontuação semiobjetivo com a finalidade de quantificar intensidades de dor. Apesar de serem testes que apresentam metodologias totalmente diferentes, os resultados encontrados foram semelhantes, já que em nenhum teste ocorreu diferenças significativas entre os grupos, sendo que os dois foram adequados para avaliar a analgesia, nas condições em que se realizou o presente estudo. Em estudo anterior, Pohl et al. (2011) concluiu que os filamentos de von Frey foram pouco efetivos na avaliação da dor pós-operatória de cadelas submetidas à ovariectomia enquanto que a Escala Visual Analógica foi considerada a melhor maneira para se avaliar a dor. O mesmo autor justifica essas diferenças em virtude da ovariectomia não promover apenas dor superficial, não sendo portanto adequada a avaliação pelos filamentos de von Frey. Diferentemente do trabalho de Pohl et al. (2011), o presente estudo envolve apenas a presença de dor superficial, mostrando-se adequado tanto para avaliação pela Escala Visual Analógica quanto pelos filamentos de von Frey, justificando os resultados obtidos em ambos os testes serem semelhantes.

Segundo Luna (2008) é necessário saber reconhecer a dor para poder preveni-la e tratá-la. Dessa forma, conhecendo-se as alterações comportamentais apresentadas pela espécie em estudo e treinando os avaliadores, para que estes saibam reconhecê-las e identificá-las, assegura que a avaliação através da Escala Visual Analógica seja adequada para a avaliação de dor pós-operatória, assim como os filamentos de von Frey podem ser considerados adequados, em virtude do procedimento cirúrgico empregado envolver apenas dor superficial.

Resultados contrários aos observados no estudo em tela foram encontrados por Guirro, Cunha e Thomas (2013), em cadelas submetidas a procedimento de mastectomia bilateral. Utilizando o método da Escala Visual Analógica, os autores observaram diferenças significativas de dor entre cadelas submetidas a anestesia por tumescência com lidocaína quando comparada as que não foram submetidas a anestesia tumescente. Os resultados diferentes entre o trabalho de Guirro, Cunha e Thomas (2013) e o presente estudo podem ser justificados pelas diferentes técnicas cirúrgicas empregadas como modelo cirúrgico para avaliação da analgesia. No trabalho de Guirro, Cunha e Thomas (2013) empregou-se mastectomia bilateral enquanto que no presente estudo utilizou-se a técnica de fechamento de defeitos

cutâneos em padrão de figura geométrica. Segundo Gakiya et al. (2011), a mastectomia radical é invasiva e extensiva resultando em processo algico moderado e intenso. Dessa forma, a cirurgia empregada por Guirro, Cunha e Thomas (2013) causa mais dor pós-operatória quando comparada a cirurgia empregada no presente estudo, que envolve apenas dor superficial, possibilitando assim evidenciar a ação da anestesia por tumescência no controle da dor no trabalho desses autores, o que não ocorreu no presente estudo. Além disso, sugere-se que o protocolo analgésico empregado no atual trabalho, em todos os animais, foi adequado no controle da dor pós-operatória, não sendo necessário o uso da anestesia por tumescência para maior analgesia.

Rosaeg et al. (1998) também relatam diferenças significativas em mulheres submetidas a redução de mama, na qual verificou-se, por Escala Visual Analógica, redução da dor pós-operatória, nas pacientes em que se empregou anestesia por tumescência com lidocaína. Tais diferenças também podem ser justificadas pelo fato de que os procedimentos cirúrgicos estudados pelos outros autores provocam mais dor no pós-operatório quando comparado ao procedimento cirúrgico empregado no atual trabalho, o que pode evidenciar a ação da anestesia por tumescência.

4. Conclusões

Conclui-se que não há diferença significativa na analgesia pós-operatória, entre a anestesia geral inalatória quando comparada a sua associação com anestesia por tumescência com lidocaína, em coelhos submetidos a técnica de fechamento de defeitos cutâneos em padrão de figura geométrica. No entanto, seu emprego oferece benefícios como a redução do consumo de anestésico inalatório, permitindo a realização do procedimento cirúrgico em plano anestésico adequado, estabilidade das frequências cardíaca e respiratória, além de menor hipotensão durante o procedimento cirúrgico. Ademais, a anestesia por tumescência com lidocaína não influencia o processo de cicatrização, demonstrando que a técnica não prejudica a reparação tecidual após a cirurgia.

5. Referências

ABIMUSSI, C. J. X.; FERREIRA, J. Z.; FLORIANO, B. P.; PAES, F.; PERRI, S. H. V.; OLIVA, V. N. L. S. Anestesia local por tumescência com lidocaína em cadelas submetidas a mastectomia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, n. 5, p. 1297-1305, 2013.

DRUCKER, M.; CARDENAS, E.; ARIZTI, P.; VALENZUELA, A.; GAMBOA, A. Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing. **World Journal of Surgery**, v. 22, n. 4, p. 394-397, 1998.

FEDDER, C.; BECK-SCHIMMER, B.; AGUIRRE, J.; HASLER, M.; ROTH-Z'GRAGGEN, B.; URNER, M.; KALBERER, S.; SCHLICKER, A.; VOTTA-VELIS, G.; BONVINI, J. M.; GRAETZ, K.; BORGEAT, A. In vitro exposure of human fibroblasts to local anaesthetics impairs cell growth. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 162, n. 2, p. 280-288, 2010.

FLECKNELL, P. A. Anaesthesia of animals for biomedical research. **British Journal of Anaesthesia**, v. 71, n. 6, p. 885-894, 1993.

FONSECA, N. M.; GOLDENBERG, S.; GOMES, P. O.; LIMA, C. A. P. Anestesia em coelhos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 11, n. 2, p. 82-104, 1996.

FORSYTH, S. Monitoring the anesthetized patient. In: WORLD CONGRESS OF THE WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 28, 2003, Bangkok. **Proceedings...** Bangkok: WSAVA, 2003. p. 640-642.

GAKIYA, H. H.; SILVA, D. A.; GOMES, J.; STEVANIN, H.; CASSU, R. N. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26, n. 5, p. 346-351, 2011.

GARCÍA-SOMACARRERA, E.; RODRIGUEZ-SANJUÁN, J. C.; CARCELLER-MALO, J. M.; GÓMEZ-FLEITAS, M. Anestesia local por tumescencia con solución de Klein modificada comparada con anestesia general en la intervención por sinus pilonidal. **Cirugía Española**, v. 74, n. 2, p. 82-85, 2003.

GARROS, I. C.; CAMPOS, A. C. L.; TÂMBARA, E. M.; TENÓRIO, S. B.; TORRES, O. J. M.; AGULHAM, M. A.; ARAÚJO, A. C. F.; SANTIS-ISOLAN, P. M. B.; OLIVEIRA, R. M.; ARRUDA, E. C. M. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 55-65, 2006.

GILLETT, C. S. Selected drug dosages and clinical reference data. In: MANNING, P. J.; RINGLER, D. H.; NEWCOMER, C. E. **The biology of the laboratory rabbit**. 2. ed. London: Academic Press, 1994. p. 468-472.

GOMES, C.; BIANCHI, S. P. Fisiologia da reparação cutânea. In: CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R.; DE NARDI, A. B.; PAZZINI, J. M. **Princípios e Técnicas de Cirurgias Reconstitutivas da Pele de Cães e Gatos (Atlas Colorido)**. 1. ed. Curitiba: Medvep, 2015. cap. 2, p. 17-23.

GUIRRO, E. C. B. P.; CUNHA, O.; THOMAS, L. D. Efeito antinociceptivo da anestesia local por tumescência em cadelas submetidas à mastectomia completa bilateral. **Veterinária em Foco**, v. 11, n. 1, p. 12-21, 2013.

HANCI, V.; HAKIMOĞLU, S.; ÖZAÇMAK, H.; BEKTAŞ, S.; ÖZAÇMAK, H. S.; ÖZDAMAR, Ş. O.; YURTLU, S.; TURAN, I. Ö. Comparação dos Efeitos da Infiltração com Bupivacaína, Lidocaína e Tramadol na Cicatrização de Feridas em Ratos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 62, n. 6, p. 799-810, 2012.

HARRIS, K. L.; BAINBRIDGE, N. J.; JORDAN, N. R.; SHARPE, J. R. The effect of topical analgesics on ex vivo skin growth and human keratinocyte and fibroblast behavior. **Wound Repair and Regeneration**, v. 17, n. 3, p. 340-346, 2009.

HEDLUND, C. S. Cirurgia do Sistema Tegumentar. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2005. cap. 18, p. 135-230.

HELLYER, P. W. Pain Identification. In: ETTINGER, S.; FELDMAN, C. (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. St. Louis: Elsevier Inc, 2005. v. 1, p. 16-21.

KLEIN, J. A. Tumescient liposuction and improved postoperative care using Tumescient Liposuction Garments. **Dermatologic Clinics**, v. 13, n. 2, p. 329-338, 1995.

KLEIN, J. A. Tumescent technique for local anesthesia. **Western Journal of Medicine**, v. 164, n. 6, p. 517, 1996.

LUNA, S. P. L. Dor, senciência e bem-estar em animais: senciência e dor. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 11, supl. 1, p. 17-21, 2008.

MOENS, Y. Local anaesthetics for perioperative pain management: underestimated potential? In: WORLD CONGRESS OF THE WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION, 29, 2004, Rhodes. **Proceedings...** Rhodes: WSAVA, 2004.

PAIM, C. B. V.; RAISER, A. G.; CARDOSO, E.; BECK, C. Enxerto autólogo de pele, em malha, com espessura completa, na reparação de feridas carpometacarpianas de cães. Resposta a irradiação a laser AsGa. **Ciência Rural**, v. 32, n. 3, p. 451-457, 2002.

PAZZINI, J. M.; DE NARDI, A. B.; CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R. Técnicas de fechamento geral e em padrão de figuras geométricas. In: CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R.; DE NARDI, A. B.; PAZZINI, J. M. **Princípios e Técnicas de Cirurgias Reconstructivas da Pele de Cães e Gatos (Atlas Colorido)**. 1. ed. Curitiba: Medvep, 2015. cap. 6, p. 77-88.

POHL, V. H.; CARREGARO, A. B.; LOPES, C.; GARLET, C.; MARQUES, J. S. Correlação entre as escalas visual analógica, de Melbourne e filamentos de Von Frey na avaliação da dor pós-operatória em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia. **Ciência Rural**, v. 41, n. 1, p. 154-159, 2011.

REPLOGLE, S. L. Experience with tumescent technique in lipoplasty. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 17, n. 3, p. 205-209, 1993.

RIVERA, E. A. B. Analgesia em Animais de Experimentação. In: ANDRADE, A.; PINTO, S. C.; OLIVEIRA, R. S. **Animais de laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002. cap. 27, p. 247-253.

ROBERTSON, S. A. Acute Pain Evaluation. In: SOUTHERN EUROPEAN VETERINARY CONFERENCE, 2007, Barcelona. **Proceedings...** Barcelona: SEVC, 2007.

RODRIGUES, F. V.; HOCHMAN, B.; WOOD, V. T.; SIMÕES, M. J.; JULIANO, Y.; FERREIRA, L. M. Effects of lidocaine with epinephrine or with buffer on wound healing in rat skin. **Wound Repair and Regeneration**, v. 19, n. 2, p. 223-228, 2011.

ROSAEG, O. P.; BELL, M.; CICUTTI, N. J.; DENNEHY, K. C.; LUI, A. C.; KREPSKI, B. Pre-incision infiltration with lidocaine reduces pain and opioid consumption after reduction mammoplasty. **Regional Anesthesia and Pain Medicine**, v. 23, n. 6, p. 575-579, 1998.

SAMDAL, F.; AMLAND, P. F.; BUGGE, J. F. Blood loss during liposuction using the tumescent technique. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 18, n. 2, p. 157-160, 1994.

SERHAN, C. N.; CHIANG, N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution: entrée for resoleomics. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 30, p. 69-95, 2004.

SOMMER, B.; SATTTLER, G. Liposuction. In: HANKE, C. W.; SOMMER, B.; SATTTLER, G. **Tumescent local anesthesia**. Berlin: Springer, 2001. p. 74.

THOMAS, J. Adjunctive tumescent technique in massive resections. **Aesthetic Plastic Surgery**, v. 25, n. 5, p. 343-346, 2001.

TROUT, N. J. Princípios da Cirurgia Plástica e Reconstructiva. In: SLATTER, D. **Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**. 3. ed. Barueri: Manole, 2007. cap. 22, p. 274-292.

USCATEGUI, R. A. R.; SILVA, J. A. R. Anestesia e analgesia na cirurgia reconstructiva. In: CASTRO, J. L. C.; HUPPES, R. R.; DE NARDI, A. B.; PAZZINI, J. M. **Princípios e Técnicas de Cirurgias Reconstructivas da Pele de Cães e Gatos (Atlas Colorido)**. 1. ed. Curitiba: Medvep, 2015. cap. 5, p. 51-76.

WAITE, A.; GILLIVER, S. C.; MASTERSON, G. R.; HARDMAN, M. J.; ASHCROFT, G. S. Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. **British Journal of Anaesthesia**, v. 104, n. 6, p. 768-773, 2010.

WELCH, J. D. History of tumescent anesthesia, part I: from American surgical textbooks of the 1920s and 1930s. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 18, n. 5, p. 353-357, 1998.

APÊNDICES

Apêndice A

Critérios para a avaliação macroscópica da ferida cirúrgica dos animais submetidos ao procedimento de cirurgia reconstrutiva no Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

Exsudato – foi classificado como ausente, quando não se evidenciou nenhuma secreção na ferida cirúrgica; discreto quando observou-se secreção no curativo e ao redor da ferida cirúrgica; moderado quando aproximadamente 50% da ferida cirúrgica apresentava secreção; intenso quando toda a área da ferida cirúrgica apresentava-se com secreção.

Coloração – foi classificada esbranquiçada quando aproximadamente 70% da ferida apresentava-se pálida; rósea quando aproximadamente 70% da ferida apresentava coloração semelhante ao tecido íntegro; avermelhada quando aproximadamente 70% da ferida apresentava coloração vermelha intensa semelhante à inflamação; enegrecida quando aproximadamente 70% da ferida apresentava coloração escura.

Edema – classificou-se como ausente quando não foi observado nenhuma tumefação do tecido adjacente a área da ferida; discreto quando observou-se tumefação pontual proveniente de líquido intersticial; moderado quando observou-se que aproximadamente 50% da ferida apresentava áreas de tumefação; intenso quando observou-se tumefação por toda extensão da ferida.

Aspecto cosmético – classificou-se como excelente quando a ferida cirúrgica apresentava-se com coloração rósea, com ausência de crosta, edema e exsudato; bom quando a ferida apresentava-se com coloração rósea, presença de crostas na borda, ausência de edema e exsudato; regular quando a ferida apresentava-se com coloração pálida, presença de crostas em aproximadamente 50% da área da ferida cirúrgica, edema discreto e exsudato discreto; ruim quando a ferida apresentava-se com coloração enegrecida, presença de crostas em toda área da ferida cirúrgica, edema e exsudato moderado.

(Adaptado de Paim et al., 2002)

Apêndice B

Crítérios para avaliar a intensidade dos achados histológicos dos animais submetidos ao procedimento de cirurgia reconstrutiva no Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Unesp, Câmpus de Jaboticabal, 2015.

Proliferação Vascular – foi considerada ausente, quando não se evidenciou vasos no corte histológico; discreta, quando foram visibilizados poucos vasos esparsamente situados, de forma isolada no contexto; moderada, quando os vasos apareceram com maior frequência e dispersos no campo óptico e acentuada, quando foi possível evidenciar com grande frequência a presença de vasos, dispostos em todo o contexto.

Células mononucleares – foram classificadas em ausente, quando estas células não foram visibilizadas no campo óptico; discreta, quando foram evidenciadas de forma isolada, possibilitando distinguir áreas livres de infiltrado; moderada quando apareceram com maior frequência, constituindo agregados densos, mas possibilitando visibilizar áreas livres de infiltrado; e acentuada, quando as células foram evidenciadas com grande frequência, constituindo agregados densos e justapostos, sem áreas livres de infiltrados.

Células polimorfonucleares – foram classificadas em ausentes, quando não foram visibilizadas no campo óptico; discretas, quando foram visibilizadas esparsamente, de forma isolada, com muitas áreas livres de infiltrados; moderada, quando já foram visibilizadas formando agregados, porém com áreas adjacentes livres de infiltrados; acentuada, quando estas células apareceram com grande frequência, formando agregados densos, sem áreas livres de infiltrados.

Proliferação fibroblástica – foram classificadas em ausente, quando não se evidenciou proliferação de fibroblastos; discreta, quando houve esparsos fibroblastos proliferados em meio ao tecido conjuntivo frouxo; moderada, quando houve moderada quantidade de fibroblastos proliferados, constituindo pequenos feixes celulares multi-direcionalmente; e acentuada, quando houve grande quantidade de fibroblastos proliferados constituindo agregados compactos de células arranjadas multi-direcionalmente.

Colagenização – classificou-se como ausente, quando não foi possível a visibilização do depósito de fibras colágenas; discreta, quando a deposição de fibras colágenas foram em pequena quantidade, caracterizadas por fibras depositadas em meio aos fibroblastos proliferados; moderada quando a deposição de colágeno formou feixes de fibras eosinofílicas, espessas, intercaladas com áreas de tecido conjuntivo frouxo e fibroblastos proliferados; e acentuada, quando houve grande deposição de fibras colágenas, constituindo feixes de fibras eosinofílicas espessas, compactamente arranjadas em meio a fibroblastos proliferados e sem áreas de tecido conjuntivo frouxo.

Reepitelização – classificou-se como ausente, quando não houve epitélio visibilizado no campo óptico; discreta quando o epitélio começou a recobrir a área da ferida; moderada, quando apareceu de forma parcial sobre a área acometida; acentuada, quando visibilizou-se de forma total ou completa sobre o tecido conjuntivo.

Hemorragia – foi considerada ausente, quando não se evidenciou hemácias fora dos vasos sanguíneos; discreta, quando foram visibilizadas poucas hemácias ao redor de até dois vasos sanguíneos; moderada, quando foram observadas hemácias em maior quantidade ao redor de pelo menos dois vasos sanguíneos; acentuada, quando era observada grande quantidade de hemácias ao redor de diversos vasos sanguíneos.

(Adaptado de Garros et al., 2006)

Apêndice C

Sequência da técnica de hematoxilina e eosina (HE):

1. Desparafinar, hidratar e lavar
2. Corar pela Hematoxilina - 3 minutos
3. Lavar em água corrente
4. Diferenciar numa solução de álcool a 70% mais ácido clorídrico - 1/2 mergulhos
5. Lavar em água corrente
6. Corar pela Eosina - 2 minutos
7. Lavar rapidamente em água corrente
8. Desidratar em uma série de 3 álcoois a 100% (passagens rápidas)
9. Xilol e montar

Apêndice D

Revestimento de lâminas com APES:

1. Colocar as lâminas em acetona durante 5 minutos
2. Secar ao ar durante 10 minutos
3. Colocar na solução de trabalho APES (2% de 3-aminopropyl_triethoxysilane em acetona) durante 30 minutos
4. Lavar em água corrente durante 15 minutos
5. Lavar em água destilada
6. Secar na estufa a 37°C