

Estado da publicação: O preprint foi publicado em um periódico como um artigo
DOI do artigo publicado: <https://doi.org/10.55684/2024.82.010>

PODEM OS ANESTÉSICOS LOCAIS AJUDAR NO PROCESSO CICATRICIAL DAS FERIDAS CIRÚRGICAS?

Márcio Grande Carstens , Jurandir Marcondes Ribas Filho, Claudio Luciano Franck , Nicolau Gregori Czezko , Marcos Fabiano Sigwalt , Ronaldo Mafia Cuenca, Nelson Adami Andreollo, Jose Eduardo Ferreira Manso , Fernando Issamu Tabushi, Matheus Toniolo Malafaia

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.7987>

Submetido em: 2024-01-30

Postado em: 2024-01-30 (versão 1)
(AAAA-MM-DD)

A moderação deste preprint recebeu o endosso de:
Oswaldo Malafaia (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>)

Artigo de Revisão

PODEM OS ANESTÉSICOS LOCAIS AJUDAR NO PROCESSO CICATRICIAL DAS FERIDAS CIRÚRGICAS?

CAN LOCAL ANESTHETICS HELP WITH THE HEALING PROCESS OF SURGICAL WOUNDS?

Márcio Grande Carstens^{1,2}, Jurandir Marcondes Ribas-Filho¹, Claudio Luciano Franck^{1,3}, Nicolau Gregori Czezko¹, Marcos Fabiano Sigwalt¹, Ronaldo Mafia Cuenca⁴, Nelson Adami Andreollo⁵, Jose Eduardo Ferreira Manso⁶, Fernando Issamu Tabushi¹, Matheus Toniolo Malafaia¹

Afiliação dos autores: ¹Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; ²Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; ³Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil; ⁴Centro de Clínica Cirúrgica do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, DF, Brasil; ⁵Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas – UNICAMP, Campinas SP, Brasil; ⁶Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

ORCID

Márcio Grande Carstens - <https://orcid.org/0000-0002-2273-5740>

Jurandir Marcondes Ribas-Filho - <https://orcid.org/0000-0002-5251-7672>

Claudio Luciano Franck - <https://orcid.org/0000-0002-4326-8109>

Nicolau Gregori Czezko - <https://orcid.org/0000-0002-5926-150X>

Marcos Fabiano Sigwalt - <https://orcid.org/0000-0002-9899-5493>

Ronaldo Mafia Cuenca - <https://orcid.org/0009-0008-3696-318X>

Nelson Adami Andreollo - <https://orcid.org/0000-0001-7452-1165>

Jose Eduardo Ferreira Manso - <https://orcid.org/0000-0001-9694-7415>

Fernando Issamu Tabushi - <https://orcid.org/0000-0002-3150-2164>

Matheus Toniolo Malafaia - <https://orcid.org/0000-0002-7893-6883>

Correspondência:

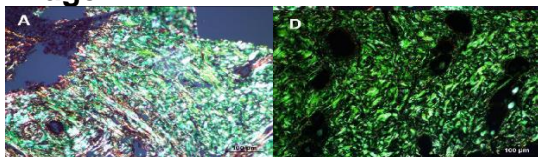
Márcio Grande Carstens

Email: marciocarstens@hotmail.com

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001

Imagem



D com mais densa concentração de colágeno: A) grupo controle; D) levobupivacaína
Fonte: Carstens MG⁷³

Mensagem Central

Avaliar as diferenças cicatriciais entre áreas previamente anestesiadas com diferentes anestésicos locais é interessante para verificar se a escolha do anestésico auxilia na cicatrização cirúrgica em relação à inflamação, neovascularização e deposição de colágeno. Este estudo comparou as mais frequentes soluções anestésicas locais com controles para verificar se há diferenças cicatriciais entre as diferentes soluções anestésicas e o resultado cicatricial.

Perspectiva

Os resultados indicaram que a infiltração de anestésicos locais na ferida operatória pode desempenhar papel no processo de reparo do tecido em humanos. Na análise da influência da ropivacaína e da levobupivacaína na fase inflamatória da cicatrização não se observou diferenças entre elas em relação às áreas cicatriciais, inflamação e neovascularização. Entretanto, verificou-se diferença estatística significativa na produção de colágenos, com intensidade de 6 a 12 vezes maior de colágenos tipos I, II e III no grupo levobupivacaína, levando à conclusão que ela pode exercer papel positivo no processo cicatricial das feridas cirúrgicas

Contribuição dos autores

Conceituação: Márcio Grande Carstens

Investigação: Claudio Luciano Franck

Metodologia: Jurandir Marcondes Ribas-Filho

Redação (esboço original): Nicolau Gregori Czezcko, Marcos Sigwalt, Ronaldo Mafia Cuenca

Redação (revisão e edição): Nelson Adami Andreollo, Jose Eduardo Ferreira Manso, Fernando Issamu Tabushi, Matheus Toniolo Malafaia

RESUMO - Introdução: Avaliar as diferenças cicatriciais entre áreas previamente anestesiadas com diferentes anestésicos locais é interessante para verificar se a escolha do anestésico auxilia na cicatrização cirúrgica em relação à inflamação, neovascularização e deposição de colágeno. **Objetivos:** Revisar a literatura existente com foco de análise sobre o papel dos anestésicos locais no auxílio da cicatrização de feridas cirúrgicas. **Método:** Revisão narrativa da literatura selecionada das plataformas SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, *Google Scholar*, *Pubmed* e *Scopus*. Inicialmente a revisão realizou a busca por palavras-chave no foco da pesquisa, com base no MESH/DeCS com os seguintes termos: “anestésicos locais, cicatrização, neovascularização, colágeno” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. A seguir, foram incluídos somente os que tinham maior relação ao tema, e realizada a leitura dos textos para inclusão. **Resultados:** Foram incluídos, lidos e interpretados 73 artigos enfocando o papel dos anestésicos na cicatrização, dor, efeitos colaterais e os melhores que despontam na atualidade na analgesia e potencial cicatricial. **Conclusões:** Não se observou diferenças entre anestésicos pesquisados quanto à cicatrização, inflamação e neovascularização. Contudo, verificou-se diferença significativa na produção de colágenos com intensidade de 6 a 12 vezes maior de colágenos tipos I, II e III com o uso da levobupivacaína.

PALAVRAS-CHAVE - Anestésicos locais. Cicatrização. Neovascularização. Colágeno.

ABSTRACT - Introduction: Evaluating the scarring differences between areas previously anesthetized with different local anesthetics is interesting to verify whether the choice of anesthetic helps in surgical healing in relation to inflammation,

neovascularization and collagen deposition. **Objectives:** Review the existing literature with a focus on analyzing the role of local anesthetics in aiding the healing of surgical wounds. **Method:** Narrative review of literature selected from the SciELO – Scientific Electronic Library Online, Google Scholar, Pubmed and Scopus platforms. Initially, the review searched for keywords in the focus of the research, based on MESH/DeCS with the following terms: “local anesthetics, healing, neovascularization, collagen” with AND or OR search, considering the title and/or abstract. Next, only those that were most related to the topic were included, and the texts were read for inclusion. **Results:** 73 articles were included, read and interpreted focusing on the role of anesthetics in healing, pain, side effects and the best that currently emerge in analgesia and scar potential. **Conclusions:** No differences were observed between the anesthetics studied in terms of healing, inflammation and neovascularization. However, there was a significant difference in the production of collagens with an intensity of 6 to 12 times greater than collagen types I, II and III with the use of levobupivacaine. **KEYWORDS** - Local anesthetics. Healing. Neovascularization. Collagen.

INTRODUÇÃO

Anestésicos locais são substâncias amplamente utilizados em procedimentos cirúrgicos superficiais e funcionam bloqueando os sinais nervosos na área onde são aplicados.¹⁻³ Os mais comuns incluem: 1) lidocaína (o mais conhecido); 2) bupivacaína, geralmente usada para procedimentos mais longos por ter ação mais duradoura em comparação com a lidocaína; 3) procaína (Novocaína) mais popular em odontologia; 4) articaína, também mais usada em odontologia; e 5) mepivacaína, semelhante à lidocaína, mas com menor probabilidade de causar vasodilatação, tornando-a útil em procedimentos que requerem controle de sangramento. A ropivacaína e levobupivacaína são as que em foco nesta revisão.

A ropivacaína pertence ao grupo das aminoamidas. É usada para anestesia cirúrgica e para tratamento de dor aguda. Possui diversas características que a distinguem de outros anestésicos locais: 1) potência e duração, é menos potente e tem duração ligeiramente mais curta em comparação com a bupivacaína; 2) bloqueio seletivo: tende a bloquear preferencialmente os nervos sensoriais sobre os motores, o que pode ser benéfico em certos procedimentos médicos onde a preservação do movimento muscular é importante⁴; 3) perfil de segurança, diz respeito à sua menor cardiotoxicidade e menor potencial de toxicidade para o sistema nervoso central. Ela proporciona anestesia local eficaz e é opção valiosa no arsenal do anestesiológico, especialmente em pacientes onde se deseja a preservação da função motora ou naqueles com maior risco de reações adversas a outros anestésicos^{5,6}.

A levobupivacaína é também incluída no grupo das aminoamidas. É o enantiômero S da bupivacaína e usada de forma semelhante em anestesia regional para infiltração local, bloqueio de nervo periférico, bloqueio simpático e anestesia peridural e intratecal. A levobupivacaína é conhecida por apresentar menor cardiotoxicidade em comparação à bupivacaína, sendo alternativa mais segura em alguns casos. Atua bloqueando a geração e condução de impulsos nervosos, entorpecendo efetivamente a área onde é aplicada. O início e a duração da anestesia dependem da dose e do uso específico.

Os efeitos colaterais dos anestésicos locais podem variar, mas geralmente são raros e leves quando usados corretamente. Eles podem incluir reações no local da injeção, tontura, batimentos cardíacos irregulares e, em casos raros, reações alérgicas graves.

A cicatrização de feridas pós-operatórias é etapa crucial no processo de recuperação de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. O uso de anestésicos locais tem sido associado ao melhor controle da dor e à recuperação mais rápida após a operação.⁷⁻¹¹ Ela é processo complexo e envolve várias etapas que o corpo realiza para reparar e fechar a ferida.^{12,13}

Atualmente fala-se muito sobre o efeito auxiliar na cicatrização das feridas que alguns anestésicos locais possuem. É tema controverso e que precisa ser mais pesquisado.

O objetivo desta revisão, visando analisar o papel dos anestésicos locais na cicatrização de feridas pós-operatórias e suas implicações clínicas, é atualizar o que existe de pesquisas realizadas mostrando os efeitos possíveis da ropivacaína e levobupivacaína na cicatrização de feridas cirúrgicas superficiais.

MÉTODO

Este estudo foi feito pesquisando informações publicadas no período de janeiro de 2022 a agosto de 2023. Para análise foram selecionadas as plataformas SciELO – *Scientific Electronic Library Online*, *Google Scholar*, Pubmed e Scopus. Inicialmente a revisão realizou a busca por palavras-chave no foco da pesquisa, com base no MESH/DeCS com as seguintes palavras: “anestésicos locais, cicatrização, neovascularização, colágeno” com busca AND ou OR, considerando o título e/ou resumo. A seguir, foram incluídos somente os que tinham maior relação ao tema, e realizada a leitura dos textos com inclusão de 73 artigos.

DISCUSSÃO

Cicatrização

A cicatrização de feridas é um processo multifacetado, complexo e altamente coordenado, visando restaurar a integridade e funcionalidade do tecido lesado. Este processo de reparação é fundamental em todas as formas de vida para sustentar a sobrevivência após lesões decorrentes de traumas, doenças ou procedimentos cirúrgicos.¹⁴

Historicamente, a cicatrização de feridas foi estudada por uma variedade de disciplinas, e a compreensão atual é o resultado da contribuição de campos tão diversos quanto biologia celular, imunologia, genética, engenharia de tecidos e muitos outros.¹⁵ Este processo complexo é mediado por vários tipos de células, mediadores químicos e proteínas da matriz extracelular, todos trabalhando em conjunto para garantir que o tecido lesado seja reparado de maneira eficiente e eficaz.¹⁶

Resposta adequada à cicatrização de feridas é vital para manter a barreira corpórea contra o mundo exterior, e falhas nessa resposta podem resultar em resultados significativamente adversos. Por exemplo, cicatrização lenta ou inadequada pode levar à formação de úlceras crônicas, aumentando o risco de infecção e outras complicações.¹⁷

Por outro lado, a cicatrização acelerada ou excessiva pode resultar em formação excessiva de tecido cicatricial, levando a cicatrizes hipertróficas ou queloides. Estas não são apenas prejudiciais, mas também podem ser dolorosas e limitar a funcionalidade, dependendo da sua localização.¹⁸

Da mesma forma, a cicatrização é um componente essencial do sucesso pós-operatório. Complicações na cicatrização podem levar a deiscência de feridas com a separação de suas bordas, infecção e, eventualmente, necessidade de intervenção

cirúrgica adicional. Além disso, a qualidade da cicatrização da ferida também pode impactar o conforto do paciente e a satisfação estética, particularmente em operações plásticas e reconstrutivas.¹⁹

Nos últimos anos, tem havido interesse considerável em estratégias para melhorar a cicatrização de feridas e minimizar a formação de cicatrizes. Isto inclui a investigação de uma variedade de fatores de crescimento, citocinas e outros mediadores químicos, bem como a manipulação do ambiente da ferida com curativos oclusivos ou negativos de pressão.²⁰ Também há interesse em compreender o papel potencial de várias drogas, incluindo anestésicos locais, na cicatrização de feridas e suas fases.²¹

Fase inflamatória

É a primeira etapa do processo de cicatrização e inicia-se imediatamente após a ocorrência da lesão. Forma coágulo de fibrina que serve como matriz provisória para a migração de células envolvidas na reparação do tecido. Neste contexto, as plaquetas desempenham papel fundamental, liberando uma série de fatores de crescimento e citocinas que promovem a migração e a proliferação celular.²²

Durante a inflamação, os leucócitos, principalmente os neutrófilos e os macrófagos, são atraídos para o local da lesão. Os neutrófilos, que são os primeiros a chegar, têm como principal função a destruição de bactérias e a limpeza de detritos da ferida através da fagocitose. Porém, sua atividade deve ser cuidadosamente regulada, pois podem causar danos ao tecido saudável se não forem adequadamente controlados.²³ Os macrófagos, por sua vez, têm atividade dupla durante a fase inflamatória. Eles participam da limpeza da ferida, assim como os neutrófilos, mas também liberam fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o do endotélio vascular (VEGF), que são essenciais para o início da fase proliferativa da cicatrização.²⁴ Os vasos sanguíneos dilatam-se, aumentando a permeabilidade vascular, o que permite que as células do sistema imunológico e os nutrientes cheguem mais facilmente ao local da lesão. Isso resulta nos sintomas clássicos da inflamação: rubor, calor, edema e dor.²⁵

Embora seja essencial para o início da cicatrização, a fase inflamatória deve ser transitória e controlada. Inflamação crônica ou desregulada pode levar à cicatrização inadequada e desenvolvimento de feridas crônicas. Assim, entender os detalhes da fase inflamatória da cicatrização é fundamental para a manipulação terapêutica deste processo com o objetivo de melhorar a reparação do tecido.²⁶

Fase proliferativa

É caracterizada pela reconstrução do tecido que foi danificado. Essa fase, que começa por volta do 3º dia após a lesão e durar até 2 semanas; envolve várias células e processos celulares, como neovascularização, formação de tecido de granulação, reepitelização e síntese de colágeno.¹⁴

A angiogênese é processo vital para a cicatrização de feridas, em que novos vasos sanguíneos se formam a partir dos já existentes. Os fibroblastos são importantes para a formação do tecido de granulação, que é essencial para preencher a ferida. Além disso, essas células também são responsáveis pela produção de colágeno, uma proteína chave que confere resistência e integridade à pele e outros tecidos.²⁷

A reepitelização é o processo de restauração da epiderme, a camada mais externa da pele, sobre a ferida. Esse processo é crucial para proteger a ferida de infecções e perda de fluidos. Ela é realizada pelos queratinócitos, as células mais

prevalentes na epiderme, que migram para a ferida e proliferam para formar uma nova camada de epiderme.²⁸

Além disso, a matriz extracelular desempenha papel crucial na fase proliferativa da cicatrização, pois fornece andaime para a migração e proliferação celular. Durante esta fase, a matriz extracelular é constantemente remodelada pelos fibroblastos, que sintetizam e degradam suas componentes.²⁹

A fase proliferativa da cicatrização é processo altamente regulado, e qualquer perturbação pode levar à cicatrização deficiente. Por exemplo, angiogênese inadequada pode resultar em tecido de granulação insuficiente, enquanto proliferação excessiva de fibroblastos leva à formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides.³⁰

Fase de remodelação

A fase de remodelação é a etapa final do processo de cicatrização de feridas, começando por volta de 1 semana após a lesão e podendo durar mais de 1 ano. Nessa fase, o colágeno é reorganizado e a matriz extracelular é remodelada, o que aumenta a resistência da ferida.³¹

Os fibroblastos se diferenciam em miofibroblastos durante a remodelação, células que têm a capacidade de contrair e promover o fechamento da ferida.³² A conversão do colágeno tipo III, predominante na fase proliferativa, para o colágeno tipo I, mais resistente, ocorre durante a remodelação.³³

Processo crucial da fase de remodelação é a apoptose, ou morte celular programada, dos fibroblastos e células inflamatórias que não são mais necessárias.³⁴ Além disso, o equilíbrio entre a síntese e a degradação do colágeno é mantido pelas metaloproteinases da matriz e seus inibidores teciduais. Desregulação desse equilíbrio pode resultar em cicatrizes anormais.³⁵

A remodelação finaliza com a formação da cicatriz madura, que tem menos vasos sanguíneos, menos células e orientação mais organizada de fibras de colágeno em comparação com o tecido de granulação.³⁶ A fase de remodelação é processo complexo e altamente regulado, e a sua perturbação pode levar a resultados indesejáveis, como a formação de cicatrizes hipertróficas ou queloides.³⁷

Fatores que possam influenciar na cicatrização

A cicatrização em sendo processo complexo pode ser influenciado por diversos fatores, tanto intrínsecos quanto extrínsecos. Os intrínsecos incluem idade, estado nutricional, comorbidades como diabetes melito e doenças vasculares periféricas, além de fatores genéticos.³⁸ O estado nutricional, especialmente, tem papel crucial na cicatrização, já que proteínas, vitaminas e minerais específicos são necessários para a síntese de colágeno e a proliferação celular.³⁹ Entre os fatores extrínsecos, destaca-se o tabagismo, que prejudica a circulação sanguínea e, conseqüentemente, o suprimento de oxigênio e nutrientes para a ferida, retardando a cicatrização.⁴⁰ Além disso, medicamentos como corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroidais também podem afetar a cicatrização, uma vez que interferem nas respostas inflamatórias e imunológicas do corpo.⁴¹ Fatores mecânicos como tensão e pressão sobre a ferida também podem prejudicar a cicatrização. A pressão excessiva pode comprometer a perfusão sanguínea da área, enquanto a tensão leva à separação dos bordos da ferida.⁴² Além disso, a presença de corpos estranhos ou a contaminação da ferida por microrganismos pode causar infecções que prolongam o processo inflamatório, prejudicando a cicatrização.⁴³

A compreensão desses fatores e de como eles afetam a cicatrização de feridas é essencial para o manejo efetivo delas e para a otimização dos resultados da cicatrização.

Anestésicos locais

Os anestésicos locais (ALs) são substâncias que induzem perda reversível de sensação em uma região específica do corpo, sem causar perda de consciência.⁴⁴ Ao serem administrados diretamente no tecido-alvo, os ALs bloqueiam de maneira transitória a condução dos impulsos nervosos, proporcionando alívio da dor.⁴⁵ Eles funcionam através do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes nas membranas dos neurônios. Quando esses canais são bloqueados, há diminuição na taxa de despolarização da membrana neuronal, o que leva ao bloqueio da geração e condução do impulso nervoso.⁴⁶

Os ALs são muito utilizados em procedimentos cirúrgicos, dentários, diagnósticos e terapêuticos para a gestão da dor.⁴⁵ Eles também têm sido usados para o alívio da dor pós-operatória, através da aplicação direta nas feridas cirúrgicas, como infiltração local ou aplicação tópica.⁴⁷ No entanto, embora a eficácia dos ALs no controle da dor tenha sido bem documentada, as potenciais implicações na cicatrização de feridas ainda estão sendo investigadas.

Tipos de anestésicos locais

Os ALs podem ser categorizados de diversas maneiras, embora a classificação mais comum seja baseada em sua estrutura química. Principalmente, eles se dividem em 2 categorias: ésteres e amidas.⁴⁸

Os do tipo éster incluem a procaína, a tetracaína e a benzocaína. Eles são metabolizados principalmente por esterases plasmáticas e têm meia-vida relativamente curta em comparação com os anestésicos do tipo amida.⁴⁹ Têm também maior tendência a causar reações alérgicas em comparação com os anestésicos do tipo amida, embora essas reações sejam geralmente raras.⁵⁰

Os anestésicos locais do tipo amida incluem a lidocaína, a mepivacaína, a prilocaína, a bupivacaína, a ropivacaína e a levobupivacaína. Eles são metabolizados no fígado e têm meia-vida mais longa em comparação com os do tipo éster.⁴⁹ A lidocaína é um dos anestésicos locais mais comumente usados devido ao seu início de ação relativamente rápido e à sua duração moderada de ação.⁵¹

Uso dos ALs em procedimentos cirúrgicos

ALs em operações é prática amplamente aceita e bem estabelecida, com múltiplas técnicas e modalidades utilizadas dependendo do tipo de procedimento e da necessidade individual do paciente.⁵² Um dos seus usos mais comuns é a anestesia regional, onde ele é injetado perto de um conjunto de nervos para anestésiar área do corpo. Isso inclui a anestesia peridural e espinhal, a anestesia de plexo braquial e a anestesia do nervo periférico.⁵³ A administração de ALs dessa forma pode proporcionar bom controle da dor, minimizando os efeitos colaterais sistêmicos dos analgésicos opioides. Eles também são frequentemente usados na anestesia tópica para procedimentos menores, como suturas cutâneas e procedimentos oftalmológicos, e na anestesia infiltrativa, onde o anestésico é injetado diretamente no tecido que está sendo operado.⁵ Os ALs também podem ser usados em um bloco de campo, que é semelhante à anestesia infiltrativa, mas é usado para anestésiar uma área maior de tecido. Podem também desempenham papel importante na analgesia pós-operatória. Por exemplo, a administração de ALs guiada por ultrassonografia

(anestesia de nervos periféricos) tem se mostrado eficaz na redução da dor pós-operatória, proporcionando menor uso de opioide e alta precoce após procedimentos cirúrgicos.⁵⁴

Critérios atuais de escolha do AL a ser usado

Eles são multidimensionais e envolvem considerações sobre a natureza da operação, a duração da ação desejada, a potência do AL, as propriedades farmacocinéticas, os possíveis efeitos colaterais, a saúde geral do paciente e as possíveis interações medicamentosas.⁵⁵

Em relação ao tipo de operação, o AL escolhido deve ser adequado à duração dela e ao tipo de dor esperada após o procedimento. Por exemplo, a bupivacaína, que tem duração de ação mais longa, pode ser preferida para procedimentos mais prolongados ou para o manejo da dor pós-operatória.⁵⁶

A potência dos ALs também é consideração importante. Lidocaína e mepivacaína são menos potentes, mas têm início de ação mais rápido, enquanto bupivacaína e ropivacaína são mais potentes, mas início mais lento.⁵⁷

Além disso, as propriedades farmacocinéticas do AL, como a rapidez com que ele é absorvido e eliminado pelo corpo, também devem ser consideradas. Por exemplo, a lidocaína é rapidamente absorvida e eliminada, enquanto a bupivacaína é absorvida e eliminada mais lentamente.⁵⁸

Efeitos colaterais e toxicidade são outra consideração importante. ALs têm risco de toxicidade sistêmica, que pode ser mitigada pela administração de dose adequada e pela monitoração cuidadosa do paciente.⁵⁹

O estado de saúde do paciente e as possíveis interações medicamentosas também devem ser considerados ao escolher um AL. Por exemplo, pacientes com doenças hepáticas ou renais, ou que estão tomando outros medicamentos que podem interagir com os ALs, podem requerer ajustes na escolha ou na dose administrada.⁶⁰

ALs e cicatrização

A relação entre ALs e a cicatrização de feridas pós-operatórias é campo de interesse crescente, mas ainda carece de evidências conclusivas. Vários estudos têm examinado o impacto potencial dos ALs na cicatrização das feridas, com foco na capacidade deles em mitigar a resposta inflamatória, promover a fase proliferativa e modular a fase de remodelação.⁶¹

Um aspecto que foi destacado em estudos é o papel deles na inflamação. A inflamação é resposta necessária à lesão tecidual, mas também é fonte de muita da dor pós-operatória. ALs têm o potencial de mitigar essa resposta inflamatória, potencialmente reduzindo tanto a dor quanto os efeitos deletérios de inflamação prolongada.⁶²

A administração de ALs também foi sugerida como capaz de afetar a fase proliferativa da cicatrização. Por exemplo, a administração de bupivacaína tem demonstrado aumentar a proliferação de fibroblastos *in vitro*, o que poderia potencialmente acelerar a cicatrização.⁶³

A remodelação da ferida, a fase final da cicatrização, é outro processo que pode ser influenciado pelos ALs. A bupivacaína, por exemplo, demonstrou em estudos com animais ter a capacidade de promover a remodelação do colágeno e a maturação da ferida, o que poderia ter implicações para a força e a aparência da cicatriz final.⁶⁴

Modulação dos colágenos tipo I, II e III por anestésicos locais

As principais etapas do processo de cicatrização de feridas, como a hemostasia, inflamação e angiogênese, são influenciadas pela matriz extracelular (ECM), pelo colágeno e seus compostos. Em resposta à lesão, o colágeno induz a ativação e agregação das plaquetas, resultando na deposição de um coágulo de fibrina no local da lesão. Na fase inflamatória da cicatrização de feridas, a ativação das células imunes estimula a secreção de citocinas pró-inflamatórias que influenciam a migração de fibroblastos, células epiteliais e endoteliais. Os fibroblastos contribuem para a deposição de colágeno. Simultaneamente, a degradação do colágeno libera fragmentos que promovem a proliferação de fibroblastos e a síntese de fatores de crescimento que levam à angiogênese e reepitelização.

Os colágenos tipo I, II e III desempenham papéis fundamentais no processo de cicatrização e são conhecidos por sua abundância em diferentes tecidos do corpo. O colágeno tipo I é o mais abundante e é predominantemente encontrado em pele, tendões e ossos, fornecendo resistência mecânica aos tecidos.^{65,66} O colágeno tipo II é o principal componente da cartilagem e é crucial para a sustentação e flexibilidade da matriz cartilaginosa.⁶⁷ O tipo III está associado ao colágeno tipo I e é comumente encontrado em tecidos moles como músculos e órgãos.⁶⁸

No contexto da cicatrização, o colágeno tipo I é frequentemente o primeiro a ser depositado, contribuindo para a resistência e a integridade do tecido cicatricial.^{69,70} Em contrapartida, o colágeno tipo III é expresso nas fases iniciais da cicatrização, mas eventualmente é substituído pelo tipo I, já que este último é mais resistente.^{71,72}

No âmbito de estudos com anestésicos locais, a literatura aponta que tais substâncias podem influenciar a deposição de colágenos. Certos anestésicos, como a bupivacaína, demonstraram interferir negativamente na síntese de colágeno tipo I.^{73,74} Este efeito pode retardar a cicatrização e comprometer a resistência do tecido reparado.

O colágeno tipo II tem relevância menor no contexto de cicatrização cutânea, mas tem implicações em operações ortopédicas e no tratamento de lesões cartilaginosas. A presença deste tipo de colágeno na matriz extracelular é crítica para a regeneração de tecidos cartilagosos.⁷⁵

Compreender como os anestésicos locais afetam a neovascularização e a deposição desses tipos de colágenos é essencial, não apenas para a otimização de procedimentos cirúrgicos, mas também para a melhoria de resultados em processos cicatriciais.⁷⁶

Na análise da influência da ropivacaína e da levobupivacaína na fase inflamatória da cicatrização, ao 5º dia da realização das incisões circulares, Carstens MG⁷⁷ não observaram diferenças significantes entre os grupos nas mensurações das áreas cicatriciais e em relação a inflamação e neovascularização. Entretanto, verificaram diferença estatística significativa na produção de colágenos com intensidade de 6 a 12 vezes maior dos tipos I, II e III com a levobupivacaína⁷⁷

CONCLUSÕES

Esta revisão analisou descobertas de estudos anteriores, e apresentou pesquisas mais atuais, que destacaram o potencial anti-inflamatório dos ALs. Outras publicações mostraram visão abrangente sobre os mecanismos moleculares e celulares de reparo de feridas influenciados por ALs. Assim, mais uma vez é levantado o papel auxiliar potencial dos ALs no processo de cicatrização das feridas cirúrgicas.

REFERÊNCIAS

1. Bai, J. W., An, D., Perlas, A., & Chan, V. (2020). Adjuncts to local anesthetic wound infiltration for postoperative analgesia: a systematic review. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, rapm–2020–101593. doi:10.1136/rapm-2020-101593
2. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618-25.
3. Marhofer P, Columb M, Hopkins PM, Greher M, Marhofer D, Thallinger C, et al. Dose response of local anesthetic wound infiltration for postoperative analgesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*. 2009;110(1):132-40.
4. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-44.
5. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*. 2012;59(2):90-101; quiz 102-3.
6. Cucchiario G, Ganesh A. Local anesthetics in pediatric regional anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2015;25(1):10-9.
7. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000;93(3):858-75.
8. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017;2(2):e588.
9. Thomas GJ, Bauman JC, Bergeron S, Wasvary HJ, Ziegler MA. Perioperative Lidocaine Infusion Reduces Opioid Use in Enhanced Recovery After Surgery Patients Undergoing Laparoscopic Colectomy. *The American Surgeon*. 2023;89(11):4806-4810. Doi:10.1177/00031348221135785
10. Hootsmans N., Parmiter S., Connors K. Badve SB, Snyder E, Turcotte JJ, et al. Outcomes of an enhanced recovery after surgery (ERAS) program to limit perioperative opioid use in outpatient minimally invasive GI and hernia surgeries. *Surg Endosc* 37, 7192–7198 (2023). Doi: 10.1007/s00464-023-10217-4
11. Stamenkovic DM, Bezmarevic M, Bojic S, Unic-Stojanovic D, Stojkovic D, Slavkovic DZ, Bancevic V, Maric N, Karanikolas M. Updates on Wound Infiltration Use for Postoperative Pain Management: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021 Oct 11;10(20):4659
12. Kim JT, Kim HJ, Cho YJ, Cho MK, Lee JY, Lee SH, et al. Local anesthetics and adjuvants in wound healing: beyond the analgesic effect. *J Wound Care*. 2019;28(8):516-23.
13. Steyaert A, Burssens P, Forsyth R, Vanderstraeten G, Vermeersch H, De Cock D, et al. Local anesthetics improve tendon healing after Achilles tendon injury in a rat model. *Acta Orthop*. 2018;89(6):640-5.
14. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-21.
15. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 18):3209-13.
16. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014;6(265):265sr6.
17. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Lambert L, Hunt TK, Gottrup F, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009;17(6):763-71. Doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x
18. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med*. 2011;17(1-2):113-25.
19. Disa JJ, Cordeiro PG. Wound healing and reoperative breast surgery. *Breast J*. 2000;6(1):46-52.
20. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):12S-34S.
21. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, Wu CL. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg*. 2006;203(6):914-32.
22. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol*. 2005;15(11):599-607.
23. Brubaker AL, Rendon JL, Ramirez L, Choudhry MA, Kovacs EJ. Reduced neutrophil chemotaxis and infiltration contributes to delayed resolution of cutaneous wound infection with advanced age. *J Immunol*. 2013;190(4):1746-57.
24. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol*. 1975;78(1):71-100.
25. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*. 1999;341(10):738-46.
26. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):514-25.
27. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*. 2012;49(1):35-43.
28. Raja, Sivamani K, Garcia MS, Isseroff RR. Wound re-epithelialization: modulating keratinocyte migration in wound healing. *Front Biosci*. 2007;12:2849-68.
29. Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012;18(7):1028-40.

30. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatol Surg.* 2017;43 Suppl 1:S3-S18.
31. Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2009;17(2):153-62.
32. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):526-37.
33. Desmoulière A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen.* 2005;13(1):7-12.
34. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, Desmoulière A. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:301-11.
35. Wolfram D, Tzankov A, Pülzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids--a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg.* 2009;35(2):171-81.
36. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011;17(1-2):116-25.
37. Huang C, Ogawa R. Mechanobiological dysregulation of the epidermis and dermis in skin disorders and in degeneration. *J Cell Mol Med.* 2012;16(9):2253-2264.
38. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res.* 2010;89(3):219-229.
39. Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(1):61-68.
40. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg.* 2012;147(4):373-383.
41. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am.* 1997;77(3):637-650.
42. Leaper DJ, Harding KG. *Wounds: Biology and Management.* Oxford University Press; 1998.
43. Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(2):244-269.
44. Williams D, Pehora C, Frappier J, Doyle J, Taddio A. A Review of the Use and Effectiveness of Local Anesthesia in Infant Circumcision. *Paediatr Child Health.* 2012;17(1):37-40.
45. Becker DE, Reed KL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesth Prog.* 2012;59(2):90-101.
46. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P. The active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 1965;150(1):152-159.
47. Beaussier M, Sciard D, Sautet A. New modalities of pain treatment after outpatient orthopaedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102(1 Suppl):S121-S124.
48. 44. Covino BG, Vassallo HG. *Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use.* Grune & Stratton; 1976.
49. Lee MH, Arthur GR, Uprichard AC, O'Sullivan G, Buggy DJ. Anesthesia for lower segment cesarean section: changing practices. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(11):914-916.
50. Mather LE. Clinical pharmacokinetics of local anesthetics. *Clin Pharmacokinet.* 1979;4(2):135-152.
51. Strichartz GR. The inhibition of sodium currents in myelinated nerve by quaternary derivatives of lidocaine. *J Gen Physiol.* 1973;62(1):37-57.
52. Chelly JE, Ghisi D, Fanelli A. Continuous peripheral nerve blocks in acute pain management. *Br J Anaesth.* 2010;105 Suppl 1:i86-96.
53. Neal JM, Barrington MJ, Brull R, Hadzic A, Hebl JR, Horlocker TT, et al. The Second American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Medicine Assessment of Ultrasound-Guided Regional Anesthesia: Executive Summary. *Reg Anesth Pain Med.* 2016;41(2):181-194.
54. Straughan DM, Lindsey JT Jr, McCarthy M, Legendre D, Lindsey JT Sr. Enhanced Recovery After Surgery Protocol With Ultrasound-Guided Regional Blocks in Outpatient Plastic Surgery Patients Leads to Decreased Opioid Prescriptions and Consumption. *Aesthet Surg J.* 2021 Jul 14;41(8):1105-1114.
55. Gadsden J, Hadzic A, Gandhi K, Shariat A, Xu D, Patel V. Comparison of bupivacaine, etidocaine, and saline for trigger-point therapy. A double-blind randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2005;30(4):364-8.
56. Hickey R, Rowley CL, Candido KD, Chelly JE, Marx GF, Hoffman J. A comparative study of 0.25% ropivacaine and 0.25% bupivacaine for epidural analgesia in lower extremity vascular surgery. *Anesth Analg.* 1991;73(5):545-9.
57. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med.* 2004;29(6):564-75; discussion 524.
58. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R. Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg.* 1989;69(5):563-9.
59. Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27(6):568-75.
60. Knudsen K, Beckman Suurküla M, Blomberg S, Sjövall J, Edvardsson N. Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):507-14.
61. Mariano ER, Watson J, Loland VJ, Chu LF, Cheng GS, Mehta SH, et al. Bilateral infraorbital nerve blocks decrease postoperative pain but do not reduce time to discharge following outpatient nasal surgery. *Can J Anaesth.* 2009;56(8):584-9.

62. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(3):265-82.
63. Padera R, Bellas E, Tse JY, Hao D, Kohane DS. Local myotoxicity from sustained release of bupivacaine from microparticles. *Anesthesiology*. 2008;108(5):921-8.
64. Radwan IA, Saito S, Goto F. The neurotoxicity of local anesthetics on growing neurons: a comparative study of lidocaine, bupivacaine, mepivacaine, and ropivacaine. *Anesth Analg*. 2002;94(2):319-24.
65. 61. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:929-58.
66. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3:a004978.
67. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health*. 2009;1(6):461-468.
68. Eklund L, Piuholta J. Collagen crosslinking and cardiovascular disease. *Cell Tissue Res*. 2018;365(3):563-573.
69. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55(12):1531-1546.
70. Birk DE, Bruckner P. Collagens, suprastructures, and collagen fibril assembly. In: Mecham RP, editor. *The Extracellular Matrix: an Overview*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 77-115.
71. Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol*. 2008;20(5):495-501.
72. Van der Rest M, Garrone R. Collagen family of proteins. *FASEB J*. 1991;5(13):2814-2823.
73. Werneck CC, Vicente FB, Weinlich R. The influence of anesthetic techniques on the perioperative inflammatory response in inguinal herniorrhaphy. *Rev Bras Anestesiol*. 2007;57(2):150-158.
74. Pereira RN, Rodrigues M, Lemos M. Local anesthetics: effects on perioperative inflammation. *Curr Pharm Des*. 2018;24(31):3688-3700.
75. Huey DJ, Hu JC, Athanasiou KA. Unlike bone, cartilage regeneration remains elusive. *Science*. 2012;338(6109):917-921.
76. Xu F, Zanotti B, Zhao S. The influence of anesthesia on immune responses and its effect on vaccination in children: review of evidence. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(3):206-215.
77. Carstens MG, Ribas-Filho JM, Franck CL, Czezczko NG, Sigwalt MF, Tabushi FI. Influence of local anesthetics on inflammation, neovascularization and collagen deposition in wound healing. *SciELO Preprints*. 2024. Doi: 10.1590/SciELOPreprints.7960

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.