

Comparação dos Efeitos da Infiltração com Bupivacaína, Lidocaína e Tramadol na Cicatrização de Feridas em Ratos

Volkan Hancı ¹, Sedat Hakimoğlu ², Haktan Özaçmak ³, Sibel Bektaş ⁴, Hale Sayan Özaçmak ⁵, Şükrü Oğuz Özdamar ⁶, Serhan Yurtlu ⁷, Işıl Özkoçak Turan ⁸

Resumo: Hancı V, Hakimoğlu S, Özaçmak H, Bektaş S, Özaçmak HS, Özdamar ŞO, Yurtlu S, Turan İÖ – Comparação dos Efeitos da Infiltração com Bupivacaína, Lidocaína e Tramadol na Cicatrização de Feridas em Ratos.

Justificativa e objetivos: O objetivo deste estudo foi o de investigar os efeitos da solução salina, da bupivacaína, lidocaína e da infiltração de tramadol na cicatrização de feridas em ratos.

Métodos: Trinta e dois ratos Wistar machos albinos foram alocados aleatoriamente em quatro grupos, que receberam 3 mL de solução salina no grupo controle (Grupo C, n = 8); 3 mL de lidocaína a 2% (Grupo L, n = 8); 3 mL de bupivacaína a 0,5% (Grupo B, n = 8) e 3 mL de tramadol a 5% (Grupo T, n = 8). As medidas de tensão de ruptura, contagem de fibras de colágeno e avaliação histopatológica foram avaliadas nas amostras de tecido retiradas dos ratos.

Resultados: A comparação do grupo controle com os grupos onde bupivacaína e lidocaína foram usadas para infiltração da ferida mostrou que nestes últimos a produção de colágeno foi menor e a resistência na tensão de ruptura, enquanto se observou edema mais intenso, vascularização e escores de inflamação significantes ($p < 0,0125$). Entre o grupo controle e o grupo tramadol não houve diferenças significativas na produção de colágeno, tensão de ruptura e edema, vascularização, e escores de inflamação ($p > 0,0125$).

Conclusão: Neste estudo, verificou-se que tanto bupivacaína como lidocaína reduziram a produção de colágeno, resistência à ruptura da cicatriz e causaram edema, vascularização e inflamação significantes quando comparadas com o grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos controle e tramadol para estas variáveis. Os resultados deste estudo experimental preliminar em ratos indicam que o tramadol pode ser utilizado para a anestesia por infiltração em incisões sem efeitos adversos sobre o processo de cicatrização cirúrgica. Estes resultados precisam ser verificados em seres humanos.

Unitermos: ANESTESIA, Local; ANESTÉSICOS, Local, bupivacaína, lidocaína; DROGAS, Tramadol; Cicatrização.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A infiltração da incisão cirúrgica com anestésicos locais é cada vez mais utilizada como analgesia pós-operatória devido à sua facilidade de aplicação, simplicidade e poucos efeitos

colaterais ¹⁻⁴. Infiltração da incisão, especialmente após cirurgias de portes menor a média, reduz o consumo pós-operatório de opióides e suas complicações relacionadas, o tempo de permanência hospitalar e seus custos ⁴.

A infiltração local da incisão foi provada ser analgésico eficaz e é muito utilizada para o alívio da dor pós-operatória em cirurgias de histerectomia abdominal, cesariana, correção de hérnia inguinal, de hérnia de disco lombar, prostatectomia e cirurgias semelhantes ⁵⁻⁸.

Quando analgesia por infiltração é aplicada antes da incisão cirúrgica, aumenta-se a eficiência analgésica preemptiva durante e depois da operação e, além disso, protege contra o aparecimento da dor crônica ^{3,5}.

Os anestésicos locais comumente utilizados para esta infiltração incluem a lidocaína, prilocaína, bupivacaína, ropivacaína e levobupivacaína ^{1,3-12}. O tramadol é um análogo sintético da codeína, que atua por meio de ambos os mecanismos de ação como opióide e não-opiíide ^{1,13}. Tramadol mostrou efeitos semelhantes aos anestésicos locais nos nervos periféricos ¹⁴⁻²⁰. Tramadol pode ser usado como um agente anestésico local para intervenções cirúrgicas menores, da mesma forma que pode ser utilizado como um adjuvante para anestesia local ²¹. Quando adicionado como adjuvante para os agentes anestésicos locais, tem um efeito

Recebido de Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Ameliyathaneleri, nçiralti, zmir, Turquia.

1. MD; Professor Associado; Universidade Dokuz Eylül, Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia e Reanimação (Antes Universidade Bulent Ecevit, Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia e Reanimação)

2. Médico; Universidade Bulent Ecevit, Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia e Reanimação

3. MD; Professor Associado; Universidade Bulent Ecevit, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia

4. MD; Professor Assistente; Universidade Bulent Ecevit, Faculdade de Medicina, Departamento de Patologia

5. MD; Professor Doutor; Universidade Bulent Ecevit, Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia e Reanimação

6. MD; Professor Doutor; Universidade Bulent Ecevit, Faculdade de Medicina, Departamento de Patologia

7. MD, Professor Assistente; Universidade Dokuz Eylül, Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia e Reanimação (Antes Universidade Bulent Ecevit, Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia e Reanimação)

8. MD, Professor; Universidade Bulent Ecevit, Faculdade de Medicina, Departamento de Anestesiologia e Reanimação

Submetido em 13 de junho de 2012.

Aprovado para publicação em 30 de julho de 2012.

Correspondência para:

Volkan Hancı MD

Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Ameliyathaneleri, nçiralti, zmir, Turquia

Phone: +90.530.643.32.40

E-mail: vhanci@gmail.com

to semelhante ao da clonidina e pode modificar os efeitos dos anestésicos locais, direta ou indiretamente ao afetar os canais de sódio e, assim, contribuir para uma analgesia mais eficaz²²⁻²⁷.

Para ser um analgésico eficiente no pós-operatório, os anestésicos locais e outros medicamentos utilizados na infiltração da incisão devem garantir uma cicatrização rápida e descomplicada para evitar morbidade pós-operatória. Por esta razão, é importante conhecer não apenas os efeitos dos agentes utilizados na infiltração da ferida sobre a dor pós-operatória, mas seus efeitos, em detalhe, sobre o processo de cicatrização de feridas e se podem ser causa de morbidade quando em uso clínico^{3,28-31}. Pesquisas anteriores utilizando modelos experimentais e culturas de tecidos de fibroblastos derivados de cicatrizes cirúrgicas observaram os efeitos de anestésicos locais, como a bupivacaína, a lidocaína e a prilocaína na processo de cicatrização^{3,28-31}. Não existem estudos conhecidos sobre os efeitos do tramadol, um anestésico local que pode ser utilizado para a infiltração de feridas e sua cicatrização¹⁴⁻²¹.

A hipótese do estudo foi investigar se o tramadol aplicado por via subcutânea em ratos para infiltração anestésica da incisão cirúrgica teve qualquer efeito sobre sua cicatrização. Para testar esta hipótese, o tecido subcutâneo foi injetado com solução salina, tramadol, lidocaína e bupivacaína. Os efeitos destes medicamentos sobre a cicatrização de feridas foram determinadas por testes de tensão na ferida e contagem histopatológica de colágeno.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de animais da Universidade Zonguldak Ecevit Bülent Medical School. Todos os animais foram tratados de acordo com as recomendações do comitê de cuidados animais da universidade e os princípios de cuidados para animais de laboratório (NIH Publication No. 85-23, revisado 1985). Os ratos foram alojados em gaiolas com temperatura controlada ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) e em ciclo de 12 horas de luz - 12 horas de escuro, foram alimentados com dieta padrão e água *ad libitum* durante 12 horas antes do protocolo experimental.

Trinta e dois ratos machos albinos Wistar pesando entre 250-300 gramas foram aleatoriamente separados em quatro grupos de oito animais. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia geral, induzida pela injeção intraperitoneal de 75 mg.kg^{-1} de cetamina. A pelagem na parte dorsal do animal foi retirada após a perda de reflexo da córnea e a diminuição da resposta de retirada das patas. A área da incisão foi limpa com iodo povidine e secada com gazes esterilizadas após 2 minutos.

As áreas de incisões foram infiltradas por via subcutânea com doses de 3 mL do medicamento em estudo. Os ratos dos grupos dedicados foram infiltrados com as seguintes soluções: 3 mL de solução salina no grupo controle (grupo C, $n = 8$), 3 mL de lidocaína a 2% no grupo Lidocaína (Grupo L, $n = 8$), 3 mL

de 0,5% bupivacaína no grupo Bupivacaína (Grupo B, $n = 8$), e 3 mL de 5% de tramadol no grupo Tramadol (Grupo T, $n = 8$).

Após dois minutos da infiltração da droga em estudo, uma incisão cirúrgica com 3 cm, incluindo tecido cutâneo e subcutâneo, foi feita com um bisturi em condições estéreis e os tecidos logo suturados com fio de sutura prolene 4.0. Não houve uso de antibióticos durante ou após o procedimento. A ferida cirúrgica foi cuidada uma vez por dia e os animais foram sacrificados no final do oitavo dia. Amostras de tecido com dimensões de 6x2 cm foram retiradas da região da linha de incisão.

Medidas de Tensão de Ruptura

Para os testes de tensão ruptura mecânica, amostras de tecido em forma de tira com dimensões de 5x5 mm foram retiradas apenas do meio da linha de incisão cirúrgica. Nestes testes de ruptura da cicatriz, um transdutor de força (FDT 10-A, May IOBs 99; Commat Co., Ankara, Turquia) e um sistema de gravação de dados (MP 30 B-CE; Biopac System, Inc., Santa Barbara, CA, EUA) foram usados. Os tecidos foram esticados pelas duas extremidades do tensiômetro. As forças obtidas, que conduzem à ruptura da cicatriz, são divididas pelo tamanho da amostra em cada uma das amostras e padronizadas como gram.cm^{-2} ^{3,28}.

Avaliação Histopatológica

Todas as amostras foram fixadas em formol a 10%, embebidas em parafina, cortadas com 5 mm e coradas com hematoxilina-eosina (HE). Estas seções foram então examinadas sob um microscópio de luz para detecção de alterações histológicas por um patologista cegado para os grupos. As lâminas foram pontuadas para a presença de colagenização, vascularização, edema, e graus de inflamação aguda e crônica (0 = nenhuma, 1 = suave, 2 = moderado e 3 = grave). Coloração tricrômica de Masson também foi aplicada para a identificação histoquímica de colagenização. As lâminas coradas com HE e tricrômico de Masson foram revisadas pelo mesmo patologista^{3,28}.

Análise Morfométrica

A análise morfométrica foi realizada em seções histológicas coradas pelo tricrômio de Masson. O número de feixes de colágeno foi medido por software v.3.1.0 Leica, QWINPlus utilizando um microscópio Leica (DMLB-100S). Cada lâmina foi medida por um campo de alta potência ampliado 400x incluindo a área de cicatrização da incisão; a média do número de feixes de colágeno de cada grupo foi calculado^{3,29}.

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 16.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL). Para os escores e as variáveis sem distribuição normal a comparação entre os grupos foi feita pelos testes de Mann-Whitney e Kruskal Wallis. Os resultados foram expressos como mediana (mínimo-máximo). Um valor de $p < 0,05$, após a correção de Bonferroni ($p < 0,0125$) foi considerado significativo.

RESULTADOS

Três métodos diferentes foram utilizados para observar a cicatrização das incisões.

Medidas de Tensão de Ruptura

O primeiro método é a medição da tensão de ruptura por meio do tensiômetro. Quando os grupos de estudo foram avaliados de acordo com as medições de resistência à ruptura, foi observada uma diferença significativa entre o controle e o grupo L ($p = 0,001$) e grupo B ($p = 0,004$). Não houve diferença significativa entre o controle e o grupo T ($p = 0,029$). As medições

de resistência à ruptura entre o grupo B e grupo L ($p = 0,336$), grupo B e grupo T ($p = 0,152$), grupo L e grupo T ($p = 0,021$) foram todas semelhantes (Tabela I).

Tabela I – Medidas de Tensão de Ruptura.

Grupo	Força (gram.cm ²)
Grupo C	201,02 (145,12-230,53)
Grupo L	88,35 (37,46-165,51) *
Grupo B	124,88 (48,01-159,26) *
Grupo T	141,75 (105,35-209,52)

Mediana (min – max)

*: $p < 0,0125$ comparado com Grupo C, Teste de Mann Whitney.

Análise Morfométrica

O segundo método foi a análise morfométrica com contagem das faixas de colágeno. Observou-se uma diferença significativa entre o controle e o grupo L ($p < 0,001$), e também com o grupo B ($p = 0,001$). Não houve diferença significativa entre o controle e grupo T ($p = 0,014$). A contagem de faixas de colágeno foi significativamente maior no grupo T do que no grupo L ($p = 0,001$) e grupo B ($p = 0,004$). Não houve diferença significativa na quantidade de fibras de colágeno entre o grupo B e grupo L ($p = 0,338$) (Tabela II).

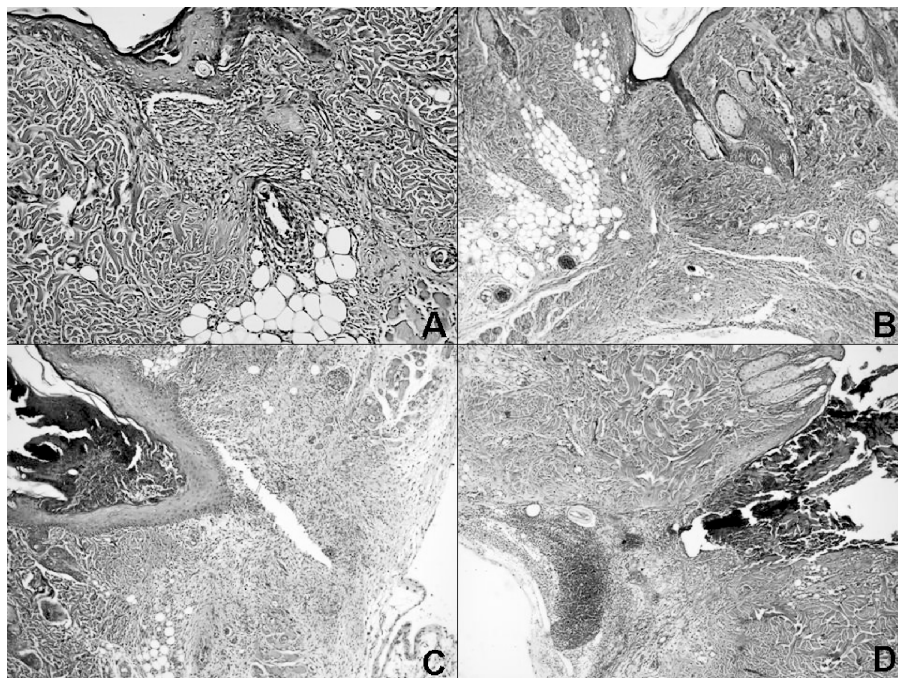


Figura 1 Edema leve, Inflamação e Vascularização no grupo Controle (A) e Tramadol (B) (HE, 400x, 100x). Edema moderado e Inflamação intensa nos grupos Bupivacaína (C) e Lidocaína (D) (HE, 200x, 200x).

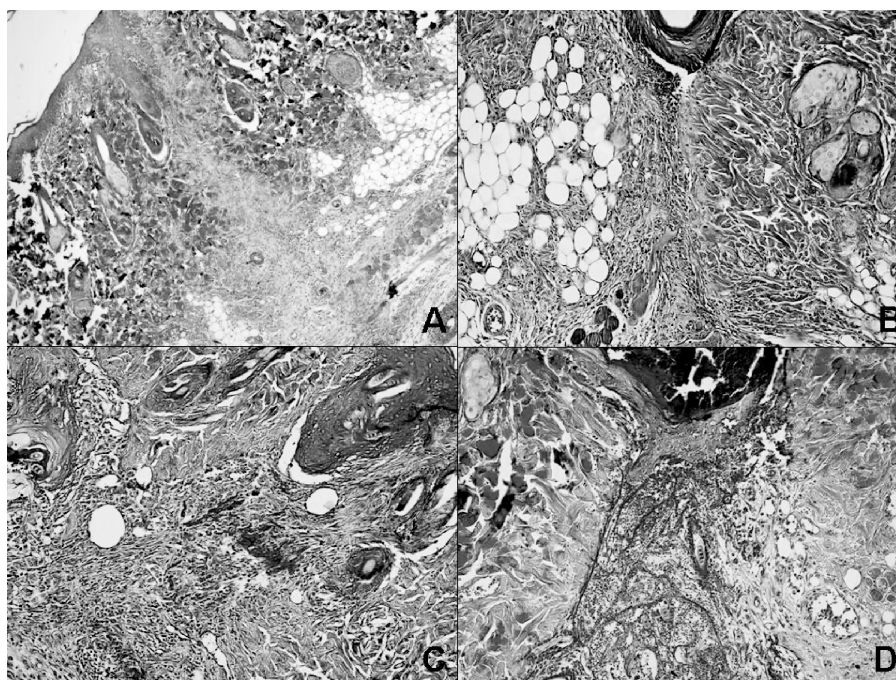


Figura 2 Coloração Tricômica de Masson mostrando fibras de colágeno (azul) na cicatrização. Colagenização aumentada nos grupos Controle (A) e Tramadol (B) comparados à Bupivacaína (C) e Lidocaína (D) (100x, 100x, 200x, 200x).

Tabela II – Contagem de Fibras de Colágeno.

Grupo	Fibras de Colágeno
Grupo C	624 (494-710)
Grupo L	265 (221-492) * †
Grupo B	285 (261-510) * †
Grupo T	518,50 (420-591)

Mediana (min – max)

*: $p < 0,0125$ comparado com Grupo C, Teste de Mann Whitney; †: $p < 0,0125$ comparado com Grupo T, Teste de Mann Whitney.

Tabela III – Escores de Avaliação Histopatológica.

Grupo	Edema	Vascularização	Reação Inflamatória	Colagenização
Grupo C	1 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-2)	3 (2-3)
Grupo L	2 (2-2)*	1 (1-3)*	2,5 (1-3)*	1 (1-2)*
Grupo B	2 (1-2)*	2 (1-3)*	3 (2-3)*	1 (1-2)*
Grupo T	1 (1-2)	1 (0-2)	2 (1-2)	2 (1-2)

Mediana (min – max)

*: $p < 0,0125$ comparado com Grupo C, Teste de Mann Whitney.

Avaliação Histopatológica

O terceiro indicador de cicatrização da ferida foi determinado pela avaliação histopatológica. Quando os grupos de trabalho foram comparados em relação ao edema, à vascularização, reação inflamatória e colagenização, houve diferenças significativas entre o grupo controle e grupos L e B. Não houve diferença significativa entre os grupos controle e T. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos B e L, grupos B e T e grupos L e T em termos dos indicadores histopatológicos de edema, de vascularização, de reação inflamatória e colagenização (Tabela III).

DISCUSSÃO

A comparação entre o grupo controle com os grupos onde foram infiltrados bupivacaína e lidocaína na incisão mostrou que a produção de colágeno foi menor, medições da tensão de ruptura mostraram resistência reduzida e pontuações significativamente elevadas para edema, vascularização e inflamação. Entre o grupo controle e o de tramadol não foram observadas diferenças significativas na produção de colágeno, nas medições de resistência à ruptura, assim como nas medidas de vascularização, edema e inflamação.

A infiltração da ferida cirúrgica tem sido documentada como analgésico eficaz e é amplamente utilizada para o alívio da dor no pós-operatório após histerectomia abdominal, cesariana, correção de hérnia inguinal, de hérnia de disco lombar, prostatectomia e cirurgias semelhantes^{1,5-8}. Os anestésicos locais mais freqüentemente utilizados são: lidocaína, bupivacaína, ropivacaína e levobupivacaína^{1,3-12}. A investigação sobre o efeito destes e de outros agentes anestésicos utilizados para a infiltração da incisão sobre sua cicatrização é limitada com resultados controversos^{3,28-31}.

Num estudo histopatológico que incluiu ensaios de resistência da cicatriz, coelhos receberam lidocaína a 0,5%, lidocaína a 2% e bupivacaína a 0,5% ao longo da linha média ventral da incisão abdominal. Comparando-se o grupo controle e os grupos de teste, não foram observadas diferenças significativas em termos de tensão da ferida em qualquer ensaio. O mesmo estudo destacou que uma comparação de solução salina e anestésico local nos tecidos infiltrados não encontrou nenhuma diferença significativa nos resultados histopatológicos. Autores concluíram que a infiltração da ferida com lidocaína e bupivacaína não teve efeito sobre a cicatrização da linha de incisão cirúrgica abdominal de coelhos²⁸. Waite e col. avaliaram o efeito da lidocaína e da bupivacaína na cicatrização de feridas em ratos e sugeriram que apesar destes anestésicos terem influenciado a inflamação local e fatores proteolíticos, não se observou nenhum efeito sobre a cicatrização²⁹.

Outra pesquisa encontrou que tanto lidocaína como bupivacaína inibiram a síntese de colágeno em culturas de tecidos de fibroblastos, e apresentaram efeitos citotóxicos sobre diferentes linhagens celulares³⁰⁻³⁵.

Um estudo em cobaias sobre cicatrização, com lidocaína a 1%, avaliou por meio da tensão de ruptura, do número de fibras colágenas pela morfometria, e pelo exame histológico da colagenização, edema, e vascularização e ainda presença de células inflamatórias agudas e crônicas. As comparações com o grupo controle mostraram que, apesar de não haver diferença significativa na tensão de ruptura, o grupo lidocaína mostrou vascularização e diferenças morfométricas significativas³⁰. O mesmo estudo mostrou quantidade de colágeno menor no grupo da lidocaína³⁰. Embora a aplicação de lidocaína por infiltração local resultara em significativas alterações histopatológicas, o estudo destacou que os resultados sobre a tensão de ruptura permaneceram sem alterações³⁰. Outro estudo sobre os efeitos da anestesia local em fibroblastos humanos mostrou que a lidocaína, a bupivacaína e ropivacaína produziram efeitos citotóxicos dose-dependente em fibroblastos humanos³¹. A investigação sobre a infiltração de lidocaína na incisão de ratos encontrou efeitos na colagenização e sobre o número de mastócitos na mesma³⁶. Além de anestesia local afetar os números de fibra de colágeno e capilares venosos, pode causar vários graus de inflamação e edema ao longo dos bordos da ferida que podem afetar a cicatrização^{3,37,38}.

Estudos anteriores demonstraram que a concentração do anestésico local afeta a cicatrização de feridas, no sentido que concentrações elevadas atrasam a cicatrização^{30,39,40}.

Enquanto doses inferiores a 100 mcg.mL⁻¹ de lidocaína não teve qualquer efeito sobre a cicatrização em estudo de células epiteliais da córnea, as doses acima de 250 mcg.mL⁻¹ induziram atraso na cicatrização epitelial com padrão dose-dependente⁴¹.

Tramadol pode ser utilizado para bloqueio do nervo periférico e na infiltração da incisão devido aos seus efeitos anestésicos¹⁴⁻²⁰. Nenhum estudo avaliando os efeitos do tramadol na cicatrização foi encontrado, que foi objetivo deste estudo. A busca na literatura não encontrou qualquer estudo que relatasse os efeitos histopatológicos e físicos de tramadol no processo de cicatrização. Acreditamos que nosso estudo é o primeiro a se concentrar sobre este assunto. O nosso objetivo foi de avaliar os efeitos histopatológicos e na formação de bandas físicas da cicatrização em incisões cirúrgicas, quando tramadol foi utilizado para a anestesia por infiltração.

Embora nosso estudo tenha encontrado resultados semelhantes aos estudos anteriores sobre os efeitos da bupivacaína e lidocaína na cicatrização de feridas³⁰⁻⁴¹, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre tramadol e o grupo controle. As propriedades antibacterianas de anestésicos locais e outros agentes usados na infiltração de feridas são importantes. Pesquisas anteriores enfatizaram essas propriedades da bupivacaína⁴²⁻⁴⁴. Há controvérsia envolvendo propriedades antibacterianas da lidocaína, embora existam estudos na literatura enfatizando tais propriedades⁴⁵. No entanto, as cepas de bactérias não são inibidas até duas horas após a administração de lidocaína a 1%, e quando culturas de biópsia são requeridas dentro de duas horas, a lidocaína pode ser usada⁴⁶. Pesquisas anteriores já haviam avaliado as propriedades antibacterianas de tramadol, que apresenta atividade bactericida dose e tempo-dependente para *E. coli* e *S. epidermidis*, e ação antibacteriana contra *S. aureus* e cepas de *P. Aeruginosa*⁴⁷. Pesquisadores têm enfatizado que o tramadol pode ser útil para reduzir o risco de infecção bacteriana após anestesia local e regional devido a suas propriedades antibacterianas⁴⁷. Nosso estudo não encontrou qualquer vestígio de infecção macroscópica no local da ferida em nenhum dos animais investigados. Isto está de acordo com estudos anteriores, que enfatizaram a interação de anestésicos locais e propriedades antibacterianas do tramadol.

Os anestésicos locais são conhecidos pelos efeitos miotóxicos e quando usados em infiltração podem causar miotoxicidade^{3,48}. Bupivacaína apresenta um risco de miotoxicidade quando usada em bloqueio contínuo de nervo periférico, relacionado com a duração da exposição^{48,49}. A lidocaína também tem propriedades miotóxica⁵⁰. No entanto, o tramadol, sem efeitos miotóxicos conhecidos, tem sido administrado por via intramuscular durante muitos anos⁵¹.

Em conclusão, o presente estudo de infiltração da incisão cirúrgica em ratos encontrou que a bupivacaína e lidocaína reduziram a produção de colágeno e a resistência de ruptura da ferida, e promoveram escores significativamente elevados para vascularização, edema e inflamação, quando comparadas com o grupo controle com solução salina. Não houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo tramadol, quando da infiltração da ferida, em termos de produção

de colágeno, de resistência à ruptura e em escores de vascularização, edema e inflamação. Os resultados deste estudo experimental preliminar em ratos indica que o tramadol pode ser utilizado para a anestesia por infiltração da incisão sem efeitos adversos sobre o processo de cicatrização cirúrgica. Estes resultados precisam ser verificados em seres humanos.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Ozyilmaz K, Ayoglu H, Okyay RD et al. – Postoperative Analgesic Effects of Wound Infiltration With Tramadol and Levobupivacaine in Lumbar Disk Surgeries. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012 Jul 2. [Epub ahead of print].
- Beaussier M, Bouaziz H, Aubrun F et al.; les membres du comité douleur - ALR de la Sfar – Wound infiltration with local anesthetics for postoperative analgesia. Results of a national survey about its practice in France. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012;31:120-125.
- Dere K, Sen H, Teksoz E et al. – The comparison of the effects of different doses of levobupivacaine infiltration on wound healing. *J Invest Surg*, 2009;22:112-116.
- Johansson B Glise H, Hallerback B, Dalman P, Kristoffersson A – Pre-operative local infiltration with ropivacaine for postoperative pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg*, 1994;78:210-214.
- Vigneau A, Salengro A, Berger J et al. – A double blind randomized trial of wound infiltration with ropivacaine after breast cancer surgery with axillary nodes dissection. *BMC Anesthesiol*, 2011;11:23.
- Bari MS, Haque N, Talukder SA et al. – Postoperative pain relief following inguinal hernia repair in children by wound infiltration with levobupivacaine. *Mymensingh Med J*, 2011;20:586-590.
- Bilgin TE, 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*, 2011;78:1281-1285.
- Hernandez Palazon J, Tortosa Serrano JA, Burguillos Lopez S, Molero Molero E – Infiltration of surgical wound with local anesthetic for postoperative analgesia in patients operated for lumbar disc herniation: comparative study of ropivacaine and bupivacaine. *Rev Esp Anestesiología Reanim*, 2001;48:17-20.
- Cnar SO, Kum U, Cevizci N, Kayaoglu S, Oba S – Effects of levobupivacaine infiltration on postoperative analgesia and stress response in children following inguinal hernia repair. *Eur J Anaesthesiol*, 2009;26:430-434.
- Sorbello M, Paratore A, Morello G et al. – Wound levobupivacaine continuous infusion for postoperative analgesia in living kidney donors: case-control study. *Transplant Proc*, 2009;41:1128-1131.
- Kocabas S, Yedicocuklu D, Yuksel E, Uysallar E, Askar F – Infiltration of the sternotomy wound and the mediastinal tube sites with 0.25% levobupivacaine as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2008;25:842-849.
- Memis D, Hekimoglu S, Kaya G, Atakan HI, Kaplan M – Efficacy of levobupivacaine wound infiltration with and without intravenous lornoxicam for post-varicocoele analgesia: a randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig*, 2008;28(6):353-359.
- Lewis KS, Han NH – Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm*, 1997; 54: 643-52.
- Khajavi MR, Aghili SB, Moharari RS et al. – Subcutaneous tramadol infiltration at the wound site versus intravenous administration after pyelolithotomy. *Ann Pharmacother*, 2009;43:430-435.
- Kargi E, Babucco O, Altunkaya H, Hosnuter M, Ozer Y, Babucco B, Payasli C – Tramadol as a local anaesthetic in tendon repair surgery of the hand. *J Int Med Res*, 2008;36:971-978.
- Kaki AM, Al Marakbi W – Post-herniorrhaphy infiltration of tramadol versus bupivacaine for postoperative pain relief: a randomized study. *Ann Saudi Med*, 2008;28:165-168.
- Demiraran Y, Ilce Z, Kocaman B, Bozkurt P – Does tramadol wound infiltration offer an advantage over bupivacaine for postoperative analgesia in children following herniotomy? *Paediatr Anaesth*, 2006;16:1047-1050.
- Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E et al. – The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth Analg*, 2004;99:1461-1464.
- Altunkaya H, Ozer Y, Kargi E, Babucco O – Comparison of local anesthetic effects of tramadol with prilocaine for minor surgical procedures. *Br J Anaesth*, 2003;90:320-322.
- Desmeules JA, Piguat V, Collart L, Dayer P – Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol*, 1996;41:7-12.
- Yurtlu S, Hanci V, Kargi E et al. – The analgesic effect of dexketoprofen when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res*, 2011;39:1923-1931.
- Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Tükenmez B, Pamukçu Z – The effect of tramadol or clonidine added to intraperitoneal bupivacaine on postoperative pain in total abdominal hysterectomy. *J Opioid Manag*, 2005;1:77-82.
- Tsai YC, Chang PJ, Jou IM – Direct tramadol application on sciatic nerve inhibits spinal somatosensory evoked potentials in rats. *Anesth Analg*, 2001; 92:1547-1551.
- Acalovschi I, Cristea T, Margarit S, Gavrus R – Tramadol added to lidocaine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg*, 2001;92:209-214.
- Robaux S, Blunt C, Viel E et al. – Tramadol added bupivacaine, morphine and tramadol in rats. *Agri*, 2004;16:53-58.
- Jou IM, Chu KS, Chen HH, Chang PJ, Tsai YC – The effect of intrathecal tramadol on spinal somatosensory-evoked potentials and motor-evoked responses in rats. *Anesth Analg*, 2003;96:783-788.
- Güven M, Mert T, Günay I – Effects of tramadol on nerve action potentials in rats: comparisons with benzocaine and lidocaine. *Int J Neurosci*, 2005;115:339-349.
- Vasseur PB, Paul HA, Dybdal N, Crumley L – Effects of local anesthetics on healing of abdominal wounds in rabbits. *Am J Vet Res*, 1984;45:2385-2388.
- Waite A, Gilliver SC, Masterson GR, Hardman MJ, Ashcroft GS – Clinically relevant doses of lidocaine and bupivacaine do not impair cutaneous wound healing in mice. *Br J Anaesth*, 2010;104:768-773.
- Drucker M, Cardenas E, Arizti P, Valenzuela A, Gamboa A – Experimental studies on the effect of lidocaine on wound healing. *World J Surg*, 1998;22:394-397; discussion 397-398.
- Fedder C, Beck-Schimmer B, Aguirre J et al. – In vitro exposure of human fibroblasts to local anesthetics impairs cell growth. *Clin Exp Immunol*, 2010;162:280-288.
- Desai SP, Kojima K, Vacanti CA, Kodama S – Lidocaine inhibits NIH-3T3 cell multiplication by increasing the expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21). *Anesth Analg*, 2008;107:1592-1597.
- Scherb MB, Han SH, Courneya JP, Guyton GP, Schon LC – Effect of bupivacaine on cultured tenocytes. *Orthopedics*, 2009;32:26.
- Harris KL, Bainbridge NJ, Jordan NR, Sharpe JR – The effect of topical analgesics on ex vivo skin growth and human keratinocyte and fibroblast behavior. *Wound Repair Regen*, 2009;17:340-346.
- Sturrock JE, Nunn JF – Cytotoxic effects of procaine, lignocaine and bupivacaine. *Br J Anaesth*, 1979;51:273-281.
- Rodrigues FV, Hochman B, Wood VT, Simões MJ, Juliano Y, Ferreira LM – Effects of lidocaine with epinephrine or with buffer on wound healing in rat skin. *Wound Repair Regen*, 2011;19:223-228.
- Field FK, Kerstein MD – Overview of wound healing in a moist environment (review). *Am J Surg*, 1994;167:2S-6S.
- Luostarinen V, Evers H, Lytikainen MT et al. – Antithrombotic effects of lidocaine and related compounds on laser induced microvascular injury. *Acta Anesth Scand*, 1981;9:25-28.
- Morris T, Appleby R – Retardation of wound healing by procaine. *Br J Surg*, 1980;67:391-395.
- Morris T, Tracey J – Lignocaine: its effects on wound healing. *Br J Surg*, 1977;64:902-905.

41. Bisla K, Tanelian DL – Concentration-dependent effects of lidocaine on corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992;33:3029-3033.
42. Rosenberg PH, Renkoven OV – Antimicrobial activity of bupivacaine and morphine. *Anesthesiology*, 1985;62:178-179.
43. Sakuragi T, Ishino H, Dan K – Bactericidal activity of 0.5 % bupivacaine with presentatives on microorganisms in the human skin flora. *Reg Anesth*, 1997;22:178-184.
44. Hodson M, Gajraj R, Scott NB – A comparison of the antibacterial activity of levobupivacaine vs. bupivacaine: an in vitro study with bacteria implicated in epidural infection. *Anesthesia*, 1999;54:683-702.
45. Sedef Gocmen J, Buyukkocak U, Caglayan O, Aksoy A – In vitro antibacterial effects of topical local anesthetics. *J Dermatolog Treat*, 2008;19:351-353.
46. Berg JO, Mössner BK, Skov MN, Lauridsen J, Gottrup F, Kolmos HJ – Antibacterial properties of EMLA and lidocaine in wound tissue biopsies for culturing. *Wound Repair Regen*, 2006;14:581-585.
47. Tamanai-Shacoori Z, Shacoori V, Jolivet-Gougeon A et al. – The antibacterial activity of tramadol against bacteria associated with infectious complications after local or regional anesthesia. *Anesth Analg*, 2007;105:524-527.
48. Zink W, Seif C, Bohl JR et al. – The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth Analg*, 2003;97:1173-1179.
49. Nouette-Gaulain K, Bringuier S, Canal-Raffin M et al. – Time course of mitochondrial metabolism alterations to repeated injections of bupivacaine in rat muscle. *Can J Anaesth*, 2010;57:836-57842.
50. Foster AH, Carlson BM – Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of the damaged muscle fibers. *Anesth Analg*, 1980;59:727-736.
51. Khooshideh M, Shahriari A – A comparison of tramadol and pethidine analgesia on the duration of labour: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2009;49:59-63.

Resumen: Hancı V, Hakimoğlu S, Özçamak H, Bektaş S, Özçamak HS, Özdamar ŞO, Yurtlu S, Turan İÖ – Comparación de los Efectos de la Infiltración con Bupivacaína, Lidocaína y Tramadol en la Cicatrización de Heridas en Ratones.

Justificativa y objetivos: El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de la solución salina, de la bupivacaína, lidocaína y de la infiltración de tramadol en la cicatrización de heridas en ratones.

Métodos: Treinta y dos ratones Wistar machos albinos fueron ubicados aleatoriamente en cuatro grupos que recibieron 3 mL de solución salina en el grupo control (grupo C, n = 8); 3 mL de lidocaína al 2% (grupo L, n = 8); 3 mL de bupivacaína al 0,5% (grupo B, n = 8) y 3 mL de tramadol al 5% (grupo T, n = 8). Las medidas de tensión de ruptura, conteo de fibras de colágeno y evaluación histopatológica se evaluaron en las muestras de tejido retiradas de los ratones.

Resultados: La comparación del grupo control con los grupos donde la bupivacaína y la lidocaína fueron usadas para la infiltración de la herida mostró que en esos últimos, la producción de colágeno fue menor, junto con la resistencia en la tensión de ruptura, mientras se observó un edema más intenso, vascularización y puntajes de inflamación significativos ($p < 0,0125$). Entre el grupo control y el grupo tramadol no hubo diferencias significativas en la producción de colágeno, tensión de ruptura y edema, vascularización y puntaje de inflamación ($p > 0,0125$).

Conclusión: En este estudio, verificamos que tanto la bupivacaína como la lidocaína redujeron la producción de colágeno, la resistencia a la ruptura de la cicatriz y causaron edema, vascularización e inflamación significativas cuando se les comparó con el grupo control. No hubo diferencia significativa entre los grupos control y tramadol para estas variables. Los resultados de este estudio experimental preliminar en ratones indican que el tramadol puede ser utilizado para la anestesia por infiltración en incisiones, sin efectos adversos sobre el proceso de cicatrización quirúrgica. Esos resultados necesitan ser verificados en los seres humanos.

Descriptorios: ANESTESIA, Local; ANESTÉSICOS, Local, bupivacaína, lidocaína; FÁRMACOS, Tramadol; Cicatrización.