

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**KARINA BORGES FERREIRA**

**EFEITOS DA BANDAGEM ELASTICA COMPRESSIVA EM UM MODELO DE  
INFLAMAÇÃO AGUDA ABDOMINAL EM ANIMAIS.**

**CRICIÚMA**

**2024**

**KARINA BORGES FERREIRA**

**EFEITOS DA BANAGEM ELÁSTICA COMPRESSIVA EM UM MODELO DE INFLAMAÇÃO AGUDA ABDOMINAL EM ANIMAIS.**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC para obtenção do Título de Doutor em Ciências da saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cesar Lock Silveira

**CRICIÚMA**

**2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

F383e Ferreira, Karina Borges.

Efeitos da bandagem elástica compressiva em um modelo de inflamação aguda abdominal em animais / Karina Borges Ferreira. - 2024.

62 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2024.

Orientação: Paulo Cesar Lock Silveira.

1. Cirurgia plástica. 2. Fita atlética - Uso terapêutico. 3. Lipopolissacarídeo. 4. Regeneração tecidual guiada. 5. Tecidos - Inflamação. I. Título.

CDD 23. ed. 617.95

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101

Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

## **FOLHA INFORMATIVA**

A tese foi elaborada seguindo o estilo ABNT com adaptações descritas na Resolução 07/2015 do Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Fisiopatologia Experimental do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

**KARINA BORGES FERREIRA**

**EFEITOS DA BANDAGEM ELÁSTICA COMPRESSIVA EM UM MODELO DE  
INFLAMAÇÃO AGUDA ABDOMINAL EM ANIMAIS.**

Esta tese foi julgada e aprovada para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Criciúma, 29 de agosto de 2025.

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Paulo Cesar Lock Silveira – Doutor – Universidade do Extremo Sul  
Catarinense – UNESC

Profa. Alexandra Ioppi Zugno – Doutora – Universidade do Extremo Sul  
Catarinense – UNESC

Profa. Fabricia Cardoso Petronilho – Doutora – Universidade do Extremo Sul  
Catarinense – UNESC

Profa. Andréia Raquel Santos Noites Siares – Doutora – P.PORTO


Profa. Andrea Lemos Bezerra de Oliveira – Doutora – Universidade Federal de  
Pernambuco – UFPE




UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO  
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)  
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de 14.03.2019

## ATA DA 195ª DEFESA DE TESE

**Ata da Defesa Pública da Tese de Doutorado de Karina Borges Ferreira.** No dia 29 (vinte e nove) do mês de agosto do ano de dois mil e vinte e quatro às 13 (treze) horas e 30 (trinta) minutos, reuniram-se na Sala 005/Bloco XXI-B os membros da Banca Examinadora, composta pelos(as) senhores(as) professores(as): **Dra. Alexandra Ioppi Zugno** (Membro Relator – UNESC), **Dra. Fabricia Cardoso Petronilho** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Andréia Raquel Santos Noites Siares e Pinho** (Membro Externo – P.PORTO) e **Dra. Andrea Lemos Bezerra de Oliveira** (Membro Externo – UFPE), designados pelo Colegiado de Coordenação, a fim de arguirem a tese de doutorado de **Karina Borges Ferreira**, subordinada ao título: “ESTUDO DOS EFEITOS DA BANDAGEM ELASTICA EM UM MODELO DE INFLAMAÇÃO AGUDA ABDOMINAL”. Aberta a sessão pelo Presidente da mesma, coube à candidata, de forma regimental, expor o tema de sua tese, findo o que, dentro do tempo regulamentar, foi questionada pelos membros da Banca Examinadora e, em seguida, procedeu às explicações que se faziam necessárias. Após esse procedimento, a Banca Examinadora reuniu-se individualmente para avaliação final da candidata. Retornando à sessão, o Presidente, lendo o Parecer, declarou **Karina Borges Ferreira** **APROVADA**.

Documento assinado digitalmente  
 **ALEXANDRA IOPPI ZUGNO**  
Data: 19/09/2024 14:42:22-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


**Profa. Dra. ALEXANDRA IOPPI ZUGNO**  
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente  
 **FABRICIA CARDOSO PETRONILHO**  
Data: 23/09/2024 13:54:09-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


**Profa. Dra. FABRICIA CARDOSO PETRONILHO**  
Membro Interno – UNESC

Assinado por: **ANDRÉIA RAQUEL SANTOS NOITES SOARES DE PINHO**  
Num. de Identificação: 11369528  
Data: 2024.09.25 09:24:40+01'00'


**Profa. Dra. ANDRÉIA RAQUEL SANTOS  
NOITES SIARES E PINHO**  
Membro Externo – P.PORTO

Documento assinado digitalmente  
 **ANDREA LEMOS BEZERRA DE OLIVEIRA**  
Data: 25/09/2024 15:27:37-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


**Profa. Dra. ANDREA LEMOS  
BEZERRA DE OLIVEIRA**  
Membro Externo – UFPE

Documento assinado digitalmente  
 **PAULO CESAR LOCK SILVEIRA**  
Data: 19/09/2024 14:23:25-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. PAULO CESAR LOCK SILVEIRA**  
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente  
 **EMILIO LUIZ STRECK**  
Data: 30/09/2024 16:44:58-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. EMILIO LUIZ STRECK**  
Coordenador do PPGCS

Documento assinado digitalmente  
 **KARINA BORGES FERREIRA**  
Data: 12/11/2024 13:17:25-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**KARINA BORGES FERREIRA**  
Candidato(a)



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO  
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)  
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria N° 609 de 14.03.2019

PARECER


No dia 29 (vinte e nove) do mês de agosto de 2024, às 13 (treze) horas e 30 (trinta) minutos, na Sala 005/Bloco XXI-B, após o cumprimento legal de conclusão das disciplinas do Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado), realizaram-se a apresentação e a consequente defesa da tese intitulada: “ESTUDO DOS EFEITOS DA BANDAGEM ELASTICA EM UM MODELO DE INFLAMAÇÃO AGUDA ABDOMINAL”, da candidata **Karina Borges Ferreira**. A Banca examinadora foi composta pelos(as) professores(as): **Dra. Alexandra Ioppi Zugno** (Membro Relator – UNESC), **Dra. Fabricia Cardoso Petronilho** (Membro Interno – UNESC), **Dra. Andréia Raquel Santos Noites Soares e Pinho** (Membro Externo – P.PORTO) e **Dra. Andrea Lemos Bezerra de Oliveira** (Membro Externo – UFPE). Após a apresentação, a candidata foi arguida pela Banca Examinadora, que assim expressou o resultado final da tese:

Trabalho aprovado


Trabalho não aprovado

Observações:

Criciúma, SC, 29 de agosto de 2024.

Documento assinado digitalmente  
 **ALEXANDRA IOPPI ZUGNO**  
Data: 19/09/2024 14:42:22-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


**Profa. Dra. ALEXANDRA IOPPI ZUGNO**  
Membro Relator – UNESC

Documento assinado digitalmente  
 **FABRICIA CARDOSO PETRONILHO**  
Data: 23/09/2024 13:54:09-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


**Profa. Dra. FABRICIA CARDOSO PETRONILHO**  
Membro Interno – UNESC

Assinado por: **ANDRÉIA RAQUEL SANTOS NOITES SOARES DE PINHO**  
Num. de identificação: 11369528  
Data: 2024.09.25 09:24:40+01'00'


**Profa. Dra. ANDRÉIA RAQUEL SANTOS NOITES SIARES E PINHO**  
Membro Externo – P.PORTO

Documento assinado digitalmente  
 **ANDREA LEMOS BEZERRA DE OLIVEIRA**  
Data: 25/09/2024 15:27:37-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


**Profa. Dra. ANDREA LEMOS BEZERRA DE OLIVEIRA**  
Membro Externo – UFPE

Documento assinado digitalmente  
 **PAULO CESAR LOCK SILVEIRA**  
Data: 19/09/2024 14:23:25-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. PAULO CESAR LOCK SILVEIRA**  
Orientador(a)

Documento assinado digitalmente  
 **EMILIO LUIZ STRECK**  
Data: 30/09/2024 16:44:58-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. EMILIO LUIZ STRECK**  
Coordenador do PPGCS

Documento assinado digitalmente  
 **KARINA BORGES FERREIRA**  
Data: 12/11/2024 13:17:25-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**KARINA BORGES FERREIRA**  
Candidato(a)

Dedico este estudo ao meu pai Geime Ferreira Michielin, e ao sentimento nobre de união em família, pois somos frutos de uma base repleta de encorajamento, caráter e amor.

## **AGRADECIMENTOS**

A gratidão é a moeda luminosa com a qual se resgatam os verdadeiros valores da vida.

Agradeço a DEUS por todas as oportunidades concedidas a mim, pela força e tranquilidade nos momentos de fraqueza e dificuldades. Ao meu Pai, Geime, minha Mãe Zulma, (in memorian) as minhas duas irmãs, Robinalva e Gizele, meu irmão Eraldo, pelo amor, apoio, carinho, atenção, e ensinamentos, obrigada, amo vocês!

Aos professores Paulo Silveira e Emílio Streck os quais foram incentivadores desde o edital para que iniciasse nesta jornada.

Citando professor Paulo, descrevo uma trajetória que vai além da ciência, que transcende a missão de um professor, uma mescla ancorada em encorajamento e cobranças, sempre com entendimento do propósito maior, a realização de um trabalho pioneiro que trouxesse benefícios a profissão. Obrigada pelos ensinamentos desde o período do mestrado até os dias atuais, obrigada por ser luz acendendo os caminhos por vezes escuros na elaboração desta pesquisa desafiadora, obrigada pela amizade, obrigada por sonhar junto este sonho.

De forma incondicional ao grupo de reparo tecidual, em especial a colega Rubya Zacaron pela presença constante, incentivo e paciência, me fazendo acreditar que posso mais do que imagino.

Ao Instituto Mariane Altomare, cito a CEO Mariane Altomare, pelas oportunidades enquanto docente, experiências únicas em diversas regiões do país, obrigada pela confiança durante os anos que caminhamos juntos. As colegas e amigas fisioterapeutas Paula Postali, Clarissa Leal, Malu Magno e Rubya Zaccaron, incansáveis na arte de ensinar e aprender não somente sobre Fisioterapia, mas sobre a vida.

Meu carinho especial a todos os colegas fisioterapeutas que algum dia já estiveram em sala e aula comigo e ou e alguma forma acompanham o trabalho desenvolvido ao longo destes 20 anos de carreira, obrigada!

A clínica Espaço Elevare e as equipes de trabalho destes últimos 04 anos, sintam-se abraçadas, sem vocês tudo seria muito mais difícil.

Obrigada a quem chegou em minha vida já no último ano do doutorado, meu noivo Alisson, sempre incentivando e compreendendo as horas dedicadas a conclusão deste sonho.

Segundo Carl Jung, os sonhos são as manifestações não falsificadas da atividade criativa inconsciente.

Que possamos sempre sonhar e realizar!

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

(Arthur Schopenhauer)

## RESUMO

Diante do constante crescimento do número de cirurgias plásticas realizadas em todo o mundo, torna-se necessário evidenciar a importância da atuação fisioterapêutica na reabilitação dos pacientes submetidos a estes procedimentos. A utilização da bandagem elástica consiste na aplicação de fitas compressivas hipoalergênicas de algodão nas regiões operadas, de forma a reduzir o espaço morto, aproximar as aponeuroses, mobilizar e orientar o processo cicatricial constantemente e em diferentes direções, modificando a estrutura do colágeno cicatricial. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi criar um modelo experimental para avaliar o efeito da terapia por uso das bandagens elásticas na resposta inflamatória aguda abdominal induzida por LPS. Foram utilizados 96 ratos Wistar divididos em dois grupos de 48 animais com objetivo de avaliar o processo inflamatório em dois tempos, de 24 e 72h. Estes dois grupos foram subdivididos em quatro grupos: I- Sham; II- LPS; III- bandagem elástica (BE); IV- LPS+bandagem elástica (BE). Para indução do modelo aplicamos injeção subcutânea de LPS 15mg/kg na região abdominal. A eficácia do protocolo foi medida por meio da avaliação da expressão gênica, FGF, NFkB e proteoglicanos, avaliação histológica, citocinas pró e anti-inflamatórias, estresse oxidativo, além da quantidade de leucócitos presentes no lavado subcutâneo. Nossos resultados demonstraram aumento significativo do número de leucócitos 72 horas após a administração subcutânea de LPS quando comparado ao grupo controle. Bem como o elevado influxo de células inflamatórias 24 horas e 72 horas após a indução que pode ser observado na análise histológica. Conclui-se que a bandagem elástica possui capacidade de modular o processo inflamatório através da redução na contagem de leucócitos e infiltrado de células inflamatórias no tecido subcutâneo. Simultaneamente, ocorre redução na expressão gênica de um dos principais fatores nucleares vinculados a inflamação, o NF-kB. Além da redução na expressão genica de IL-1 $\beta$ , e dos níveis proteicos de IL-1  $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Desta forma, é possível relatar que a aplicação compressiva da bandagem elástica evitou a amplificação da resposta inflamatória, e atuou como estímulo mecânico no comportamento hemodinâmico local e na dinâmica celular dos macrófagos. Assim como relatam a efetividade celular e molecular, e uma intervenção atualmente aplicável, demonstrando a consistência e

materiais elásticos compressivos em contribuir para o controle o infiltrado inflamatório, expressão gênica, níveis proteicos, mediadores inflamatórios e homeostase redox.

**Palavras-chave:** Cirurgia Plástica; Bandagem Elástica; Inflamação Subcutânea; Lipopolissacarídeo.

## ABSTRACT

In view of the constant growth in the number of plastic surgeries performed around the world, it is necessary to highlight the importance of physiotherapy in the rehabilitation of patients undergoing these procedures. The use of elastic bandaging consists of applying hypoallergenic cotton compression tapes to the operated areas, to reduce dead space, bring the aponeuroses closer together, mobilize and guide the scarring process constantly and in different directions, modifying the structure of the scar collagen. The aim of this study was to create an experimental model to evaluate the effect of elastic bandage therapy on the acute abdominal inflammatory response induced by LPS. Ninety-six Wistar rats were used, divided into two groups of 48 animals to evaluate the inflammatory process over two time periods, 24 and 72 hours. These two groups were subdivided into four groups: I- Sham; II- LPS; III- elastic bandage (BE); IV- LPS + elastic bandage (BE). To induce the model, LPS 15mg/kg was injected subcutaneously into the abdominal region. The effectiveness of the protocol was measured by evaluating the gene expression, FGF, NF $\kappa$ B and proteoglycans, histological evaluation, pro- and anti-inflammatory cytokines, oxidative stress, as well as the number of leukocytes present in the subcutaneous lavage. Our results showed a significant increase in the number of leukocytes 72 hours after subcutaneous administration of LPS when compared to the control group. As well as the high influx of inflammatory cells 24 hours and 72 hours after induction, which can be observed in the histological analysis. It is concluded that the elastic bandage has the capacity to modulate the inflammatory process by reducing the leukocyte count and the infiltration of inflammatory cells in the subcutaneous tissue. Simultaneously, there is a reduction in the gene expression of one of the main nuclear factors linked to inflammation, NF- $\kappa$ B. There is also a reduction in the gene expression of IL-1 $\beta$ , and in the protein levels of IL-1  $\beta$  and TNF- $\alpha$ . Thus, it is possible to report that the compressive application of the elastic bandage prevented the amplification of the inflammatory response and acted as a mechanical stimulus in the local hemodynamic behavior and cellular dynamics of the macrophages. As reported by the cellular and molecular effectiveness, it is a currently applicable intervention, demonstrating the consistency and compressive elastic materials in contributing to the control of inflammatory

infiltrate, gene expression, protein levels, inflammatory mediators and redox homeostasis.

**Keywords:** Plastic Surgery; Elastic Bandage; Subcutaneous Inflammation; Lipopolysaccharide.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Países classificados pelo número total de procedimentos.....	22
Figura 2 - Esquema representativo de aplicação da bandagem elástica e seus efeitos .....	29
Figura 3 - Desenho experimental .....	32
Figura 4 - Representação da dimensão da bandagem elástica a ser utilizada .....	33
Figura 5 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre a quantificação total de leucócitos por ml/lavado, 24 horas (A) e 72 horas (B). Os dados são apresentados em Média ± EPM, no qual: *p<0,05 v.s Grupo LPS; **p<0,01 v.s Grupo LPS; ***p<0,001 v.s Grupo LPS; ****p<0,0001 v.s Grupo LPS; #p<0,05 v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste <i>post hoc</i> de Tukey). .....	38
Figura 6 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre a análise histológica do tecido subcutâneo, com imagem representativa de 24 horas (A) e gráfico estatístico (B). Bem como, imagem representativa de 72 horas (C) e gráfico estatístico (D). Os dados são apresentados em Média ± EPM, no qual: *p<0,05 v.s Grupo LPS; **p<0,01 v.s Grupo LPS; ***p<0,001 v.s Grupo LPS; ****p<0,0001 v.s Grupo LPS; #p<0,05 v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste <i>post hoc</i> de Tukey). .....	39
Figura 7 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre a análise de expressão gênica de NF-κB 24 horas (A) e 72 horas (C), e de IL-1β 24 horas (B) e 72 horas (D). Os dados são apresentados em Média ± EPM, no qual: *p<0,05 v.s Grupo LPS; **p<0,01 v.s Grupo LPS; ***p<0,001 v.s Grupo LPS; ****p<0,0001 v.s Grupo LPS; #p<0,05 v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste <i>post hoc</i> de Tukey). .....	41
Figura 8 - Efeitos do tratamento com BE após indução de inflamação com LPS sobre os níveis proteicos de TNF-α 24 horas (A) e 72 horas (C), e de IL-1β 24 horas (B) e 72 horas (D). Os dados são apresentados em Média ± EPM, no qual: *p<0,05 v.s Grupo LPS; **p<0,01 v.s Grupo LPS; ***p<0,001 v.s	

Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey). .....42

Figura 9 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre níveis de oxidantes, com nitrito 24 horas (B) e 72 horas (D), e níveis de DCF 24 horas (A) e 72 horas (C). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v.s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey). .....44

Figura 10 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre o dano oxidativo: Carbonil 24 horas (A) e 72 horas (C), e conteúdo de Sulfidrila 24 horas (B) e 72 horas (D). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v.s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey). .....45

Figura 11 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre defesa antioxidante: SOD 24 horas (A) e 72 horas (C), e conteúdo de GSH 24 horas (B) e 72 horas (D). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v.s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey). .....46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT	Proteína Quinase B, do inglês Protein kinase B
CAT	Catalase
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
EGF	Fator de Crescimento Epidermal
FGF	Fator de Crescimento Fibroblástico
GPx	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
IFN $\gamma$	Interferon Gama
IKK	Complexo I $\kappa$ B Kinase
I $\kappa$ B	Indutor do Fator Kappa B
IL10	Interleucina 10
IL1 $\beta$	Interleucina 1 $\beta$
IL 6	Interleucina 6
LPS	Lipopolissacarídeo
M1	Macrófagos tipo 1
M2	Macrófagos tipo 2
MEF2	Potenciador Específico de Miócito
MMP	Matriz Metaloproteinase
NAC	N-acetilcisteína
NADPH	Fosfato de Dinucleotídeo de Adenina e Nicotinamida
NOs	Óxido Nítrico Sintase
NF $\kappa$ B	Fator Nuclear Kappa B, do inglês Factor Nuclear Kappa B
O <sub>2</sub>	Ânion superóxido
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Oxigênio singlete
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
SOD	Superóxido Dismutase
TNF $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
TGF $\alpha$	Fator de Transformação de Crescimento $\alpha$
TGF $\beta$	Fator de Transformação de Crescimento $\beta$
VEGF	Fator de Crescimento Vascular endotelial

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>21</b>
1.1 CIRURGIA PLÁSTICA .....	21
1.1 INFLAMAÇÃO E REPARO TECIDUAL .....	23
1.2 MODELO DE INFLAMAÇÃO AGUDA POR LPS .....	25
1.3 COMPRESSÃO E BANDAGEM ELÁSTICA .....	26
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	30
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	30
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>31</b>
3.1 PROCEDIMENTOS ÉTICOS .....	31
3.2 ANIMAIS .....	31
3.3 INDUÇÃO DO MODELO DE INFLAMAÇÃO AGUDA .....	31
3.4 DESENHO EXPERIMENTAL .....	32
3.5 APLICAÇÃO DA BANDAGEM ELÁSTICA .....	33
3.6 CONTAGEM DE LEUCÓCITOS NO LAVADO SUBCUTÂNEO .....	33
3.7 PROTOCOLO DE HISTOLOGIA .....	33
3.8 TESTES MOLECULARES E BIOQUÍMICOS .....	34
<b>3.8.1 RT-PCR</b> .....	<b>34</b>
<b>3.8.2 Marcadores Inflamatórios</b> .....	<b>35</b>
<b>3.8.3 Parâmetros de estresse oxidativo</b> .....	<b>35</b>
<b>3.8.4 Determinações do Conteúdo Proteico</b> .....	<b>36</b>
3.9 PROCEDIMENTO PARA ANÁLISE DE DADOS .....	36
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>37</b>
4.1 ANÁLISE DE LAVADO PERITONEAL .....	37

4.2 ANÁLISE HISTOLÓGICA DO INFILTRADO INFLAMATÓRIO .....	39
4.3 ANÁLISE DE EXPRESSÃO GÊNICA .....	40
4.4 AVALIAÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS.....	41
4.5 MARCADORES DE ERO, DANO OXIDATIVO E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE .....	43
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>46</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 CIRURGIA PLÁSTICA


No que diz respeito à cirurgia plástica, seu histórico remete à antiguidade, com relatos de procedimentos reconstrutivos praticados há mais de 4.000 anos, sendo considerada, portanto, um dos tratamentos curativos mais antigos do mundo. Novos avanços se fizeram presentes na Primeira Guerra Mundial, período em que inovações cirúrgicas foram essenciais na recuperação de soldados com ferimentos graves, e se estenderam até a modernidade, com o aperfeiçoamento de técnicas e o surgimento de procedimentos menos invasivos, alguns com viés puramente estético, corroborando para a popularização dessa área médica em diversos países (Zhang e Hallock, 2020).

Nesse sentido, no que se refere ao contexto brasileiro recente, a cirurgia plástica estética vem ganhando, especialmente nos últimos anos, grande quantidade de adeptos. Dados divulgados pela Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS), retificam tal afirmação, uma vez que foi identificada, em 2019, a realização de, aproximadamente, 1,5 milhão de cirurgias plásticas em território nacional, sendo este número responsável por classificar o país como líder no ranking de procedimentos cirúrgicos estéticos em todo o mundo, seguido pelos Estados Unidos (ISAPS, 2020).

Figura 1 - Países classificados pelo número total de procedimentos

**TOP 10**

PAÍSES CLASSIFICADOS PELO NÚMERO TOTAL DE PROCEDIMENTOS



RANK	PAÍS	TOTAL DE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	PORCENTAGEM TOTAL DE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS	TOTAL DE PROCEDIMENTOS NÃO CIRÚRGICOS	PORCENTAGEM TOTAL DE PROCEDIMENTOS NÃO CIRÚRGICOS	NÚMERO DE PROCEDIMENTOS	PORCENTAGEM TOTAL
1	EUA	1.351,917	11.9%	2.630,832	19.3%	3.982,749	15.9%
2	BRASIL	1.493,673	13.1%	1.072,002	7.9%	2.565,675	10.3%
3	JAPÃO	249.543	2.2%	1.223,678	9.0%	1.473,221	5.9%
4	MÉXICO	580.659	5.1%	619.804	4.6%	1.200,464	4.8%
5	ITÁLIA	314.432	2.8%	774.272	5.7%	1.088,704	4.4%
6	ALEMANHA	336.244	3.0%	647.188	4.8%	983.432	3.9%
7	TURQUIA	351.930	3.1%	402.462	3.0%	754.392	3.0%
8	FRANÇA	320.997	2.8%	423.084	3.1%	744.081	3.0%
9	ÍNDIA	394.728	3.5%	249.024	1.8%	643.752	2.6%
10	RÚSSIA	483.152	4.3%	93.735	0.7%	576.886	2.3%

\*Dados extraídos da pesquisa realizada em 2019 pela Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética (ISAPS).

Fonte: Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética, (2020).

Procedimentos desempenhados por cirurgiões plásticos estão em expansão em todo o mundo, especialmente no Brasil. A procura por intervenções desses tipos persiste sendo maior por mulheres, indicando a manutenção do fortalecimento do padrão de beleza entre esse grupo (Gomes et al., 2021).

Diante do exposto, torna-se necessário evidenciar a importância da atuação fisioterapêutica na reabilitação de pacientes submetidos a cirurgias plásticas.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP, 2018) quando um paciente deseja melhorar algum aspecto do corpo por meio de um procedimento cirúrgico, ele precisa entender, também, a importância da fisioterapia na recuperação da cirurgia plástica. Isso se deve ao fato de que, após a cirurgia, é normal que apareçam efeitos colaterais, como a dor, os edemas, as equimoses e outros desconfortos provenientes do procedimento. É por meio da fisioterapia pós-cirúrgica que é possível minimizar as queixas e otimizar os resultados da cirurgia plástica, diminuindo o desconforto e os traumas na área operada. Cabe lembrar que a alta satisfação dos pacientes é, hoje, provavelmente, o critério mais importante na avaliação dos resultados dos procedimentos cirúrgicos. Daí vem a necessidade de os cirurgiões plásticos conhecerem os detalhes das técnicas fisioterapêuticas, para poder indicá-los como tratamento logo após uma cirurgia.

São amplos os recursos terapêuticos de domínio do fisioterapeuta para otimizar a recuperação funcional dos pacientes, desta forma a atuação destes profissionais vêm demonstrando eficácia e resultados positivos e uma ascensão no mercado de trabalho. O tratamento pós-cirúrgico pode ser realizado no pós-operatório imediato ou tardio, tendo como objetivo prevenir: edemas, enfisema cutâneo, retrações cicatriciais, fibrose, seroma, déficit de sensibilidade, contratura muscular.

Em humanos, a formação de cicatriz cutânea varia consideravelmente com base no mecanismo de lesão, grau de dano, localização anatômica, idade do paciente e predisposição genética. Uma cicatriz fina pode ser quase imperceptível, enquanto a fibrose exuberante na forma de cicatriz hipertrófica ou formação de queleide pode resultar em disfunção e desfiguração significativas. Estima-se que só o tratamento da cicatriz hipertrófica nos Estados Unidos custe mais de US\$ 4 bilhões anualmente (Wong et al., 2012).

Além disso, quase metade das mortes no mundo desenvolvido pode ser atribuída a alguma forma de fibroproliferação aberrante (aterosclerose, cirrose, fibrose pulmonar). Assim, a formação de cicatrizes representa uma carga biomédica substancial e uma melhor compreensão de seus mecanismos subjacentes pode resultar em terapias mais eficazes para melhorar a doença fibroproliferativa (Wynn, 2008).

## 1.1 INFLAMAÇÃO E REPARO TECIDUAL

A pele humana é composta por três camadas distintas: epiderme, derme e hipoderme. Estudos já descobriram que existem entre 155 e 174 proteínas diferentes na pele, sendo os principais constituintes os colágenos (I, II, III, VI, XII e XIV), proteínas da matriz extracelular, queratinas e proteínas celulares. Sua estrutura é projetada para minimizar o estresse no tecido à medida que é deformado pelo movimento ou por forças externas. A pele pode se adaptar a essas forças por relaxamento mecânico das fibras de colágeno e remodelação biológica da estrutura fibrosa, resultando em fluência mecânica e biológica, respectivamente (Wong et al., 2016).

A cicatrização é uma condição complexa, inclui uma variedade de respostas à lesão. Como um processo coordenado, o processo envolve componentes celulares e extracelulares que acabarão por acontecer o rearranjo do tecido lesado. O processo

de cicatrização inicia-se a partir de uma série de processos importantes, a saber, hemostasia, inflamação, proliferação e migração celular, angiogênese, síntese de matriz, remodelação e contração da ferida (Velnar et al., 2009).

A fase inflamatória envolverá células inflamatórias, incluindo neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e plaquetas. A infiltração de neutrófilos atingiu seu pico nas primeiras 24 horas, depois diminui com a presença de monócitos. Dentro de 2 a 3 dias, a população de células inflamatórias será deslocada e os monócitos se diferenciarão em macrófagos. Os macrófagos não apenas continuam a fagocitar os detritos e bactérias, mas também secretam o fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) que estimulará a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno, interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) (Munadziroh et al., 2022).

Durante a fase inicial da cicatrização, o novo estroma, muitas vezes chamado de tecido de granulação, começa a se formar cerca de quatro dias após a lesão. Macrófagos, fibroblastos e vasos sanguíneos migram para a área da ferida como uma unidade, o que se correlaciona com a proposta de interdependência biológica dessas células durante o reparo tecidual. Os macrófagos forneceram a fonte sustentável de citocinas necessárias para a fibroplasia e estimulação da angiogênese, os fibroblastos constroem a nova matriz extracelular que é importante para apoiar o crescimento celular e os vasos sanguíneos desempenham um papel importante no transporte de nutrientes e oxigênio, que é fundamental para manter o metabolismo celular (Liu e Velazquez, 2010).

A resposta inflamatória é complexa, modulada por uma infinidade de fatores intrínsecos e extrínsecos. A inflamação descontrolada e excessiva promove lesão tecidual e retarda a cicatrização. No entanto, o recrutamento insuficiente de células imunes também dificulta o reparo. Assim, as respostas das células imunes devem ser situacionais, aumentando para responder adequadamente à infecção, mas limpando efetivamente para permitir a cicatrização (Wilkinson e Hardman, 2020).

Após a lesão, os principais componentes de suporte de carga da pele devem ser reconstruídos, enquanto as tensões fisiológicas são ativamente impostas à ferida. Se as estruturas recém-formadas, como fibras de estresse dentro das células e deposição de matriz no espaço extracelular, não puderem suportar os estresses fisiológicos, o equilíbrio de força na ferida não poderá ser satisfeito. Como acontece com qualquer outro material nessas condições de não equilíbrio, a cicatriz imatura se

rompe (deiscência) ou se espalha gradualmente (deslizamento) ao longo do tempo. Em tecidos vivos, como a pele, no entanto, a fluência é caracterizada pela hipertrofia da cicatriz subjacente, sugerindo um processo biológico ativo (Gurtner et al., 2011).

As condições mecanofisiológicas são drasticamente alteradas pela cicatrização, formação do tecido de granulação, contração da ferida e epitelização. A coagulação e a inflamação causam edema e alterações na circulação sanguínea na pele e na ferida, impactando assim a mecanofisiologia baseada no fluido extracelular. Além disso, as fases proliferativa e de remodelação, que começam dentro de 1 semana da lesão e podem continuar por meses, causam a formação do tecido de granulação e a contração da ferida pela atividade dos miofibroblastos. Essas alterações mecanofisiológicas da pele lesada influenciam consideravelmente o grau de cicatrização (Ogawa, 2010).

## 1.2 MODELO DE INFLAMAÇÃO AGUDA POR LPS

Sabe-se que normalmente após uma cirurgia plástica ocorre edema, devido ao trauma nos tecidos que leva a um processo inflamatório e ocasiona o inchaço. O tempo que este inchaço demora para desaparecer depende do tipo de procedimento, do local do corpo e dos cuidados pós-operatórios.

Comumente usa-se o lipopolissacarídeo (LPS), um fosfolípídeo que forma a parede bacteriana externa das bactérias gram-negativas, para mimetizar modelos inflamatórios, já que um componente do LPS, o lipídeo A, pode causar uma resposta de febre ou até choque séptico em humanos. O LPS é considerado o principal fator responsável pelas manifestações tóxicas de infecções por bactérias gram-negativas bem como por inflamação sistêmica (Cruz-Machado, 2018).

Na administração de LPS intraperitoneal ocorre o acúmulo de células inflamatórias, pois este induz a produção do fator nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B), via inflamatória que resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias. Segundo Ciesielska et al. (2021), esta administração intraperitoneal de LPS resulta em um incremento na permeabilidade vascular dos capilares ocasionando em um acréscimo de até 65% de neutrófilos no infiltrado celular.

Por estes motivos, o LPS vem sendo usado como modelo já estabelecido de pleurisia (Sousa et al., 2010; Vago et al., 2015). O modelo de pleurisia por injeção intrapleural de LPS induz um influxo dependente do tempo de neutrófilos na cavidade

pleural que é detectável em 2 h e atinge um máximo em 8-24 h, diminuindo posteriormente com resolução ocorrendo após 48 h (Lima et al., 2017).

Neste influxo de células inflamatórias, mediadores são liberados e o agente/estímulo inflamatório é removido por neutrófilos que foram atraídos para o tecido lesado. Todavia, estes neutrófilos têm o potencial de causar uma série de doenças, como distúrbios autoimunes e inflamação crônica (Fox et al., 2010). Portanto, um método de controle da inflamação é diminuir a quantidade dessas células.

### 1.3 COMPRESSÃO E BANDAGEM ELÁSTICA

As condições mecanofisiológicas da pele lesada influenciam o grau de formação, progressão e contratura da cicatriz. Se faz importante que a mecanobiologia da cicatrização se torne entendida a partir da perspectiva da matriz extracelular e dos fluidos, a fim de analisar as vias de mecanotransdução e desenvolver novas estratégias para prevenção e tratamento de cicatrizes.

Há um crescente reconhecimento de que as forças mecânicas regulam a inflamação e a fibrose em vários sistemas orgânicos. Na pele, também foi postulado que forças mecânicas produzem fibrose por meio da ativação de vias inflamatórias. Recentemente foi demonstrado que a atenuação das forças mecânicas diminuiu significativamente a formação de cicatriz incisional em um modelo de animal de grande porte (porco Duroc vermelho) e em um estudo de fase 1 em humanos (Januszyk et al., 2014).

Estudos *in vitro* mostraram que fibroblastos e queratinócitos (as populações celulares predominantes na pele) respondem a uma variedade de estímulos físicos, incluindo forças de compressão, estiramento e cisalhamento. Quase todos os aspectos do comportamento celular podem ser modulados mecanicamente em sistemas de cultura experimental, sugerindo que essas interações também podem regular a função complexa de tecidos e órgãos (Wang e Thampatty, 2008).

Tem sido bem descrito que a tensão mecânica pode regular a expressão da matriz e genes inflamatórios potencialmente envolvidos na formação de cicatrizes. Além disso, as forças mecânicas podem induzir a produção de fibroblastos de colágeno, alfa-actina do músculo liso (um marcador de cicatriz hipertrófica humana e miofibroblastos) e quimiocinas pró-fibróticas, sugerindo fortemente que a fibrose da

ferida pode ser modulada por mecanossensores de fibroblastos (Wong et al., 2012). Os queratinócitos também são mecanicamente responsivos e foram estudados usando sistemas de tensão, em que foi mostrado que promove a proliferação de queratinócitos (uma característica das cicatrizes hipertróficas) e a migração *in vitro* (Knies et al., 2006; Reichelt, 2007; Tamaki et al., 2004).

A ocorrência de seroma (acúmulo excessivo de líquido próximo à cicatriz cirúrgica) tem sido associada a diferentes fatores de risco sociodemográficos, clínicos e de procedimentos cirúrgicos. A presença de seroma pode impactar na satisfação do paciente e na qualidade de vida, podendo levar à necessidade de punções repetidas, novos procedimentos cirúrgicos e atraso no tratamento adjuvante. Além disso, o seroma aumenta o risco de infecções, cicatrizes e linfedema. A estratégia mais usada para prevenção de seroma após a cirurgia é a inserção de dreno, mas outras abordagens têm sido discutidas na literatura (Fabro et al., 2022).

A terapia de compressão foi estabelecida por pesquisas primárias e evidências de revisão sistemática como tratamento de primeira linha para úlceras venosas de perna. Reduz o edema, melhora o retorno venoso e a oxigenação dos tecidos e evita a movimentação dos curativos. A terapia de compressão pós cirurgia dermatológica na parte inferior das pernas é frequentemente praticada com a intenção de melhorar a cicatrização de feridas, mas sem fortes evidências de apoio (Gilberts et al., 2022).

Bandagens ou curativos compressivos podem prevenir a formação de seroma, pois podem ajudar reduzir o espaço morto deixado pela cirurgia (Fabro et al., 2022). Bosman e Piller (2010) realizaram um estudo piloto de ensaio clínico randomizado avaliando o uso de uma técnica de bandagem linfática e verificaram que a técnica pode reduzir o acúmulo de líquido extracelular. A bandagem fornece pressão leve durante o repouso e pressão mais alta durante a contração muscular. No entanto, alguns pacientes apresentam menor adesão ao curativo compressivo devido às condições climáticas de seu país de residência ou ao efeito torniquete, que ocorre à noite, quando o curativo se desloca durante o sono do paciente. Além disso, o efeito do curativo na redução do edema pode ser aumentado com sessões prolongadas de tratamento (Ergin et al., 2019).

Há algum tempo os fisioterapeutas vem buscando espaço na atuação intraoperatória de cirurgias plásticas, trazendo sua atuação para uma fase precoce ainda no centro cirúrgico, logo após o término da cirurgia, buscando prevenir possíveis danos causados pelo trauma cirúrgico e desta forma buscando otimizar o processo de

resposta metabólica ao trauma, propiciando assim uma recuperação funcional de maior qualidade aos pacientes. Para tal abordagem, faz-se uso da técnica de bandagens elásticas.

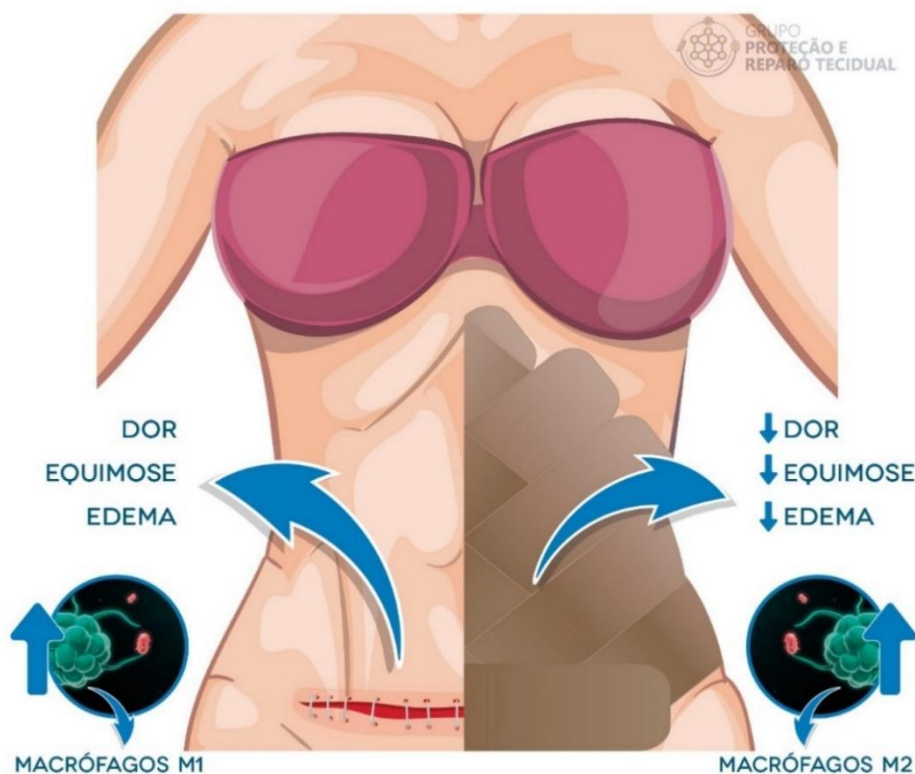
A técnica de taping consiste na aplicação de fitas compressivas hipoalergênicas de algodão nas regiões operadas, de forma a reduzir o espaço morto, aproximar as interfaces, mobilizar e orientar o processo cicatricial constantemente e em diferentes direções, modificando a estrutura do colágeno cicatricial.

Propõe-se que as fitas de algodão quando utilizadas com estiramento de 50%, aplicada sobre os tecidos cicatriciais, propicie uma compressão na área. Como resultado, reduz a dor, o inchaço e a equimose local. Acredita-se que a bandagem elástica utilizada de forma compressiva, possa controlar a inflamação propiciando um controle desta etapa cicatricial otimizando desta forma os eventos cicatriciais seguintes.

Considera-se também que a aplicação da bandagem elástica estimula os mecanorreceptores cutâneos que ativam os impulsos nervosos quando as cargas mecânicas criam deformação. A ativação dos mecanorreceptores cutâneos por um estímulo adequado causa despolarizações locais que desencadeiam impulsos nervosos ao longo da fibra aferente em direção ao sistema nervoso central (Akbaş et al., 2011).

Na figura 02, trazemos um esquema representativo da aplicação a bandagem elástica compressiva em fase aguda de tecidos cicatriciais, buscando modular a resposta inflamatória assim como os sinais cardinais da inflamação. Figura esta desenvolvida para resumo da nossa pergunta inicial de pesquisa apresentada na qualificação.

Figura 2 - Esquema representativo de aplicação da bandagem elástica e seus efeitos



No entanto, são necessárias maiores pesquisas para comprovação científica, e por este motivo, o objetivo deste trabalho é criar um modelo experimental que mimetize as características clínicas de uma pós-operatório de cirurgia plástica como edema e infiltrado inflamatório intenso, assim avaliando o efeito da terapia mecanomoduladora (bandagem elástica) em um ambiente próximo a prática clínica.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da bandagem elástica em um modelo de inflamação aguda subcutânea abdominal.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os efeitos da terapia bandagem elástica sobre a quantidade de leucócitos presentes no lavado subcutâneo em um modelo de inflamação aguda subcutânea abdominal;
- Avaliar os efeitos da terapia bandagem elástica sobre o infiltrado inflamatório, novos vasos, fibroblastos e produção de colágeno através de análise histológica em um modelo de inflamação aguda subcutânea abdominal;
- Avaliar os efeitos bandagem elástica sobre os níveis proteicos de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e TGF $\beta$ ) em um modelo de inflamação aguda subcutânea abdominal;
- Avaliar os efeitos da terapia bandagem elástica sobre a expressão gênica de NF- $\kappa$ B e IL1 $\beta$  através de RT-PCR em um modelo de inflamação aguda subcutânea abdominal;
- Avaliar os efeitos da bandagem elástica sobre a produção de oxidantes, sistema antioxidante e dano oxidativo em um modelo de inflamação aguda subcutânea abdominal.
- Avaliar o processo inflamatório em dois tempos, 24 e 72h, utilizando 96 animais subdivididos em 04 grupos: Sham, LPS, BE e LPS+BE.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi submetido para a Comissão Ética para Uso de Animais (CEUA) da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC sendo aprovado com número de protocolo 46/2022, tendo todos os procedimentos em conformidade com as diretrizes brasileiras para o uso de animais com propósitos científicos e didáticos (Lei 11.794, DOU 27/5/13, MCTI, p.7).

#### 3.2 ANIMAIS

Foram utilizados 96 ratos Wistar com dois meses de vida, pesando entre 200g – 300g, oriundos da colônia de reprodução do biotério da Universidade do Extremo Sul Catarinense e agrupados em gaiolas específicas, mantidos em temperatura ambiente controlada entre  $20 \pm 22^{\circ}\text{C}$  e ciclo claro-escuro 12/12h e com livre acesso, alimentados com dieta padrão para roedores e água ad libitum.

Ao término do experimento os animais foram eutanasiados por decapitação em guilhotina, acondicionados em saco branco leitoso e encaminhados para freezer (conservação) na própria universidade. Após isso, os animais foram coletados e transportados por uma empresa terceirizada com os resíduos e tratados fisicamente, posteriormente encaminhados para disposição final em aterro sanitário. Todos os procedimentos, conforme RDC nº 306/2004 da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

#### 3.3 INDUÇÃO DO MODELO DE INFLAMAÇÃO AGUDA

Realizamos na região abdominal no quadrante inferior direito uma única injeção subcutânea de LPS na concentração de 15 mg/Kg nos animais dos grupos que receberam o mesmo, enquanto nos animais do grupo Sham injetamos solução salina 0,9%.

### 3.4 DESENHO EXPERIMENTAL

Foram utilizados 96 ratos Wistar (com dois meses de vida pesando entre 200-300 g), divididos em 2 grupos de 48 animais em cada. Submetidos à eutanásia no tempo de 24h e outro de 72h, objetivando avaliar o processo inflamatório nestes dois tempos. Além disso, cada grupo de 48 animais foi subdividido em 4 grupos com 12 animais cada, de acordo com a Tabela 1.

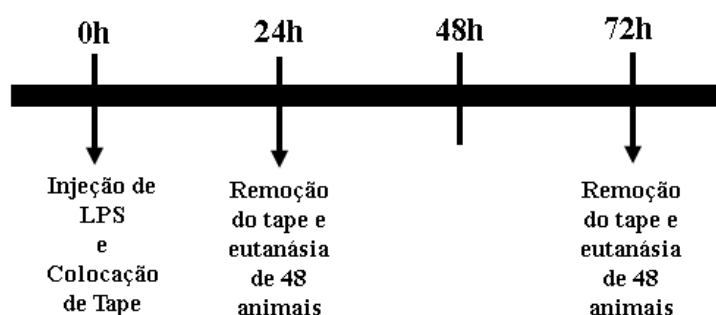
Tabela 1 - Descrição dos Grupos

GRUPO I (n=12)	Sham
GRUPO II (n=12)	Lipopolissacarídeo (LPS)
GRUPO III (n=12)	BE
GRUPO IV (n=12)	LPS + BE

Primeiramente, todos os animais foram anestesiados com isoflurano 4% via inalatória e a região abdominal de cada animal foi tricotomizada e esterilizada com álcool 70%. Após os animais do grupo I receberam a injeção de salina 0,9% e os animais dos grupos II e IV a injeção de LPS. Em seguida, nos animais dos grupos III e IV foi aplicada a bandagem elástica.

Nos tempos 24 e 72h, retiramos a bandagem elástica dos animais dos grupos III e IV. Em seguida, todos os animais foram anestesiados e eutanasiados para dissecação, coleta e acondicionamento das amostras de tecido subcutâneo para fins de utilização em análises histológicas (quatro animais por grupo), moleculares e bioquímicas (oito animais por grupo).

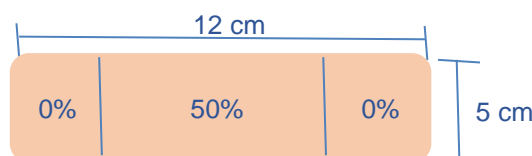
Figura 3 - Desenho experimental



### 3.5 APLICAÇÃO DA BANDAGEM ELÁSTICA

Para receber a aplicação da bandagem elástica, o animal foi preparado com tricotomia e higienização da região abdominal e dorsal. Utilizamos a bandagem elástica Theraband KinesiologyTape® e a aplicação teve como base as recomendações do fabricante; ou seja, o estiramento da bandagem elástica se deu até que obtivéssemos deformação do hexágono de maior tamanho, sugerindo assim uso de 50% da atividade elástica da bandagem. Utilizamos duas faixas com 5 cm de largura por 12 cm de comprimento como demonstrado na Figura 4.

Figura 4 - Representação da dimensão da bandagem elástica a ser utilizada



O posicionamento da bandagem elástica teve início na região lateral do abdômen com extensão até a parte dorsal de forma horizontal, a fim de cobrir toda a área lesionada.

### 3.6 CONTAGEM DE LEUCÓCITOS NO LAVADO SUBCUTÂNEO

Para a determinação da migração de células foi realizado o lavado subcutâneo após a eutanásia dos animais em 24 e 72h, por meio de injeção de 5 mL de PBS/EDTA seguido de 10 ciclos de massagem abdominal e coleta da amostra. A amostra foi diluída 1:20 em solução de Turk (1 ml) e analisada em Câmara de Neubauer.

Este protocolo consta da contagem total de leucócitos utilizando a câmara de Neubauer. As células nucleadas foram contadas nos quatro quadrantes externos da câmara de Neubauer, cujo volume total é de 0,4 mm<sup>3</sup>. Nas amostras com elevada celularidade, realizamos uma diluição em solução aquosa de fucsina 0,2% na proporção 1:20, essa solução otimiza a contagem (Comar et al., 2011)

### 3.7 PROTOCOLO DE HISTOLOGIA

As amostras de tecido subcutâneo de quatro animais por grupo foram embebidas em solução de paraformaldeído (PFA) a 10% em tampão fosfato 0,1 M (pH 7,4). As amostras retiradas foram fixadas por 48 horas na mesma solução (PFA 10%), e posteriormente incluídas em parafina após desidratação e clareamento, e seccionadas em cortes de 5 µm de espessura. Quantificações histológicas da infiltração de leucócitos, fibroblastos, vasos sanguíneos e deposição de colágeno ocorreram com hematoxilina-eosina e tricrômio de Gomori, respectivamente. As lâminas foram lidas em microscópio óptico (Eclipse 50i, Nikon, Melville, NY, EUA), com aumento de 200x, e foram capturados quatro campos oculares por corte (4 animais / grupo). As imagens foram gravadas com o auxílio da câmera Nikon (Sight DS-5M-L1, Melville, NY, EUA) e analisadas no software NIH ImageJ 1.36b (NIH, Bethesda, MD, EUA), considerando a coloração nuclear de células inflamatórias (H&E). Os dados, expressos como densidade óptica (OD).

### 3.8 TESTES MOLECULARES E BIOQUÍMICOS

#### 3.8.1 RT-PCR

A análise de expressão gênica de NFκB, NRF2, FGF, proteoglicanos, colágeno I e III foi realizada através de PCR – Real Time. O RNA total foi extraído utilizando o reagente TRIzol® (Life Technologies) e seguindo as instruções recomendadas pelo fabricante. O RNA obtido foi solubilizado em 30 µl de água Milli-Q tratada com DEPC 0,1% (Sigma), agrupado em um único tubo e armazenado a -20°C. O RNA total extraído foi quantificado por espectrofotometria em absorbância a 260 nm e 280 nm. A relação entre as absorbâncias 260/280 nm foi utilizada para estimar a contaminação por proteínas. Foram considerados de boa qualidade os RNAs cuja relação 260/280 nm estiverem entre 1,8 e 2,0. Logo após, o DNA complementar foi sintetizado através da transcriptase reversa M-MLV, que promove uma fita de DNA complementar a partir de RNA de fita simples. A parte final inclui a reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, por meio do sistema do corante SYBR Green, que possui ligação altamente específica ao DNA dupla-fita, para detectar o produto da PCR conforme ele se acumula durante os ciclos da reação.

### 3.8.2 Marcadores Inflamatórios

#### Elisa

Para dosagem das citocinas (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL4, IL10 e TGF- $\beta$ ) utilizamos o método enzyme-linked immuno absorbent assay (Duoset ELISA) de captura (R&D system, inc., Minneapolis, USA).

### 3.8.3 Parâmetros de estresse oxidativo

#### Oxidantes

A produção de hidroperóxidos foi determinada pela formação intracelular de 2',7'-diclorofluoresceína (DCFHDA) a partir da oxidação do diacetato de 2',7'-diclorodihidrofluoresceína (H<sub>2</sub>DCFDA) por ERO de acordo com o método descrito por Lebel et al. (1992).

A produção de NO foi avaliada espectrofotometricamente através do metabólito estável nitrito. Para mensurar o conteúdo de nitrito, as amostras foram incubadas com reagente Griess (1% sulfanilamida e 0,1% de N-1 (naphthyl) ethylenodiamina) em temperatura ambiente por 10 minutos e a absorbância medida a 540 nm. O conteúdo de nitritos foi calculado com base numa curva padrão de 0 a 100 nM realizada com o metabólito nitrito de sódio (NaNO<sub>2</sub>). Os resultados foram calculados em  $\mu$ mol Nitrito/mg proteína (Chae et al., 2004).

#### Marcadores de Danos Oxidativos

O conteúdo de proteínas oxidadas foi determinado a partir do conteúdo total de tióis na presença de DTNB (reagente de Ellman ou ácido 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoico) e lido espectrofotometricamente a 412 nm (Aksenov e Markesbery, 2000).

A oxidação de proteínas foi determinada mediante a quantificação de proteínas carboniladas através da reação de grupos carbonilas com a dinitrofenilhidrazina. Essa reação gera a formação de hidrazonas correspondentes. O conteúdo de carbonilas é determinado espectrofotometricamente a 370 nm como previamente descrito por

Levine et al. (1990). Os resultados foram calculados como nmol/mg de proteína empregando o coeficiente de extinção molar de dinitrofenilhidrazonas de 22.000 M<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>.

Como índice de peroxidação de lipídeos verificou-se a formação de MDA e de 4HNE e mensurada no aparelho HPLC Proeminence Shimadzu em uma coluna Ascentis® C18 (250 x 2.1 mm, 5 µm) Supelco Sigma-Aldrich, por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), segundo Grotto et al (2007).

### **Atividades das Enzimas Antioxidantes**

A atividade da SOD foi determinada pela inibição da auto-oxidação da adrenalina medida espectrofotometricamente (480 nm) segundo Bannister e Calabrese (1987).

Os níveis de GSH foram determinados como descrito por Hissin & Hilf (1976), com algumas adaptações. A absorbância foi lida a 412 nm depois de 10 min. Uma curva padrão de glutathiona reduzida será usada para calcular os níveis de GSH nas amostras.

#### **3.8.4 Determinações do Conteúdo Proteico**

O teor de proteína a partir do tecido homogenizado foi ensaiado utilizando albumina de soro bovino como um padrão, de acordo com Lowry (1951). O reagente Folin fenol foi adicionado para ligar-se à proteína e será lentamente reduzido passando de amarelo para azul. A leitura da absorbância foi a 750 nm.

### **3.9 PROCEDIMENTO PARA ANÁLISE DE DADOS**

Os dados obtidos foram expressos em média e erro padrão médio e analisados estatisticamente pela análise de variância (ANOVA) one-way, seguido pelo teste post hoc Tukey. O nível de significância estabelecido para o teste estatístico é de P<0,05. Foi utilizado o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 17.0 como pacote estatístico.

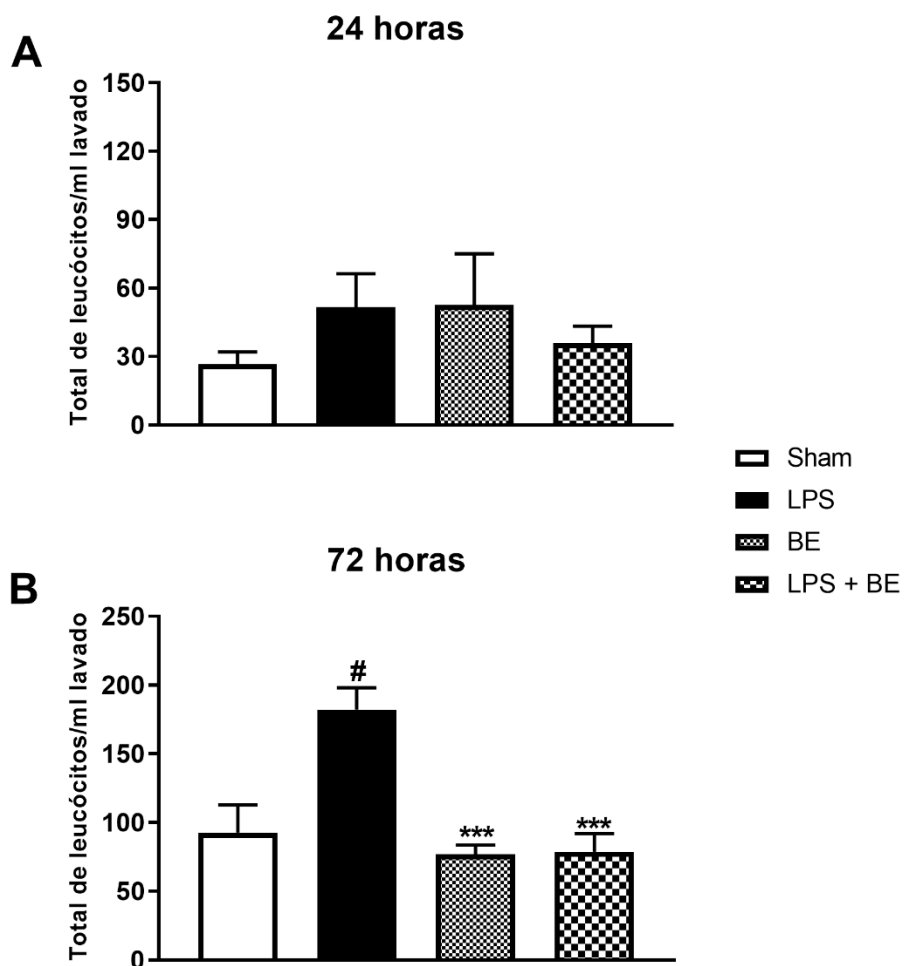
## 4 RESULTADOS

Vale ressaltar a intensidade dos dois primeiros anos de doutorado para pudéssemos chegar ao modelo ideal, durante dois longos anos de trabalho aconteceram diversos projetos pilotos, onde buscamos mimetizar um modelo de inflamação através do trauma mecânico. Este não sendo suficiente após pesquisas e mais diversos estudos pilotos, chegamos a um modelo químico de inflamação eficaz para tal estudo. Destaca-se a escassez de estudos assim como o pioneirismo dos resultados mediante ao modelo desenvolvido assim como a abordagem tratativa com uso de bandagens elásticas.

### 4.1 ANÁLISE DE LAVADO PERITONEAL

Através do lavado peritoneal, realizamos a análise por contagem total de leucócitos por ml, representados na figura 10. Observa-se que no período de 24 horas, não houve diferença significativa entre os grupos. Já na análise de 72 horas, o grupo LPS apresentou aumento significativo na quantidade de leucócitos quando comparado ao grupo Sham ( $p < 0,05$ ).

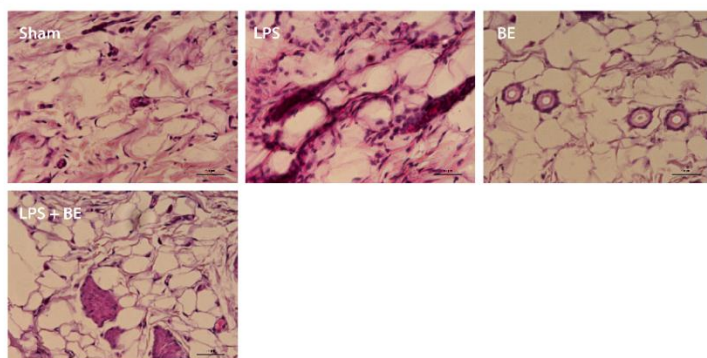
Figura 5 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre a quantificação total de leucócitos por ml/lavado, 24 horas (A) e 72 horas (B). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v.s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste *post hoc* de Tukey).



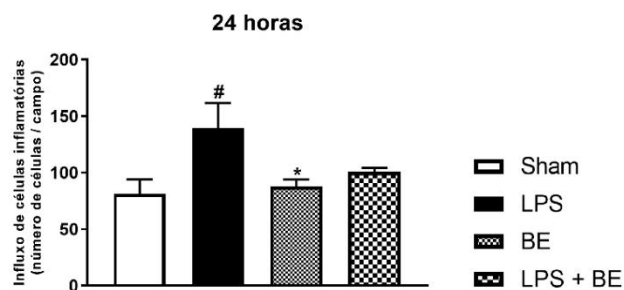
## 4.2 ANÁLISE HISTOLÓGICA DO INFILTRADO INFLAMATÓRIO

Figura 6 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre a análise histológica do tecido subcutâneo, com imagem representativa de 24 horas (A) e gráfico estatístico (B). Bem como, imagem representativa de 72 horas (C) e gráfico estatístico (D). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v.s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey).

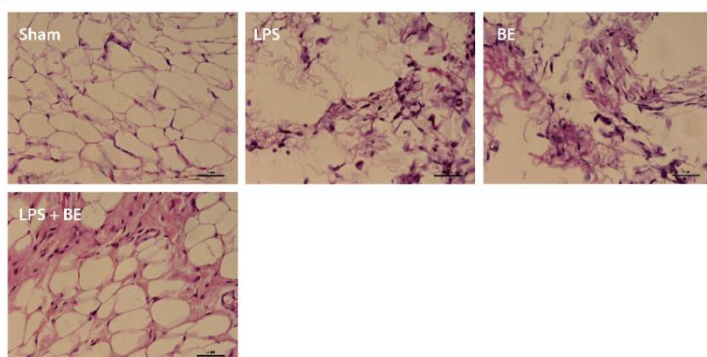
A)



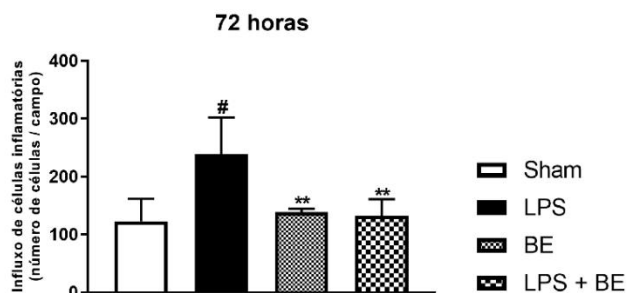
B)



C)



D)



Quanto a análise histológica, é possível observar o influxo de células inflamatórias no tecido subcutâneo nos períodos de 24 horas (figura 11A) e 72 horas (figura 11D). Pode-se observar que na análise de 24 horas, o grupo LPS apresentou aumento significativo no infiltrado inflamatório quando comparado ao grupo Sham ( $p < 0,05$ ), enquanto o grupo BE apresentou redução significativa quando comparado ao grupo LPS ( $p < 0,05$ ), já o grupo LPS+BE apresentou similaridade ao grupo Sham ( $p < 0,01$ ).

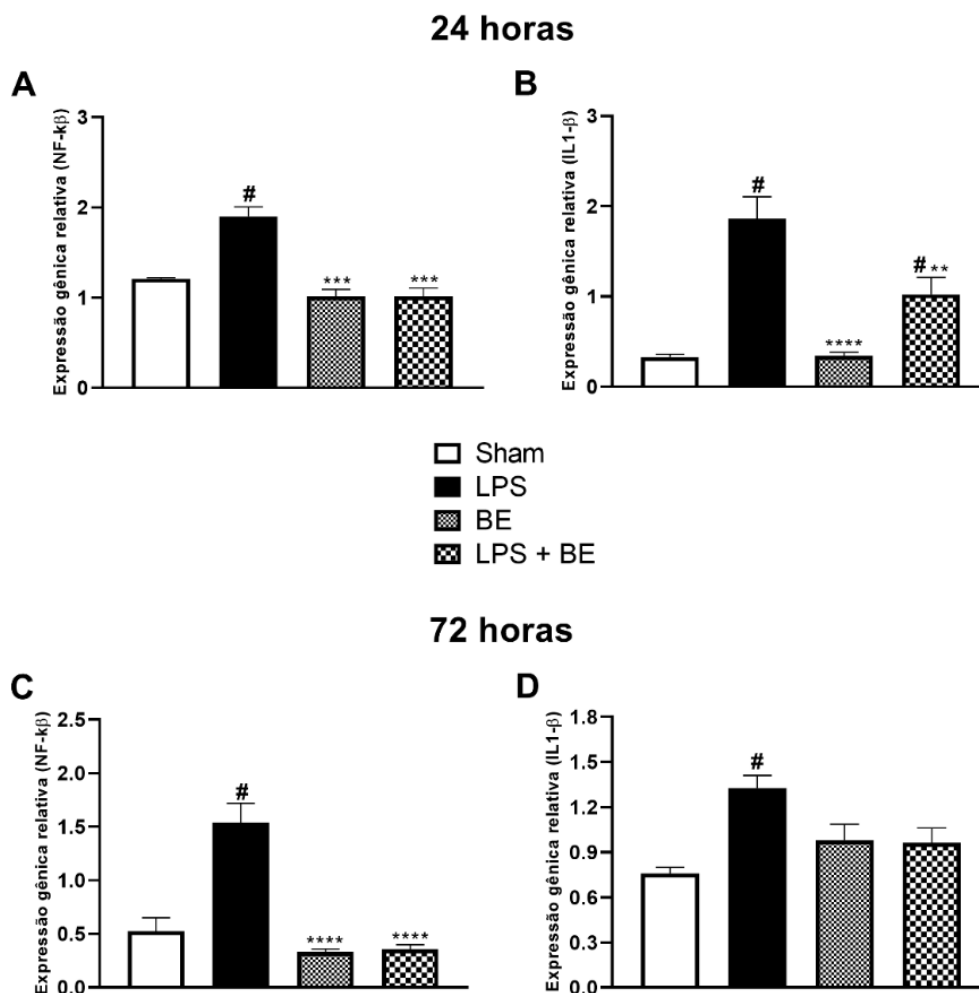
Nas análises de 72 horas, o grupo LPS mantém o aumento significativo quando comparado ao grupo Sham ( $p < 0,05$ ), enquanto os grupos BE e LPS+BE apresentaram redução significativa no infiltrado inflamatório quando comparado ao grupo LPS, conforme observado na figura 11C.

#### 4.3 ANÁLISE DE EXPRESSÃO GÊNICA

A fim de avaliar a expressão gênica de marcadores inflamatórios, avaliamos através de PCR-RT a expressão de NF- $\kappa$ B e IL-1 $\beta$ . Inicialmente, a análise de NF- $\kappa$ B demonstrou aumento na expressão desse fator nuclear no grupo LPS quando comparado ao grupo Sham, enquanto os grupos BE e LPS+BE apresentaram uma redução significativa ( $p < 0,001$ ) quando comparado ao grupo LPS, no período de 24 horas como demonstrado na figura 9A. Esse cenário se manteve no período de 72 horas, com uma redução significativa nos grupos BE e LPS+BE ( $p < 0,0001$ ) quando comparado ao LPS, como observado na figura 9C.

Quanto a análise de IL-1 $\beta$  no tempo de 24 horas, houve aumento significativo na expressão gênica no grupo LPS quando comparado ao grupo Sham ( $p < 0,05$ ); já o grupo BE, apresentou uma redução significativa quando comparado ao grupo LPS ( $p < 0,0001$ ), assim como o grupo LPS+BE apresentou redução significativa quando comparado ao grupo LPS ( $p < 0,01$ ) com diferença significativa do grupo Sham ( $p < 0,05$ ) como observado na figura 9B. No período de 72 horas, o grupo LPS apresentou aumento significativo na expressão dessa citocina quando comparado ao Sham, enquanto os demais grupos não apresentaram diferença significativa entre eles, considerado similar ao grupo Sham.

Figura 7 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre a análise de expressão gênica de NF- $\kappa$ B 24 horas (A) e 72 horas (C), e de IL-1 $\beta$  24 horas (B) e 72 horas (D). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v.s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey).

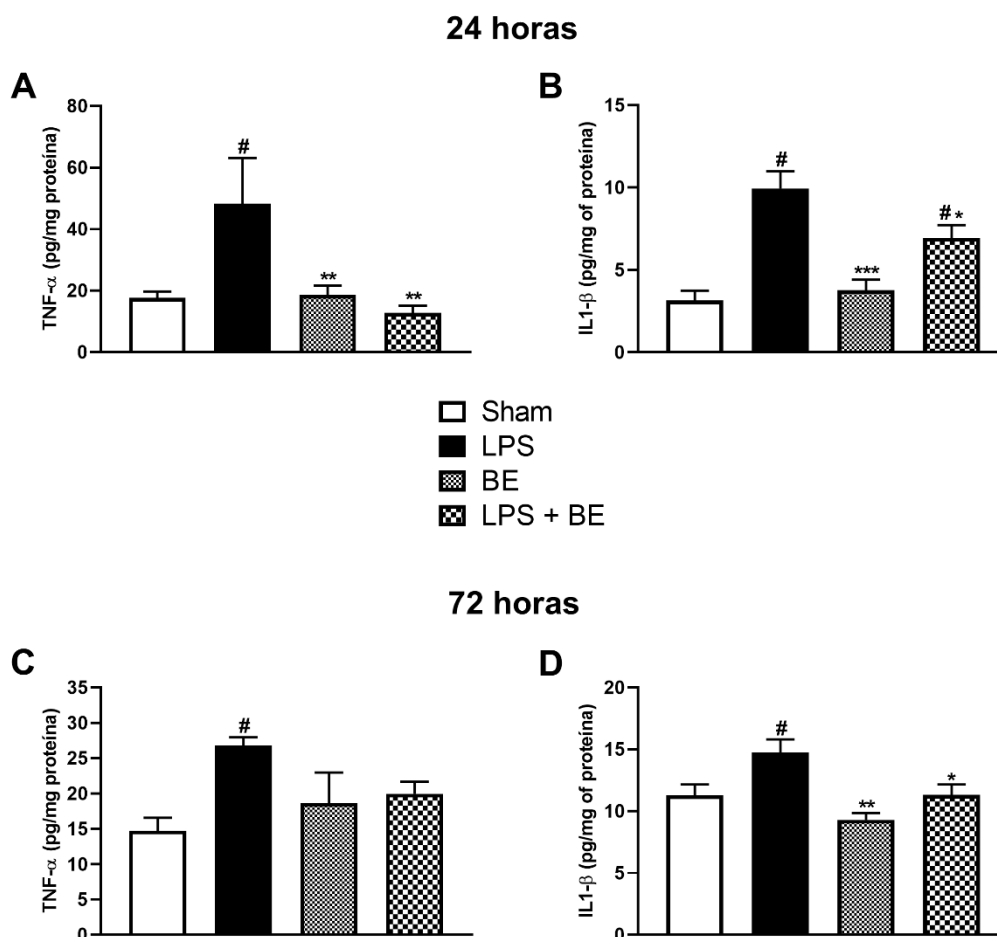


#### 4.4 AVALIAÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

Quanto aos níveis proteicos de citocinas pró inflamatórias, é possível observar na figura 8A que os níveis de TNF- $\alpha$  no período de 24 horas, apresentaram aumento significativo no grupo LPS quando comparado ao Sham, enquanto os grupos BE e LPS+BE apresentaram redução significativa quando comparado ao grupo LPS ( $p < 0,01$ ). Já no período de 72 horas, somente o grupo LPS apresentou aumento nos níveis de TNF quando comparado ao Sham, enquanto os demais grupos não apresentaram diferença significativa.

Ao analisarmos os níveis de IL-1, no período de 24 horas observado na figura 8B, o grupo LPS apresentou aumento significativo quando comparado ao grupo Sham, enquanto o grupo BE apresentou redução significativa nos níveis de IL-1 quando comparado ao LPS ( $p < 0,0001$ ); já o grupo LPS+BE, apresentou redução significativa nos níveis quando comparado ao LPS ( $p < 0,05$ ), bem como diferença significativa quando comparado ao Sham ( $p < 0,05$ ). Enquanto os grupos BE e LPS+BE, apresentaram redução significativa na expressão de IL-1 quando comparados ao grupo LPS ( $***p < 0,001$ ), como observado na figura 8D.

Figura 8 - Efeitos do tratamento com BE após indução de inflamação com LPS sobre os níveis proteicos de TNF- $\alpha$  24 horas (A) e 72 horas (C), e de IL-1 $\beta$  24 horas (B) e 72 horas (D). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v.s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey).

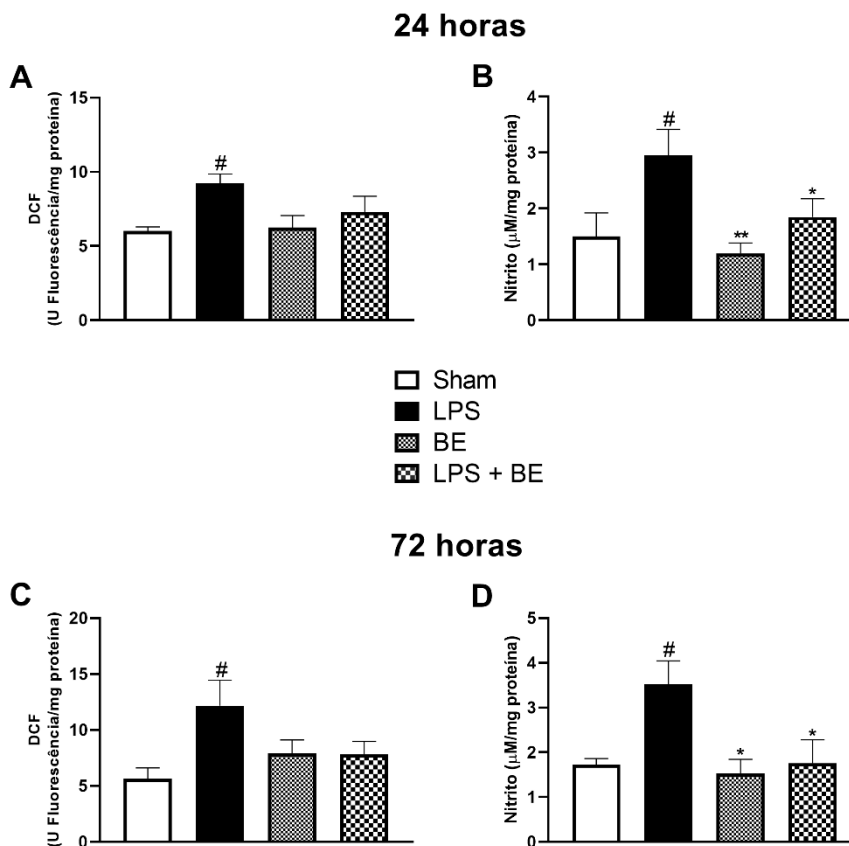


#### 4.5 MARCADORES DE ERO, DANO OXIDATIVO E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Como marcador secundário à produção de óxido nítrico, os níveis de nitrito foram avaliados no período de 24 horas e 72 horas, apresentados a seguir respectivamente. Quanto a análise de 24 horas demonstrados na figura 5 (A), o grupo LPS apresentou aumento quando comparado ao grupo Sham; enquanto os grupos BE e LPS+BE, não demonstraram diferença significativa entre os grupos com níveis similares ao grupo Sham. Já na análise de 72 horas, no grupo LPS houve aumento significativo nos níveis de nitrito quando comparado ao grupo Sham, enquanto os grupos BE ( $p < 0,01$ ) e LPS+BE ( $p < 0,05$ ) apresentaram redução significativa quando comparado ao grupo LPS.

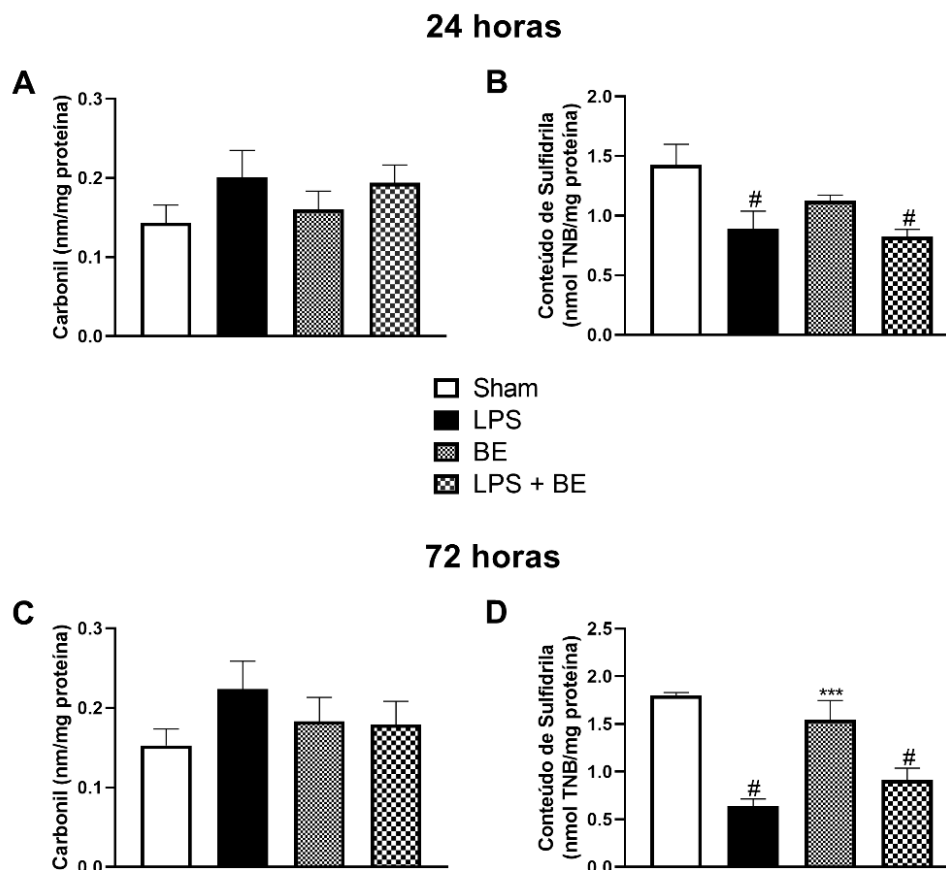
Quanto aos níveis de oxidantes através do DCF, é possível identificar no período de 24 horas, o aumento significativo no grupo LPS quando comparado ao grupo Sham ( $p < 0,05$ ), enquanto os demais grupos não apresentaram diferença significativa entre eles. Já no período de 72 horas, houve aumento significativo no grupo LPS quando comparado ao grupo Sham ( $p < 0,05$ ), enquanto os grupos BE e LPS+BE apresentam redução significativa quando comparado ao grupo LPS ( $p < 0,05$ ).

Figura 9 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre níveis de oxidantes, com nitrito 24 horas (B) e 72 horas (D), e níveis de DCF 24 horas (A) e 72 horas (C). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey).



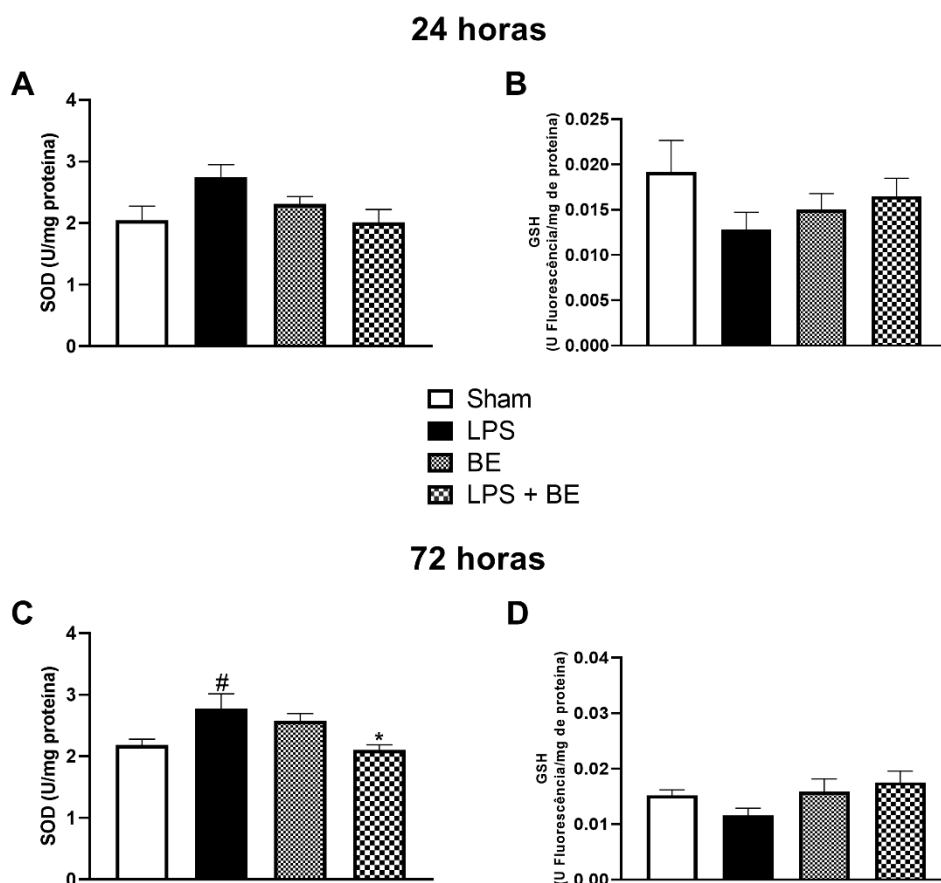
Ao avaliar o dano oxidativo através dos níveis de carbonil (figura 6A e 6C), não houve diferença significativa entre os grupos em ambos os períodos analisados. Quanto ao conteúdo de grupamento tióis (figura 6B e 6D), em 24 horas os grupos LPS e LPS+BE demonstraram redução significativa quando comparado ao grupo Sham ( $p < 0,05$ ), enquanto apenas o grupo BE não apresentou diferença estatística entre os grupos. Em 72 horas, os grupos LPS e LPS+BE seguem com redução significativa nos níveis de sulfidrilas quando comparado ao grupo Sham, enquanto o grupo BE apresentou aumento significativo quando comparado ao LPS ( $p < 0,001$ ).

Figura 10 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre o dano oxidativo: Carbonil 24 horas (A) e 72 horas (C), e conteúdo de Sulfidril 24 horas (B) e 72 horas (D). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v.s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey).



Quanto a análise de defesa antioxidante, realizada através da atividade enzimática da superóxido dismutase (figura 7A e 7C), no período de 24 horas não houve diferença significativa entre os grupos. Enquanto a análise de 72 horas demonstra um aumento na atividade da SOD no grupo LPS quando comparado ao Sham ( $p < 0,05$ ), já no grupo LPS+BE, houve uma redução significativa quando comparado ao grupo LPS ( $p < 0,05$ ). Nos níveis de GSH, em ambos os períodos analisados, não houve diferença significativa entre os grupos.

Figura 11 - Efeitos do tratamento com bandagem elástica após indução de inflamação com LPS sobre defesa antioxidante: SOD 24 horas (A) e 72 horas (C), e conteúdo de GSH 24 horas (B) e 72 horas (D). Os dados são apresentados em Média  $\pm$  EPM, no qual: \* $p < 0,05$  v.s Grupo LPS; \*\* $p < 0,01$  v.s Grupo LPS; \*\*\* $p < 0,001$  v.s Grupo LPS; \*\*\*\* $p < 0,0001$  v.s Grupo LPS; # $p < 0,05$  v.s Grupo Sham (ANOVA de uma via seguido de teste post hoc de Tukey).



## 5 DISCUSSÃO

Apesar do crescente número de pacientes submetidos a cirurgia plástica no mundo, é uma especialidade que carece de evidências científicas, fato que gera diversas incertezas clínicas (Lee, 2023). De forma geral, a prioridade de investigação se concentra na técnica cirúrgica; porém o período pós-operatório é, conseqüentemente, caracterizado pela resposta inflamatória. Quando persistente, a inflamação, edema e equimoses representam complicações pós-operatórias precoces, que por sua vez impactam negativamente no resultado do procedimento cirúrgico (D'Andrea et al., 2018). Efeitos indesejados como a formação de fibroses,

edema, formato irregular da cicatriz e necrose tecidual, podem ser evitadas e tratadas por meio de recursos específicos utilizados em cada fase do reparo tecidual.

O modelo animal de cirurgia plástica em roedores é descrito na literatura como possibilidade de treino em microcirurgia (Loh et al., 2018). Dados prévios a esta pesquisa e não publicados, demonstraram que a simulação com retalho abdominal em roedores não foi capaz de desencadear o quadro inflamatório característico, com ausência de edema e infiltrado leucocitário insignificante. Portanto, neste estudo o buscamos avaliar o efeito da bandagem elástica em um modelo de inflamação aguda subcutânea abdominal induzida por LPS a fim de mimetizar a principal característica clínica e fisiológica pós-cirúrgicas.

Em nosso estudo, a administração subcutânea de LPS provocou manifestações teciduais característicos de inflamação aguda, evidenciado pelo aumento significativo do número de leucócitos 72 horas após a administração quando comparado ao grupo controle. Bem como o elevado influxo de células inflamatórias 24 horas e 72 horas após a indução, como observado na análise histológica.

Estes efeitos ocorrem devido a capacidade do LPS em se ligar aos TLRs, que sofrem uma mudança conformacional e levam a indução de uma complexa cascata de sinalização intracelular resultando na ativação do fator de transcrição nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e do fator de transcrição ativador de proteína1 (AP1), os quais regulam a expressão de uma gama de genes envolvidos na resposta inflamatória (Glezer et al. 2007). Após estimulação com ligantes de TLR, as I $\kappa$ Bs são fosforiladas, ubiquitiniladas e degradadas, permitindo que o NF- $\kappa$ B seja translocado para o núcleo e ative a transcrição gênica. A ativação do fator de transcrição AP-1 na sinalização por TLR é principalmente mediada por cinases ativadas por mitógenos (MAPK) como a cinase terminal Jun-N (JNK), p38 e cinase regulada por sinal extracelular (ERK) (Kawai e Akira, 2008; Mogensen, 2009).

Segundo Ciesielska et al. (2021), esta administração de LPS resulta em um incremento na permeabilidade vascular dos capilares ocasionando em um acréscimo de até 65% de neutrófilos no infiltrado celular. Estudos demonstram que a administração de LPS provoca o acúmulo de células inflamatórias, através do NF- $\kappa$ B; fato que corrobora com os dados encontrados neste estudo, no qual observa-se aumento na expressão gênica de NF- $\kappa$ B e IL-1, e conseqüentemente elevados níveis de TNF e IL1, além de alteração redox no grupo LPS.

De um modo geral, em resposta a um estímulo lesivo, quimiocinas e citocinas determinam uma série de alterações locais, que manifestam-se inicialmente por dilatação de vasos da microcirculação, aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, diapedese de células para o meio extravascular e fagocitose; com extravasamento do plasma e formação de edema que pode evoluir para uma estase do líquido intersticial, fato que impede a revascularização e causa retardo do processo cicatricial (Wynn e Vanella, 2016).

Em particular, esses eventos bioquímicos estão associados ao atraso na recuperação pós-cirúrgica e na obtenção do resultado definitivo, com altos níveis de insatisfação relatados pelos pacientes (D'Andrea et al., 2018). Dentre eles, o edema representa o efeito mais incômodo e incapacitante, ao retardar o retorno do paciente às atividades rotineiras.

Diferentes intervenções são utilizadas para diminuir o edema pós-operatório, desde o uso de drenos, roupas de compressão e crioterapia, até terapias médicas baseadas em corticosteróides e anti-inflamatórios não esteroidais (D'Andrea et al., 2018). A compressão é uma alternativa não farmacológica constantemente utilizada na prática clínica, principalmente por promover diminuição do edema pós-cirúrgico e do risco de hematoma (Nathan e Singh, 2001), porém, a atuação no controle do processo inflamatório permanece questionável na literatura. A presença de edema durante o pós-operatório indica acúmulo de exsudato ou transudato, ambos provocam hiperalgesia, tensão nos tecidos moles, além de prejudicar a microcirculação local e favorecer a necrose avascular (Wynn e Vanella, 2016).

A fim de impedir os danos secundários causados pela estase de líquido intersticial, a compressão através de malhas cirúrgicas e/ou bandagem elástica podem representar uma possibilidade terapêutica. Apesar da alta recomendação clínica, há uma escassa literatura ao justificar sua utilização (Rabe et al., 2020).

Em nosso estudo, é possível evidenciar que a aplicação da bandagem elástica provocou uma redução significativa da quantidade de leucócitos totais no lavado subcutâneo 72 horas após a indução inflamatória; bem como a análise histológica, que demonstra redução do influxo de células inflamatórias em ambos os prazos analisados. Pioneiro na investigação dos efeitos celulares desencadeados pela aplicação da bandagem elástica, este estudo demonstra a capacidade de modulação do processo inflamatório no tecido subcutâneo, principal local de acúmulo de edema (Mellor et al., 2004).

Caracterizado por extravasamento de líquidos, proteínas e células sanguíneas (como neutrófilos e macrófagos) do sistema vascular para tecidos intersticiais, o exsudato indica aumento na permeabilidade de vasos sanguíneos durante a reação inflamatória. A redução do infiltrado inflamatório observada neste estudo é apoiada, principalmente, pelos efeitos da compressão sob a redução do edema, desencadeado pela bandagem sob os efeitos vasculares (Duygu-Yildiz, 2023).

Diversos estudos demonstram que este efeito na redução do exsudato está vinculado à força compressiva que a aplicação da bandagem desencadeia, que de forma secundária, provoca a redução do infiltrado inflamatório (Duygu-Yildiz, 2023). O princípio fisiológico básico demonstrado pela equação de Starling, relata que a compressão aumenta a pressão hidrostática do tecido que circunda os vasos sanguíneos, e conseqüentemente, menos líquido extravasa desses vasos e mais líquido intersticial é reabsorvido. A terapia da compressão está fundamentada nas leis da física e na equação de Laplace, que engloba matematicamente todas as variáveis envolvidas na compressão por meio de um material elástico, onde Equação de Laplace: " $P = T/r$ " sendo (P) pressão, (T) tensão do material, (r) raios da área a ser comprimida.

No tecido, este efeito compressivo é interpretado como estímulo mecânico que provoca modificações hemodinâmicas, além de fornecer uma barreira e suporte mecânico contra o estresse mecânico, como as forças de cisalhamento; e desta forma, evitar a amplificação do processo inflamatório (Suh et al., 2019). Segundo Jokuszies et al. (2013), a redução do edema e conseqüentemente da reação inflamatória, também pode ser relacionada a ativação do mecanismo de reflexo venoarterial.

É sabido que o infiltrado inflamatório, como neutrófilos e macrófagos, liberam fatores que atuam na amplificação da resposta, além de provocar aumento de demanda oxidativa através da fagocitose. Além disso, são responsáveis pela ativação de vias clássicas de inflamação através do receptor Toll-like e da sinalização do inflamassoma (Liew e Kubes, 2019).

Estes múltiplos sinais inflamatórios ativam a via canônica de sinalização NFκB, onde IKK1/2 fosforila IκBs ligados à NFκB, direcionando-os para ubiquitinação e degradação proteasomal (Mitchell et al, 2016). Os IκBs livres também sofrem degradação constitutiva através de uma via de degradação proteasomal independente da ubiquitina. À medida que os IκBs são degradados, o NFκB livre é então capaz de

se translocar para o núcleo, onde se liga aos locais  $\kappa\text{B}$  no DNA e ativa a expressão gênica (Mitchell et al, 2016).

A partir disso, uma grande variedade de citocinas inflamatórias (como TNF e IL-1) são produzidas, e podem provocar a ativação mútua do NF $\kappa$ B ao formar feedback positivo. Ademais, o inflamassoma NLRP3 ativado é capaz de processar pró IL-1 $\beta$  e IL-18 em suas formas maduras biologicamente ativas, conhecidas por serem citocinas importantes que promovem a inflamação e coordenam as respostas imunes inatas e adaptativas (Broz, 2016).

As forças mecânicas exercidas nas células também podem ativar o NF $\kappa$ B, a tensão de cisalhamento (mecanotransdução) ativa o NF $\kappa$ B através de vias de fosfolipase que liberam  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Por sua vez, o NF $\kappa$ B ativado em resposta ao estresse de cisalhamento regula positivamente a COX-2, que desempenha um papel importante na resposta à carga mecânica (Chen et al., 2003; Mitchell et al, 2016). As forças hemodinâmicas durante a inflamação também exercem tensões de cisalhamento nas células vasculares que resultam na ativação do NF $\kappa$ B através de um mecanismo independente da degradação canônica da I $\kappa$ B $\alpha$  (Ganguli, 2005).

Em consonância com a redução do infiltrado inflamatório, o grupo LPS tratado com a compressão da bandagem elástica apresentou redução significativa na expressão gênica de NF $\kappa$ B, 24 horas e 72 horas após a aplicação; bem como redução significativa na expressão gênica de IL-1B, no prazo de 24 horas após.

Os resultados encontrados neste estudo são os primeiros a demonstrarem a capacidade da bandagem elástica em controlar o processo inflamatório desde a sua microvasculatura, até a regulação da expressão gênica de fatores nucleares inflamatórios. Através da redução no extravasamento de neutrófilos e da capacidade protetiva ao evitar tensões de cisalhamento tecidual, é possível atenuar a resposta aguda e evitar complicações secundárias.

Ademais, evidenciar o controle na expressão gênica de IL-1 $\beta$  neste estudo é de extrema relevância, visto que Zhang et al. (2021) relata que os complexos do inflamassoma estão envolvidos na fibrogênese de vários órgãos. Principalmente através da produção de IL-1 $\beta$  em excesso, já que são capazes de converter diretamente as células intrínsecas dos órgãos em fibroblastos através de receptores na superfície da membrana celular, com produção excessiva de colágeno e MEC, o que resulta em fibrose (Mack, 2018). Além de ser um estágio comum na progressão de várias doenças inflamatórias e reduzir a funcionalidade do órgão afetado, a fibrose

é uma das maiores causas da insatisfação de pacientes pós cirurgia plástica (Zhang et al., 2021).

Coerente com a redução da expressão gênica de NFκB e IL-1β, ao quantificar os níveis proteicos de TNF-α e IL-1β é possível observar redução significativa de ambos os marcadores nas primeiras 24 horas, fato que se manteve até às 72 horas após a indução. De acordo com Jang et al. (2021), sabe-se que a produção de IL-6, TNF-α e IL-1β, é característica de monócitos ativados e macrófagos M1 pró-inflamatórios, com a redução de infiltrado observada neste estudo, uma possível modulação no fenótipo dos macrófagos pode ser desencadeada pela compressão.

Esta redução nos níveis de marcadores pró inflamatórios demonstra a capacidade da intervenção no controle da resposta tecidual ao LPS, já que o TNF-α em seu domínio de receptor I, se associa com a proteína adaptadora do domínio de morte associado ao TNFR1, que em cascata através do seu complexo I ativa NF-κB e MAPKs, o que resulta em inflamação, degeneração tecidual, defesa do hospedeiro, proliferação celular e sobrevivência celular (Jang et al., 2021). Já em seus complexos IIa e IIb ativam a caspase-8 e induzem a apoptose; enquanto o complexo IIc induz necroptose e vias de inflamação (Jang et al., 2021).

Já a IL-1β extracelular, além do citado anteriormente, ao interagir com seu receptor IL-1R, resulta na ativação dos fatores de transcrição NF-κB e p38 MAPK. Por sua vez, a ativação de NF-κB por IL-1 começa com a formação de um complexo entre MyD88, adaptador de quinase associada ao receptor IL-1 (IRAK) e IRAK-2 e possui por fim, a expressão de genes inflamatórios; em particular os que codificam IL-8, proteína quimioatraente de monócito 1 e ciclooxigenase 2 (Weber et al., 2010; O'Neill, 2000). A partir destas cascatas, a IL-1 liberada serve como um sinal parácrino à produção de colagenase pelos fibroblastos, além de produzir prostaglandinas, expressar selectinas e orientar a quimiotaxia contínua de linfócitos em direção ao local da lesão (Dinarello e Wolff, 1993). Ademais, segundo Mirza et al. (2013), o excesso nos níveis de TNF-α e IL-1 β está diretamente relacionado ao infiltrado excessivo e persistente de macrófagos M1, que falham em regular positivamente os fatores associados à cura.

Estes fatores explicam a importância de romper com um ciclo pró inflamatório vicioso desencadeado pela TNF-α e IL-1β. Corroborando com nossos achados, Beidler et al. (2009) relataram redução de citocinas inflamatórias, incluindo TNF-α e IL-1β, ao utilizar a terapia compressiva em casos de úlcera venosa, além de elevar os

níveis de marcadores anti-inflamatórios. Montero et al. (2020), relatam que dentre os princípios teórico-práticos da terapia compressiva, encontram-se redução do edema, remodelação tissular, redução da filtragem de líquido dos vasos no tecido, aumento da drenagem linfática, liberação de mediadores anti-inflamatórios e redução de células e moléculas inflamatórias.

Alguns estudos demonstram que a sinalização associada ao receptor Toll-like 4 é regulada mecanicamente, assim como os macrófagos são sensíveis ao seu ambiente físico (Meli et al., 2020), isto sugere que as propriedades mecânicas aplicadas sobre os tecidos moles, como estímulos biológicos e substratos elásticos, podem modular a polarização dos macrófagos, com repercussão na produção de mediadores pró inflamatórios (Previtera e Sengupta, 2015).

Este fato também é relatado em um estudo de Fahy et al. (2019), que destaca a capacidade dos monócitos em responderem a estímulos mecânicos, com efeito modulador da carga mecânica compressiva no estado de polarização dos macrófagos. De maneira semelhante aos monócitos humanos primários, a aplicação de compressão aumentou a expressão de IL-10. Por sua vez, a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, também conhecida por induzir a diferenciação de macrófagos em direção a um fenótipo anti-inflamatório (Fahy et al., 2019). Demonstrou-se também que macrófagos derivados de monócitos respondem à tensão mecânica *in vitro*, com uma regulação positiva observada da expressão de MMP-1 e MMP-3, bem como dos fatores de transcrição c-fos e c-jun (Fahy et al., 2019).

Por sua vez, a expressão de c-fos está envolvida em eventos celulares importantes que contribuem pro processo regenerativo, incluindo capacidade de transformar fibroblastos, proliferação, diferenciação, sobrevivência celular e angiogênese (Tulchinsky, 2000), enquanto c-jun age como fator de proteção contra apoptose induzida por TNF- $\alpha$  e regula a progressão do ciclo celular (Wisdom et al., 2019).

Além disso, é sabido que a aplicação da bandagem com tensão compressiva sobre o sistema cutâneo representa uma força física, capaz de promover interações mecânicas que desencadeiam efeitos bioquímicos, chamado de transdução. As integrinas são descritas como as principais estruturas que transmitem sinais da MEC devido a sua composição, com um domínio citoplasmático em contato com o citoesqueleto de actina, e um domínio extracelular capaz de se ligar às moléculas da MEC (Schwarz e Gardel, 2012). Os mediadores mais importantes da transdução do

ambiente biomecânico incluem interações integrina-matriz, por meio da sensibilização de receptores acoplados à proteína G, canais iônicos mecano responsivos e respostas de tensão do citoesqueleto (Duscher et al., 2014).

Uma vez que a força mecânica ativa estes sensores transmembrana, múltiplas vias de sinalização inter-relacionadas são desencadeadas, incluindo alvos dependentes de cálcio, sinalização de óxido nítrico, proteínas quinases associadas a mitógenos (MAPKs) e fosfoinositol-3-quinase (PI3K) (Wong et al., 2011). Por sua vez, a atividade PI3K/Akt influencia a proliferação celular, motilidade, crescimento, sobrevivência e apoptose. Após a sua ativação há aumento da motilidade dos fibroblastos, bem como a expressão de  $\alpha$ -SMA, fato que contribui para o processo regenerativo (Kuehlmann, 2020).

Uma característica considerável dos processos inflamatórios é o estresse oxidativo resultante da produção desregulada de espécies reativas de oxigênio (ERO), principalmente por fonte mitocondrial e pela ativação da NADPH oxidase. Quantidades excessivas de radicais livres e ERO causam efeitos deletérios nas membranas celulares, proteínas e ácidos nucleicos, com consequente necrose e amplificação da resposta inflamatória aguda. Além disso, as ERO produzidas levam à ativação dos fatores de transcrição NF $\kappa$ B, AP-1 e fator indutor de hipóxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), o que favorece a perpetuação do processo inflamatório (Chatterjee, 2018). A produção de ERO também está ligada à geração de NO, uma vez que as ERO podem atuar em associação com NO, resultando na produção de peroxinitrito (ONOO-) que causa dano endotelial, disfunção e produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de crescimento (Chatterjee, 2018).

Neste estudo, é possível observar que a intervenção com bandagem elástica mantém em níveis basais os marcadores de oxidantes e nitrito nas primeiras 24 horas após a indução, entretanto 72 horas após apresentou uma redução significativa deles quando comparado ao grupo LPS. Quanto ao dano oxidativo, apenas o conteúdo de sulfidril demonstrou perda da homeostase dos grupamentos tióis em ambos os prazos. Já no sistema antioxidante, apenas o grupo LPS com aplicação da bandagem elástica apresentou redução significativa na atividade da SOD 72 horas após a indução.

Alguns autores relatam os efeitos da mecanotransdução com mecanismos vinculados ao equilíbrio redox celular, que inclui modificações na dinâmica mitocondrial. Como as mitocôndrias estão ancoradas às estruturas celulares através

de componentes do citoesqueleto, devemos também considerar a possibilidade de que as forças geradas externamente possam ser diretamente transferidas para sensores mecânicos na superfície mitocondrial (Romani et al, 2022).

Um estudo realizado em células U2OS e COS7, demonstrou que as forças mecânicas aplicadas diretamente, como pressão externa utilizando um microscópio de força atômica ou indiretamente através da cultura de células em microssuperfícies irregulares, resultam na ativação de vias de fissão mitocondrial (Helle et al., 2017). Este mecanismo promove uma proteção mitocondrial contra tensões mecânicas adicionais, e desta forma, a fissão pode permitir que as mitocôndrias sobrevivam ao cisalhamento (células expostas a movimentação excessiva) e evitem a lesão de membrana (o que pode levar à liberação do citocromo-C e à morte celular por apoptose) (Helle et al., 2017).

Em seu estudo, Powers (2022) relata que a ativação destas vias de fissão mitocondrial é dependente da proteína 1 relacionada à dinamina (DRP1), que induz alterações na morfologia mitocondrial e ativação do fator de transcrição fator nuclear fator 2 relacionado ao eritróide 2 (NRF2), um regulador chave das respostas antioxidantes e citoprotetoras. Além disso, Helle et al. (2017) relatam que a MEC em ambiente mecânico flexível induz a dissociação de NRF2 de KEAP1; que por sua vez, também promove a degradação de DRP1 e constitui um mecanismo de feedback negativo, que retorna a homeostase mitocondrial e fornece efeitos citoprotetores (Sabouny et al., 2017).

Dado que a inflamação aguda persistente, com presença de células polimorfonucleares como neutrófilos e macrófagos fagocíticos, mediadores pró-inflamatórios e ambiente oxidativo, está associada à complicações pós operatórias, retardo no processo cicatricial, presença de dor, e principalmente, formação de fibrose; os efeitos observados neste estudo relatam a efetividade celular e molecular, de uma intervenção atualmente aplicável, demonstrando a consistência de materiais elásticos compressivos em contribuir para o controle do infiltrado inflamatório, expressão gênica e níveis proteicos de mediadores inflamatórios, e homeostase redox.

## 6 CONCLUSÃO

Apesar de amplamente utilizada no ambiente clínico, a bandagem elástica, comercialmente chamada de *KinesioTaping®*, apresenta resultados visíveis relatados em estudos de casos. Entretanto, este estudo é pioneiro ao descrever os efeitos anti-inflamatórios na sua natureza molecular, bioquímica e histológica.

Tomados em conjunto, é possível relatar que a bandagem elástica possui capacidade de modular o processo inflamatório através da redução na contagem de leucócitos e infiltrado de células inflamatórias no tecido subcutâneo. Simultaneamente, ocorre redução na expressão gênica de um dos principais fatores nucleares vinculados a inflamação, o Nf-kb. Além da redução na expressão genica de IL-1 $\beta$ , e dos níveis proteicos de IL-1  $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Desta forma, é possível relatar que a aplicação compressiva da bandagem elástica evitou a amplificação da resposta inflamatória, e atuou como estímulo mecânico no comportamento hemodinâmico local e na dinâmica celular dos macrófagos. Sugere-se que controlar o ambiente mecanobiológico das lesões através de terapias compressivas representa uma alternativa terapêutica não farmacológica, acessível e implementável na atenção à saúde.

Destacamos que construir embasamento teórico científico é de extrema relevância para fundamentar a prática baseada em evidências, e desta forma fornecer um trabalho ético a população.

Contudo, mais estudos são necessários acerca dos efeitos da bandagem elástica compressiva no comportamento dos macrófagos e vias de diferenciação celular.

## REFERÊNCIAS

Akbaş E, Atay AO, Yüksel I. The effects of additional kinesio taping over exercise in the treatment of patellofemoral pain syndrome. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2011;45(5):335–341

Aksenov MY, Markesbery WR. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2001;302(2-3):141-5.

Bannister JV, Calabrese L. Assays for superoxide dismutase. *Methods of biochemical analysis*. 1987;32:279-312.

Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, Keagy BA, Rich PB, Marston WA. Inflammatory cytokine levels in chronic venous insufficiency ulcer tissue before and after compression therapy. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):1013-20.

Bosman J, Piller N. Lymph taping and seroma formation post breast cancer. *J Lymphoedema*. 2010;5:12-21.

Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jul;16(7):407-20.

Chae SY, Lee M, Kim SW, Bae YH. Protection of insulin secreting cells from nitric oxide induced cellular damage by cross-linked hemoglobin. *Biomaterials*. 2004;25:843–850.

Chatterjee S. Endothelial Mechanotransduction, Redox Signaling and the Regulation of Vascular Inflammatory Pathways. *Front Physiol*. 2018;9:524.

Chen NX, Geist DJ, Genetos DC, Pavalko FM, Duncan RL. Fluid shear-induced NFkappaB translocation in osteoblasts is mediated by intracellular calcium release. *Bone*. 2003;33(3):399-410.

Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(4):1233-1261.

Cruz-Machado SS. Lipopolissacarídeo (LPS): ativador e regulador da transcrição gênica via fator de transcrição NFkB. *Revista Da Biologia*. 2018;4(1):40-43.

D'Andrea F, D'Andrea L, Manzi E. Venoplast Effect in the Management of the Post-operative Oedema in Plastic Surgery: Results of a Randomized and Controlled Clinical Trial. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42(3):877-885.

Dinareello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med.* 1993;328(2):106-13.

Duscher D, Maan ZN, Wong VW, Rennert RC, Januszyk M, Rodrigues M, Hu M, Whitmore AJ, Whittam AJ, Longaker MT, Gurtner GC. Mechanotransduction and fibrosis. *J Biomech.* 2014;47(9):1997-2005.

Duygu-Yildiz E, Bakar Y, Hizal M. The effect of complex decongestive physiotherapy applied with different compression pressures on skin and subcutaneous tissue thickness in individuals with breast cancer-related lymphedema: a double-blinded randomized comparison trial. *Support Care Cancer.* 2023;31(7):383.

Ergin G, Şahinoğlu E, Karadibak D, Yavuzşen T. Effectiveness of Kinesio Taping on Anastomotic Regions in Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema: A Randomized Controlled Pilot Study. *Lymphat Res Biol.* 2019;17(6):655-60.

Fabro EAN, Teodózio CGC, Costa RM, Macedo FO, Cardoso ACDDL, Jacob RBE, et al. Clinical Experience with Compression Taping to Treat Seroma After Breast Cancer Surgery: A Medical Device Clinical Study. *Adv Skin Wound Care.* 2022;35(7):1-6.

Fahy N, Menzel U, Alini M, Stoddart MJ. Shear and Dynamic Compression Modulates the Inflammatory Phenotype of Human Monocytes *in vitro*. *Front Immunol.* 2019;10:383.

Fox S, Leitch AE, Duffin R, Haslett C, Rossi AG. Neutrophil apoptosis: relevance to the innate immune response and inflammatory disease. *J Innate Immun. P.* 2010;216-27.

Ganguli A, Persson L, Palmer IR, Evans I, Yang L, Smallwood R, Black R, Qwarnstrom EE. Distinct NF-kappaB regulation by shear stress through Ras-dependent IkappaBalpha oscillations: real-time analysis of flow-mediated activation in live cells. *Circ Res.* 2005;96(6):626-34.

Gilberts R, McGinnis E, Ransom M, Pynn EV, Walker B, Brown S, Trehan P, Jayasekera P, Veitch D, Hussain W, Collins J, Abbott RA, Chen KS, Nixon J. Healing of Excisional Wounds on Lower Legs by Secondary Intention (HEALS) Cohort Study. Part 2: Feasibility Data from a Multicentre Prospective Observational Cohort Study to Inform a Future Randomized Controlled Trial. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(10):1839-1847.

Glezer I, Simard AR, Rivest S. Neuroprotective role of the innate immune system by microglia. *Neuroscience*. 2007 Jul 29;147(4):867-83.

Gomes OS, Rodrigues LA, Mega LFS, Mega GS, Fernandes LS, Bernich NR, et al. Cirurgia plástica no Brasil: uma análise epidemiológica. *Revista Eletrônica Acervo Científico*. 2021;24, e7375.

Grotto D, Santa Maria LD, Boeira S, Valentini J, Charão MF, Moro AM, Garcia SC. Rapid quantification of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography–visible detection. *J Pharm Biomed Anal*. 2007;43(2):619-624.

Gurtner GC, Dauskardt RH, Wong VW, Bhatt KA, Wu K, Vial IN, Padois K, Korman JM, Longaker MT. Improving cutaneous scar formation by controlling the mechanical environment: large animal and phase I studies. *Ann Surg*. 2011;254(2):217-25.

Helle SCJ, Feng Q, Aebersold MJ, Hirt L, Grüter RR, Vahid A, Sirianni A, Mostowy S, Snedeker JG, Šarić A, Idema T, Zambelli T, Kornmann B. Mechanical force induces mitochondrial fission. *eLife*. 2017;6:e30292.

Hissin PJ, Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem*. 1976;74(1):214-26.

Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2719.

Januszyk M, Wong VW, Bhatt KA, Vial IN, Paterno J, Longaker MT, Gurtner GC. Mechanical offloading of incisional wounds is associated with transcriptional downregulation of inflammatory pathways in a large animal model. *Organogenesis*. 2014;10(2):186-93.

Jokuszies A, Neubert N, Herold C, Vogt PM. Early start of the dangling procedure in lower extremity free flap reconstruction does not affect the clinical outcome. *J Reconstr Microsurg* 2013;29(01):27-32.

Kawai T, Akira S. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1143:1-20.

Knies Y, Bernd A, Kaufmann R, Bereiter-Hahn J, Kippenberger S. Mechanical stretch induces clustering of beta1-integrins and facilitates adhesion. *Exp. Dermatol.* 2006;15:347–55.

Kuehlmann B, Bonham CA, Zucal I, Prantl L, Gurtner GC. Mechanotransduction in Wound Healing and Fibrosis. *J Clin Med.* 2020;9(5):1423

LeBel CP, Ischiropoulos H, Bondy H. Evaluation of the probe 2'-7'-Dichlorofluorescein as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress. *Chem Res Toxicol* 1992;5:227-31.

Lee A, Higginbotham G, Davies P, Young A. Research priority setting in plastic and reconstructive surgery: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023;76:148-159.

Levine RL, Garland D, Oliver CN. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Meth. Enzymol.* 1990;186:464-78.

Liew PX, Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1223-1248.

Lima KM, Vago JP, Caux TR, et al. The resolution of acute inflammation induced by cyclic AMP is dependent on annexin A1. *J Biol Chem.* 2017;292(33):13758-73.

Liu Z-J, Velazquez OC. Angiogenesis in wound healing [Internet]. In: *Encyclopedia of the Eye.* Elsevier. 2010:99–105.

Loh CYY, Wang AYL, Tiong VTY, Athanassopoulos T, Loh M, Lim P, Kao HK. Animal models in plastic and reconstructive surgery simulation-a review. *J Surg Res.* 2018;221:232-245.

Lowry OH, Rosebough NG, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of biological chemistry.* 1951;193:265-275.

Mack M. Inflammation and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68-69:106-121

Meli VS, Atcha H, Veerasubramanian PK, Nagalla RR, Luu TU, Chen EY, Guerrero-Juarez CF, Yamaga K, Pandori W, Hsieh JY, Downing TL, Fruman DA, Lodoen MB, Plikus MV, Wang W, Liu WF. YAP-mediated mechanotransduction tunes the macrophage inflammatory response. *Sci Adv.* 2020;6(49):eabb8471.

Mellor RH, Bush NL, Stanton AW, Bamber JC, Levick JR, Mortimer PS. Dual-frequency ultrasound examination of skin and subcutis thickness in breast cancer-related lymphedema. *Breast J.* 2004;10:496-503.

Mirza RE, Fang MM, Ennis WJ, Koh TJ. Blocking interleukin-1 $\beta$  induces a healing-associated wound macrophage phenotype and improves healing in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013;62(7):2579-87.

Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF $\kappa$ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2016;8(3):227-41.

Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:240-273.

Montero EC, Serra Perrucho N, de la Cueva Dobao P. Theory and Practice of Compression Therapy for Treating and Preventing Venous Ulcers. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(10):829-834.

Munadziroh E, Askandar MG, Yuliati A, Surboyo MDC, Wan Harun WHA. The effect of secretory leukocyte protease inhibitor amnion membrane on incisional wound healing. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2022;12(3):358-362.

Nathan B, Singh S. Postoperative compression after breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2001;25(4):290-1.

O'Neil. The Interleukin-1 Receptor/Toll-like Receptor Superfamily: Signal Transduction During Inflammation and Host Defense. *Sci STKE.* 2000;44.

Ogawa R, M.D. Reply. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(3):1131-32.

Powers JA, Chio IIC. Softening redox homeostasis in cancer cells. *Nat Cell Biol.* 2022;24(2):133-134.

Previtera ML, Sengupta A. Substrate stiffness regulates proinflammatory mediator production through TLR4 activity in macrophages. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145813.

Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner MH, Mosti G, Lattimer CR, et al. Risks and contraindications of medical compression treatment—a critical reappraisal. An International Consensus Statement. *Phlebology*. 2020;35(7):447-60.

Reichelt J. Mechanotransduction of keratinocytes in culture and in the epidermis. *Eur J Cell Biol*. 2007;86(11):807-816.

Romani P, Nirchio N, Arboit M, Barbieri V, Tosi A, Michielin F, Shibuya S, Benoist T, Wu D, Hindmarch CCT, Giomo M, Urciuolo A, Giamogante F, Roveri A, Chakravarty P, Montagner M, Cali T, Elvassore N, Archer SL, De Coppi P, Rosato A, Martello G, Dupont S. Mitochondrial fission links ECM mechanotransduction to metabolic redox homeostasis and metastatic chemotherapy resistance. *Nat Cell Biol*. 2022;24(2):168-180.

Sabouny R, Fraunberger E, Geoffrion M, Ng AC, Baird SD, Screatton RA, Milne R, McBride HM, Shutt TE. The Keap1-Nrf2 Stress Response Pathway Promotes Mitochondrial Hyperfusion Through Degradation of the Mitochondrial Fission Protein Drp1. *Antioxid Redox Signal*. 2017;27(18):1447-1459.

Schwarz US, Gardel ML. United we stand: integrating the actin cytoskeleton and cell-matrix adhesions in cellular mechanotransduction. *J Cell Sci*. 2012;125(13):3051–3060.

Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica (SBCP). Censo 2018: análise comparativa das pesquisas 2014, 2016 e 2018 [Internet]. 2019 [acesso em 05 de abril de 2021]. Disponível em: [http://www2.cirurgioplastica.org.br/wp-content/uploads/2019/08/Apresentac%CC%A7a%CC%83o-Censo-2018\\_V3.pdf](http://www2.cirurgioplastica.org.br/wp-content/uploads/2019/08/Apresentac%CC%A7a%CC%83o-Censo-2018_V3.pdf)

Sociedade Internacional de Cirurgia Plástica Estética. (ISAPS). Pesquisa global mais recente da ISAPS informa aumento contínuo de cirurgias estéticas em todo o mundo [Comunicado de imprensa]. 2020. Recuperado de <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2020/12/ISAPS-Global-Survey-2019-Press-Release-Portuguese.pdf>

Sousa LP, Lopes F, Silva DM, Tavares LP, Vieira AT, Rezende BM. PDE4 inhibition drives resolution of neutrophilic inflammation by inducing apoptosis in a PKA-PI3K/Akt-dependent and NF- $\kappa$ B-independent manner. *J. Leukoc. Biol*.

2010;87(5):895-904.

Suh HP, Jeong HH, Hong JPJ. Is Early Compression Therapy after Perforator Flap Safe and Reliable? *J Reconstr Microsurg*. 2019 Jun;35(5):354-361.

Tamaki K, Okochi H, Fujimoto M, Komine M, Yano S. Mechanical stretching in vitro regulates signal transduction pathways and cellular proliferation in human epidermal keratinocytes. *J Invest. Dermatol*. 2004;122:783–90.

Tulchinsky E. Fos family members: regulation, structure and role in oncogenic transformation. *Histol Histopathol*. 2000;15(3):921-8.

Vago JP, Tavares LP, Garcia CC, Lima KM, Perucci LO, Vieira ÉL, et al. The role and effects of glucocorticoid-induced leucine zipper in the context of inflammation resolution. *J Immunol*. 2015;194(10):4940-50.

Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms [Internet]. *J Int Med Res*. 2009;37(5):1528–42.

Wang JH, Thampatty BP. Mechanobiology of adult and stem cells. *Int. Rev. Cell Mol. Biol*. 2008;271:301-46.

Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) Processing Pathway. *Immunology*. 2010;105(3).

Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 2020;10:200223.

Wisdom R, Johnson RS, Moore C. c-Jun regulates cell cycle progression and apoptosis by distinct mechanisms. *EMBO J*. 1999;18(1):188-97.

Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):92-8.

Wong VW, Longaker MT, Gurtner GC. Soft tissue mechanotransduction in wound healing and fibrosis. *Semin Cell Dev Biol*. 2012;23(9):981-6.

Wong VW, Sorkin M, Glotzbach JP, Longaker MT, Gurtner GC. Surgical approaches to create murine models of human wound healing. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:969618.

Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214(2):199-210.

Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 2016;44(3):450-462.

Zhang WJ, Chen SJ, Zhou SC, Wu SZ, Wang H. Inflammasomes and Fibrosis. *Front Immunol.* 2021;11;12:643149.

Zhang WY, Hallock GG. Guillies and Dunedin: The birthplace of modern plastic surgery. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2020;76(3):1012-17.