

Alterações teciduais decorrente ao uso de anestésico local com vasoconstrictor na cauda de ratos Wistar

Histological changes induced by local anesthetic with vasoconstrictor in the tails of Wistar rats

Cambios tisulares resultantes del uso de anestésico local con vasoconstrictor en la cola de ratas Wistar

Recebido: 31/03/2025 | Revisado: 09/04/2025 | Aceitado: 10/04/2025 | Publicado: 12/04/2025

Pedro Henrique Dornelas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9408-7930>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: pedrodornelas@unipam.edu.br

João Victor Dornelas

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8045-7226>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: joaodornelas@unipam.edu.br

Guilherme Nascimento Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4703-7332>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: gncunha@unipam.edu.br

Dulcídio de Barros Moreira Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2813-8987>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: dulcidiojr@unipam.edu.br

Ronaldo Pereira Caixeta

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9380-3835>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: ronaldo@unipam.edu.br

Bruno Silva Martins

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4741-3935>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: brunomartins@unipam.edu.br

Resumo

O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos deletérios do uso de anestésico local associado a vasoconstrictores (Lidocaína + epinefrina 1:200000) na cauda de ratos Wistar. Foram utilizados 20 ratos, machos, hígidos com peso aproximado de 250g. Estes animais foram divididos em quatro grupos contendo cinco ratos cada. A cauda dos animais, dos grupos G1, G2 e G3 foi anestesiada por via subcutânea com lidocaína na dose de 2mg/kg, 4mg/kg, 7mg/kg, respectivamente, sendo todos associados a epinefrina 1:200.000. Foram coletados dados subjetivos (aspecto, cor, edema) e objetivos (diâmetro da cauda), posteriormente foi realizada a análise histopatológica do tecido inoculado com o fármaco em busca de sinais de necrose. Após a análise dos dados coletados, não foram constatados sinais significativos de necrose, por conseguinte foi possível inferir que o uso da lidocaína associada a epinefrina (1:200000) em porções corpóreas cuja vascularização seja de pequeno calibre, a exemplo da cauda dos ratos Wistar, seria segura.

Palavras-chave: Lidocaína; Epinefrina; Extremidades; Roedores.

Abstract

The present study aimed to evaluate the deleterious effects of the use of local anesthetic associated with vasoconstrictors (Lidocaine + epinephrine 1:200000) in the extremities, for which it was administered to the middle portion of the tail of Wistar rats. Twenty healthy male rats weighing approximately 250g were used. These animals were divided into four groups containing five rats each. The tail of animals from groups G1, G2 and G3 was anesthetized subcutaneously with lidocaine at a dose of 2mg/kg, 4mg/kg, 7mg/kg, respectively, all associated with epinephrine 1:200.000. Subjective (appearance, color, edema) and objective (tail diameter) data were collected. Subsequently, histopathological analysis of the tissue inoculated with the drug was performed in search of signs of necrosis. After analyzing the data collected, there were no significant signs of necrosis, so it was possible to infer that the use of lidocaine associated with epinephrine (1:200000) in body parts whose vascularization is of small caliber, such as the tail of Wistar rats, would be safe.

Keywords: Lidocaine; Epinephrine; Extremities; Rodents.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos deletéreos del uso de anestésico local asociado a vasoconstrictores (Lidocaína + epinefrina 1:200000) en la cola de ratas Wistar. Se utilizaron 20 ratas, machos, sanos, con un peso aproximado de 250 g. Estos animales fueron divididos en cuatro grupos de cinco ratas cada uno. La cola de los animales de los grupos G1, G2 y G3 fue anestesiada por vía subcutánea con lidocaína en dosis de 2 mg/kg, 4 mg/kg y 7 mg/kg, respectivamente, siendo todas asociadas con epinefrina 1:200000. Se recolectaron datos subjetivos (aspecto, color, edema) y objetivos (diámetro de la cola), y posteriormente se realizó el análisis histopatológico del tejido inoculado con el fármaco en busca de signos de necrosis. Tras el análisis de los datos recolectados, no se observaron signos significativos de necrosis, por lo tanto, fue posible inferir que el uso de lidocaína asociada con epinefrina (1:200000) en porciones corporales con vascularización de pequeño calibre, como la cola de las ratas Wistar, sería seguro.

Palabras clave: Lidocaína; Epinefrina; Extremidades; Roedores.

1. Introdução

Várias atividades cotidianas podem potencialmente expor as extremidades corpóreas a serem lesionadas, seja por estresse repetitivo ou por lesões traumáticas. Segundo Lopes et al. (2022), as lesões traumáticas em extremidades corporais afetam os componentes ósseos, vasculares, pele e tendões como fratura dos metacarpianos e de falanges, e as amputações traumáticas acontecem com frequência relativamente significativa.

Outra área corpórea bastante acometida conforme Oliveira (2020) é a fratura nasal, uma das mais incidentes lesões faciais que possui como forma de tratamento a redução fechada. Tal método possui eficácia ampliada quando realizada sob anestesia local, em termos estéticos e funcionais.

Por fim, segundo Paiva (2020) destaca-se a postectomia, uma das mais antigas e frequentemente cirurgias realizadas no mundo. Sua alta prevalência deve-se a questões culturais, religiosas, estéticas e por presença de problemas penianos que possam ser causados pela presença ou alterações do prepúcio masculino.

Assim, para realização do reparo destas lesões é imperativo o uso de anestesia, garantindo a segurança e bem-estar ao paciente ao abolir o estímulo doloroso. Nesse sentido, desenvolveram diversas técnicas anestésicas para extremidades corpóreas como emprego de sedativos (anestesia geral) bem como a utilização local de substâncias (anestesia local). Para ganho de eficácia na anestesia local, a associação com fármacos vasoconstrictores confere melhora da hemostasia, aumento do tempo de efeito e redução de toxicidade (Mendes, 2019)

De acordo com Dambrós (2021), há uma grande variedade de substâncias com estas ações, sendo as mais comuns a felipressina, adrenalina e noradrenalina. Essas, por sua vez, possuem apresentação idêntica aos mediadores do sistema nervoso simpático.

No entanto, conforme diversos autores de livros textos sobre anestesia, como Gomes. (2020), Silva Pinto (2021) e Hong (2021) reforçam o cuidado quanto ao uso de anestésicos locais associados a vasoconstrictores em extremidades, pois apontam a possibilidade de isquemia e necrose causada secundariamente a vasoconstricção em vasos terminais.

Entretanto, segundo estudo realizado por Neto; Andrade; Las Casas (2017), no qual avaliaram a toxicidade, capacidade de necrose e as vantagens da administração de epinefrina em cirurgias *wide-awake* em pacientes, constatou que o uso da anestesia local com a substância vaso constritora epinefrina, resultou não somente em segurança, mas também em controle intraoperatório da movimentação do membro operado e avaliação da função nos procedimentos de reparo ou transferência de tendão, sem efeitos deletérios aparentes.

Neste contexto, nota-se ainda a necessidade de novos estudos que avaliem os reais efeitos deletérios dos anestésicos locais com vasoconstrictores em extremidades corporais de pacientes que necessitem de procedimentos invasivos. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos deletérios do uso de anestésico local associado a vasoconstrictores em extremidade da cauda de ratos Wistar.

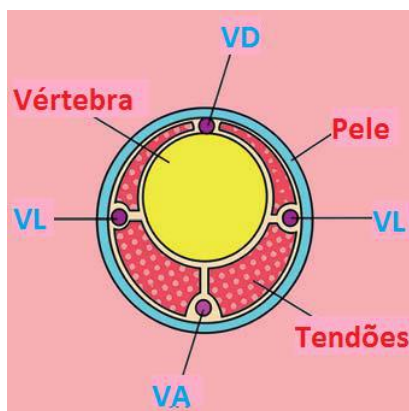
2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa laboratorial, de natureza qualitativa na avaliação de micrografias e quantitativa nos valores de variáveis utilizadas (Pereira et al., 2018) com emprego de estatística descritiva com uso de médias, erro-padrão, limite inferior e, limite superior (Shitsuka et al., 2014) e, critérios estatísticos (Vieira, 2021). O presente estudo foi realizado utilizando-se ratos Wistar provenientes do Biotério do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, Patos de Minas, MG. Este possui sistema de dois corredores (limpo e sujo) entre as salas de experimentação com fluxo de pessoas e insumos definido e são protegidas com barreiras sanitárias (autoclave de barreira, sistema de filtração de ar, diferencial de pressão, air-lock etc.). A temperatura ambiente é controlada à 22°C. Possui um sistema de insuflação, exaustão e filtração do ar das salas, impedindo a dispersão da amônia no ambiente, realizando 15 a 20 trocas de ar/h e o ciclo de luz é definido 12 horas de claro e 12 horas de escuro. Os animais foram acondicionados em mini isoladores, contendo cinco ratos em cada, acoplados a uma rack ventilada. A alimentação e água foram fornecidas *ad libidum*. A cama foi de maravalha de pinus. Todo o sistema é ligado a um gerador, que garante a manutenção em caso de falta de energia elétrica. O projeto foi executado após a aprovação do CEUA, sob protocolo de nº145/19.

Foram utilizados 20 ratos, machos, hígidos com peso aproximado de 250g. Estes animais foram divididos em quatro grupos contendo cinco ratos cada. A cauda dos animais, dos grupos G1, G2 e G3 foi anestesiada por via subcutânea com lidocaína na dose de 2mg/kg, 4mg/kg, 7mg/kg, respectivamente, sendo todos associados a epinefrina 1:200.000. Doses correspondentes respectivamente a dose mínima, padrão e máxima administrada em ratos (CU Denver Veterinary Formulary, 2020; Myong-Hwan et al., 2018). O Grupo controle foi administrado solução fisiológica de NaCl a 0,9% no volume correspondente ao do G3.

Os animais foram contidos com uso de contensor de acrílico para ratos (Bonther, Brasil, Ribeirão Preto) em decúbito ventral seguida da antisepsia da cauda com uso de álcool à 70%. Após, foi realizado a administração da lidocaína a 1% associado à epinefrina, por via subcutânea, com uso de seringa hipodérmica de 1mL acoplada a agulha 25x12. Os animais de G1, G2 e G3 receberam concentrações diferentes de lidocaína conforme descrito anteriormente. Os fármacos foram administrados no terço médio da cauda em três locais diferentes, formando os botões anestésicos de maneira intercalada com as veias da cauda, ao redor da mesma, como demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Anatomia da cauda do rato em plano transversal.



Fonte: Jones (2012).

Os animais foram avaliados após 3 h, 6 h e 12 horas da aplicação do anestésico. Foi avaliada a presença ou ausência de área de necrose caracterizada por textura firme e aspecto seco, edema local e alteração na cor frequentemente formando

áreas opacas ou de hiperemia. Foi também determinado o diâmetro das áreas anestesiadas com uso de paquímetro digital modelo Mtx 150mm (TOOLSWORLD, China).

Findado as 12 horas, todos os animais de cada grupo foram eutanasiados com dose letal, três vezes a dose para terapêutica para anestesia, sendo utilizados cloridrato de cetamina (240 mg/kg) associada a cloridrato de xilazina (45 mg/kg) e midazolam (6 mg/kg) por via intraperitoneal.

Ato contínuo, foi realizada incisão circular de aproximadamente 2cm de largura da região da cauda em que foi administrado o anestésico local, utilizando-se bisturi nº3. A amostra foi armazenada em frasco devidamente identificado e fixada em solução de formaldeído a 10% tamponada. Os fragmentos de biopsias foram encaminhados ao Laboratório de Histopatologia do Centro Clínico Veterinário (CCV).

No Laboratório de Histopatologia do CCV as amostras foram fixadas, desidratadas e emblocadas em parafina. Em seguida, foram realizados os cortes histológicos com 5µm de espessura e fixados dois cortes por amostra em cada lâmina para leitura dupla. Após, as lâminas foram coradas com Hematoxilina Eosina (HE) para avaliar globalmente os cortes de tecido. Findado os processos de coloração e secagem, as lâminas foram analisadas em microscopia de luz em objetiva de 40 e 100X, observando-se: presença de células inflamatórias, eosinofilia intensa, cariólise, picnose e cariorrexe.

Os dados não paramétricos obtidos tais como presença de edema, alteração de coloração, textura e aspecto da pele foram submetidos a análise estatística descritiva. Os valores obtidos com uso do paquímetro digital (paramétricos) foram analisados estatisticamente através do teste de análise de variância (Anova) com nível de significância de 5%.

3. Resultados e Discussão

No que se refere a análise quantitativa obtida através da aferição do diâmetro da cauda, observou-se que ao comparar entre si os espécimes inoculados com o anestésico local com vasoconstrictor, estes apresentaram uma curva de aumento do diâmetro da cauda com desvio padrão semelhante, porém sem diferença estatística entre si ($p > 0,05$), tendo o pico de edema entre as análises realizadas entre três e seis horas após a sua aplicação. Em todos os animais dos grupos G1, G2 e G3 (Figura 2).

No entanto, ao comparar o diâmetro da cauda entre os Grupos Teste e Controle pôde-se notar uma discrepância das medidas entre estes grupos ($p < 0,05$), com o GC apresentando um diâmetro inferior ao GT em todos os tempos, conforme Figura 2.

Importante salientar que apesar do grupo controle também apresentar um pico de edema nos tempos 3 e 6h, notou-se maior variação no diâmetro de cauda dos ratos entre os tempos T0 e T3 e T6 e T12 (Figura 2).

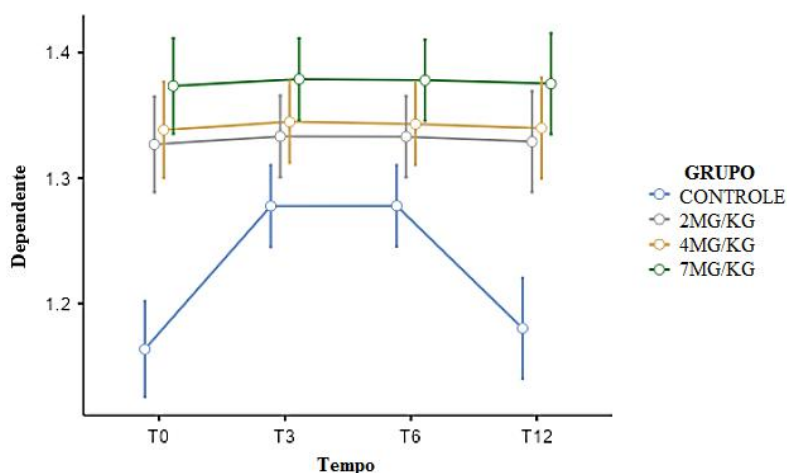
Esta maior discrepância observada nestes tempos, conforme a Tabela 1, pode ser decorrente de dois fatores: o volume administrado no GC ter sido igual aos dos GT e os animais do GC possuírem, apesar de homogêneos, menor tamanho e peso em comparação ao GT. Associada a estes fatos tem-se então uma resposta inflamatória momentânea mais intensa no GC ocasionado pelo maior trauma durante a aplicação.

Deve-se considerar ainda que conforme Souza; Ueda (2014), a vasoconstrição ocasiona atenuação momentânea na fase inflamatória do processo de reparo tecidual. A redução da permeabilidade vascular reduz o depósito de substâncias pró inflamatórias e o extravasamento de líquido para o meio extra vascular.

Assim, apesar das diferenças dos diâmetros (edema) entre os grupos controle e testes, pôde-se perceber que o uso de anestésico local associado ao vasoconstrictor ou de solução fisiológica ao término das 12 horas, não gerou edema tecidual significativo e permanente à cauda dos animais.

Referente a avaliação histopatológica da cauda dos animais dos Grupos Controle e Teste, nos diferentes tempos, pôde-se observar que os tecidos se encontravam preservados, sem qualquer uma das alterações condizentes a necrose tissular. Estes achados podem ser observados na Figura 3.

Figura 2 - Distribuição do diâmetro da cauda de ratos Wistar submetidos a administração subcutânea de lidocaína 1% com epinefrina 1:100.000 na dose de 2 mg/kg (G1), 4 mg/kg (G2), 7 mg/kg (G3) e de solução fisiológica à 0,9% (GC) em relação ao tempo 0, tempo 3 (3 horas), tempo 6 (6 horas) e tempo 12 (12 horas).



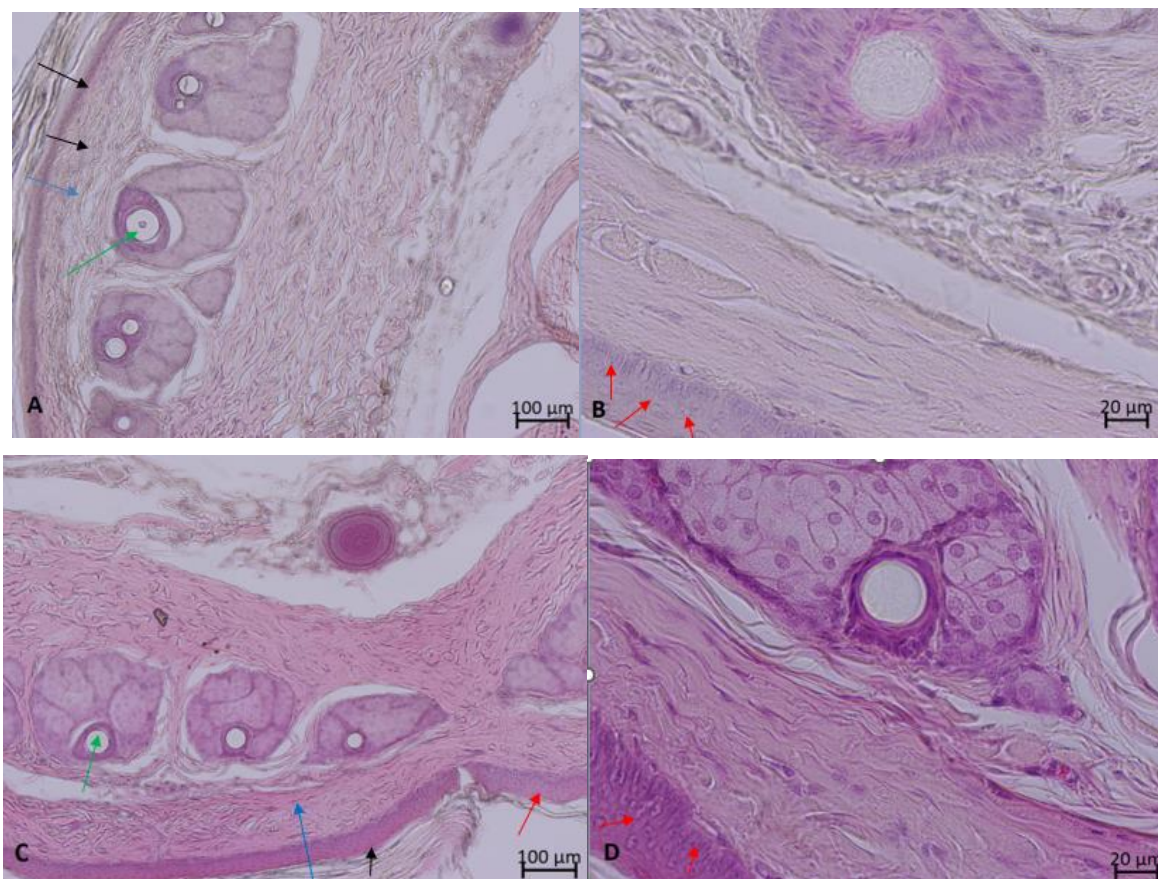
Fonte: Dados dos Autores.

Tabela 1 - Média, erro padrão, limite inferior e limite superior do diâmetro da cauda de ratos Wistar submetidos a administração subcutânea de lidocaína 1% com epinefrina 1:200.000 na dose de 2 mg/kg (G1), 4 mg/kg (G2), 7 mg/kg (G3) e solução fisiológica à 0,9% (GC) em relação ao tempo 0, tempo 3 (3 horas), tempo 6 (6 horas) e tempo 12 (12 horas).

Grupo	Diâmetro da cauda				
	Tempo	Média	Erro-Padrão	Lim. Inferior	Lim. Superior
Controle	T0	1.16	0.0180	1.13	1.20
	T3	1.28	0.0154	1.24	1.31
	T6	1.28	0.0153	1.25	1.31
	T12	1.18	0.0190	1.14	1.22
2mg/Kg	T0	1.33	0.0180	1.29	1.37
	T3	1.33	0.0154	1.30	1.37
	T6	1.33	0.0153	1.30	1.37
	T12	1.33	0.0190	1.29	1.37
4mg/Kg	T0	1.34	0.0180	1.30	1.38
	T3	1.34	0.0154	1.31	1.38
	T6	1.34	0.0153	1.31	1.38
	T12	1.34	0.0190	1.30	1.38
7mg/Kg	T0	1.37	0.0180	1.34	1.41
	T3	1.38	0.0154	1.35	1.41
	T6	1.38	0.0153	1.35	1.41
	T12	1.38	0.0190	1.33	1.42

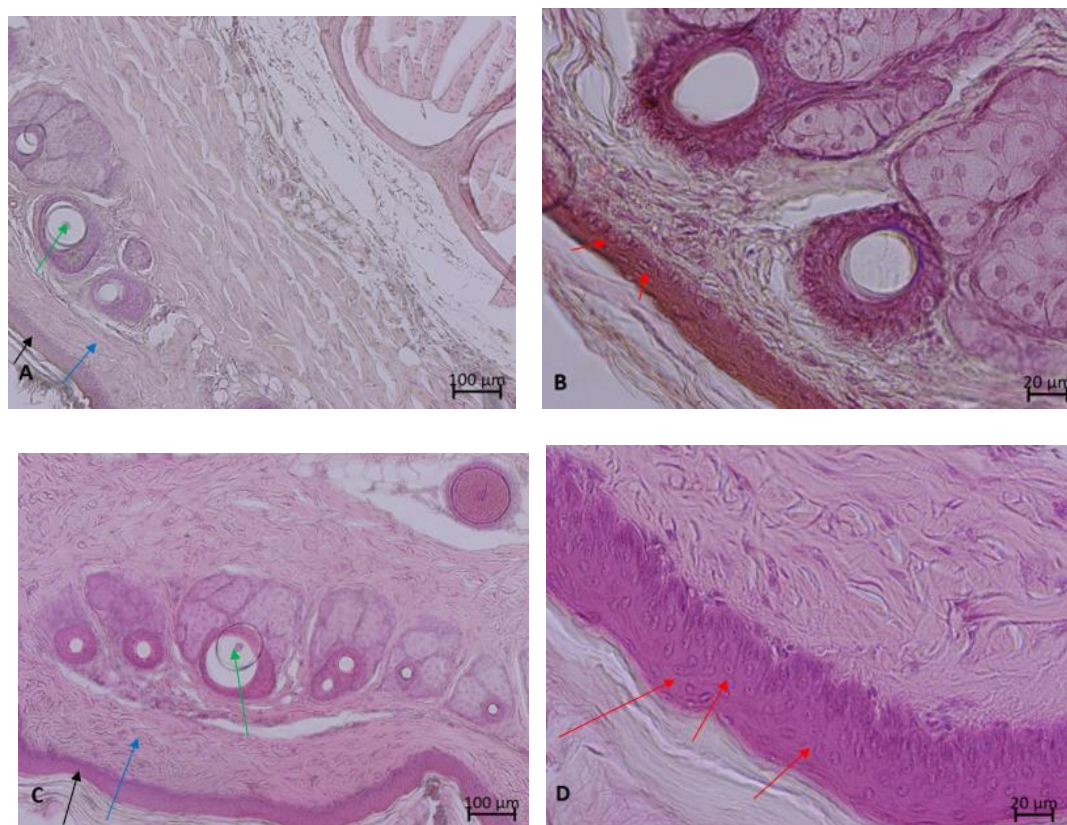
Fonte: Dados dos Autores.

Figura 3 - Fotomicrografia dos tecidos da cauda de ratos Wistar obtidos após T12 conforme a administração de A e B) solução fisiológica 0,9%, no aumento na objetiva de 10X e 40X em microscópio de luz, respectivamente. C e D) Lidocaína + epinefrina 2mk/Kg, no aumento na objetiva de 10X e 40X em microscópio de luz, respectivamente. Coloração Hematoxilina-eosina, Nota-se em todas as imagens pode-se observar tecido integro com preservação da arquitetura celular e ausência de sinais de necrose destacando-se epitélio (seta preta), tecido muscular (seta azul), artéria (seta verde) e núcleo celular integro (seta vermelha).



Fonte: Arquivo dos Autores.

Figura 4 - Fotomicrografia da cauda de ratos Wistar obtidos após 12 da administração de Lidocaína + epinefrina na dose de: A e B) 4mk/Kg, aumento de 10X e 40X, respectivamente. C e D) 7mk/Kg, aumento de 10X e 40X, respectivamente. Leitura em microscópio de luz Coloração H.E. Nota-se em todas as imagens tecido integro com preservação da arquitetura celular e ausência de sinais de necrose destacando-se epitélio (seta preta), tecido muscular (seta azul), artéria (seta verde) e núcleo celular integro (seta vermelha).



Fonte: Arquivo dos Autores.

Durante a realização do trabalho analisou-se de forma qualitativa a região onde foram aplicados os fármacos ou solução fisiológica, especificamente as alterações relacionadas a edema, alterações de cor, aspecto e consistência do tecido. No entanto, não foram evidenciadas durante a análise da cauda dos animais, alterações de cor, aspecto e consistência perceptíveis. Porém, foi possível observar edema, em sua maioria discreto a moderado, que tinha como pico de apresentação três horas após a aplicação e sua resolução deu-se dentro das nove horas posteriormente analisadas. Vale ressaltar a presença de edema acentuado no grupo controle.

Tais parâmetros foram escolhidos por serem também descritos em relatos de casos nos quais apontam necrose tecidual de extremidades, com possível causa de uso de vasoconstritores.

A exemplo disso, Ruiter et al. (2014) relataram o evento adverso ocasionado em uma paciente de 16 anos, devido ao uso de lidocaína com epinefrina para retirada de lesão cutânea em dedo da mão. Ela evoluiu com sintomas clínicos dentro das primeiras oito horas após o procedimento, sendo a dor local intensa o principal sintoma relatado inicialmente.

Outro relato foi descrito por Zhang et al. (2016) sobre a necrose ocorrida após intervenção cirúrgica com anestesia local associada a vasoconstricção para liberação de dedos em gatilho. A paciente, de 63 anos, apresentou alterações isquêmicas importantes evoluindo para gangrena nos dias seguintes, após a análise do quadro da paciente, a mesma possuía histórico

de tabagismo crônico com alta carga tabágica, o que possivelmente, através da vasculopatia periférica, a predispõe ao evento adverso.

A exemplo disso, o relato descrito por Hong, Moonstasri, Ratliff, (2021) de uma paciente dislipidêmica que após bloqueio anestésico com epinefrina em face volar de uma das falanges proximais de sua mão, evidenciou-se no decorrer do dia da aplicação a presença de hiperemia, bolhas de conteúdo serosanguinolento, evolui com perda de tecido epitelial dentro das primeiras 24h e posteriormente, com o passar de semanas, hipotermia e perda da funcionalidade do membro.

Interessante destacar que não foi observado alterações similares as supracitadas em nenhum dos grupos de animais do presente estudo, indiferente ao momento da avaliação, o que reforça clinicamente a ausência, ao menos macroscópica, de necrose tecidual.

Franco (2015) também descreve necrose tecidual como resultante de processo isquêmico, o qual provém, neste caso, da possível vasoconstrição associada à diminuição do fluxo sanguíneo local, causada pela ação do vasoconstritor em extremidade, pode ser de dois tipos. No primeiro tem-se a necrose por coagulação ou infarto tecidual, a arquitetura básica dos tecidos mortos é preservada, por isso pode ou não haver alterações macroscópicas, por vezes as alterações são apenas microscópicas, a depender do tipo de tecido atingido. Quando há mudança visual no aspecto do tecido, esta cursa com: textura firme e seca (podendo ser lisa ou áspera), edema local e alteração na cor, frequentemente formando áreas opacas ou de hiperemia. A necrose gangrenosa, segunda forma de apresentação, acontece quando a processo necrótico envolve várias camadas de tecido, o local acometido torna-se escuro, por vezes preto, apergaminhado, desidratado e com aspecto duro e áspero (Franco, 2015).

Resultados divergentes do presente estudos foram realizados por Yagiela et al. (1981), que avaliaram os efeitos dos anestésicos locais com epinefrina em ratos Sprague-Dawley. Nesse estudo inocularam nos animais, em região de esternocleidomastoideo, 0,5mL do fármaco na concentração de 1:100.000. Foram realizadas então análises histológicas nos tempos 0, 8, 24 e 48 horas e observaram que após as primeiras 8 horas da aplicação dos fármacos foram evidenciadas somente alterações inflamatórias locais, sendo estas ocasionadas pelo efeito traumático da agulha. Porém, a partir dos tempos seguintes, evidenciaram que praticamente toda a massa muscular local estava em processo necrótico, exibindo degeneração hialina e picnólise. O interstício estava repleto de depósito de fibrina, células vermelhas e principalmente edema. Em relação a presença de células de defesa, foi constatado infiltrado leucocitário importante, com predomínio de presença de macrófagos, que apresentaram seu pico de ação na análise das 24h.

No entanto, resultados semelhantes ao do presente estudo foram observados por Millar, Henderson, Waddell (2021), em que analisaram dados de cirurgias eletivas de lesões cutâneas faciais realizadas após bloqueio anestésico com solução de lidocaína a 2% associada a adrenalina (1:200.000), procedentes do departamento de otorrinolaringologia do Great Western Hospital, em Swindon entre 2005 e 2015. Foram analisados 1.409 casos, sem a evidência de nenhuma complicação isquêmica e as preparações de lidocaína contendo adrenalina foram consideradas como seguras pelos autores, para uso no nariz e na orelha.

Outros resultados similares também foram descritos por Schnabl et al. (2021), que após realizar uma revisão bibliográfica dos inquéritos das principais instituições alemãs detentoras dos dados de complicações associadas a procedimentos e uso de medicamentos, os autores não observaram evidências que apontassem uma relação causal entre o uso de epinefrina e necrose do dedo ou pênis.

4. Conclusão

O uso da lidocaína 1% associada a epinefrina (1:200000) em cauda dos ratos Wistar, região corpórea com vascularização terminal de pequeno calibre, mostrou-se um fármaco seguro, pois não constatou a presença de lesões micro e

macroscópicas sugestivas de necrose tecidual. Para a reafirmação de tal fato são necessários mais estudos em porções corpóreas terminais humanos.

Referências

- Dambrós, L. G. S. (2021). *Anestesia local em odontologia: uma revisão de literatura*.
- Franco, M. (Ed.), et al. (2015). *Patologia: Processos gerais* (6ª ed.). Atheneu.
- Gomes, P. P., Pedrosa, M. M., & De Pinho, L. C. F. (2020). A importância do conhecimento teórico e prático na anestesia local em pacientes hipertensos: Revisão de literatura. *Revista Cathedral*, 2(2), 1–1.
- Hong, I. S., Moontasri, N. J., & Ratliff, D. F. (2021). Epinephrine-containing digital nerve block: A case of digital tip necrosis leading to amputation in a patient with no known vascular, rheumatologic, or smoking history. *Journal of Hand Surgery Global Online*, 3(4), 215–217. <https://doi.org/10.1016/j.jhsg.2021.02.002>
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2017). *Histologia básica: Texto e atlas* (13ª ed.). Grupo GEN.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2018). *Robbins & Cotran patologia: Bases patológicas das doenças* (9ª ed.). Elsevier Saunders.
- Lopes, T. V., et al. (2022). Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com fraturas em ossos da mão, atendidos em hospital de referência da Amazônia Ocidental. *Research, Society and Development*, 11(4).
- Mendes, M. C. (2019). O impacto dos vasoconstritores na eficácia anestésica, das anestésias de rotina clínica odontológica: Revisão de literatura. *e-RAC*, 9(1).
- Millar, E., Henderson, A., & Waddell, A. (2021). Is it safe to inject local anaesthetic with adrenaline into the pinna and external nose? *Emergency Nurse*, 29(3). <https://doi.org/10.7748/en.2021.e2062>
- Myong-Hwan, K., et al. (2018). Comparative evaluation of the efficacy, safety, and hemostatic effect of 2% lidocaine with various concentrations of epinephrine. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 18(3), 143–149. <https://doi.org/10.17245/jdpm.2018.18.3.143>
- Neto, P. J. P., Moreira, L. A., & Las Casas, P. P. (2017). É seguro o uso de anestésico local com adrenalina na cirurgia da mão? Técnica WALANT. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 52(4), 383–389. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2016.09.009>
- Oliveira, A. C. J., et al. (2020). Tratamento incorreto de fraturas nasais isoladas em adultos: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 10(1).
- Paiva, A. P., et al. (2020). *Revisão da literatura sobre a fimose e as indicações de postectomia em crianças*.
- Ruiter, T., et al. (2014). Finger amputation after injection with lidocaine and epinephrine. *Eplasty*, 14.
- Silva Pinto, P. A., & Rausch, F. Z. (2021). Complicações em anestesia local: Quais são? E qual a perspectiva para o futuro? Revisão de literatura. *Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza*, 1.
- Souza, J. C., & Ueda, T. K. (2014). Os efeitos da crioterapia em processos inflamatórios agudos: Um estudo de revisão. *Amazônia: Science & Health*, 2(4), 37a41–37a41.
- Yagiela, J. A., et al. (1981). Comparison of myotoxic effects of lidocaine with epinephrine in rats and humans. *Anesthesia and Analgesia*, 60(7), 471–480.
- Zhang, J. X., et al. (2017). Digital necrosis after lidocaine and epinephrine injection in the flexor tendon sheath without phentolamine rescue. *The Journal of Hand Surgery*, 42(2), e119–e123. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2016.11.009>