

## Administração tópica de cloridrato de hidralazina na viabilidade de retalho cutâneo randômico em ratos<sup>1</sup>

### Topical administration of hydralazine hydrochloride on the viability of random skin flaps in rats

Ivaldo Esteves Junior<sup>2</sup>, Igor Bordello Masson<sup>3</sup>, Lydia Masako Ferreira<sup>4</sup>, Richard Eloin Liebano<sup>5</sup>, Cristiano Baldan<sup>6</sup>, Alexandre Cavallieri Gomes<sup>7</sup>

1. Trabalho do Curso de Fisioterapia da Universidade Paulista (UNIP), Disciplina de Cirurgia Plástica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).
2. Mestre em Ciências Básicas pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica Reparadora UNIFESP-EPM.
3. Graduando em Fisioterapia pela UNIP
4. Professora Livre Docente, Titular e Chefe da disciplina de Cirurgia Plástica do Departamento de Cirurgia da UNIFESP.
5. Doutor em Ciências Básicas pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica Reparadora UNIFESP-EPM.
6. Especialista em Reabilitação Motora pela Irmandade de Misericórdia Santa Casa de São Paulo (IMSCSP).
7. Mestre em Fisioterapia pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR).

---

#### RESUMO

**Objetivo:** Investigar o efeito da administração do cloridrato de hidralazina, por iontoforese, na viabilidade de retalho cutâneo randômico em ratos. **Métodos:** Sessenta ratos da linhagem Wistar foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos (n=15), estes animais foram submetidos a retalho cutâneo randômico dorsal, de base cranial, com dimensões de 10X4cm. Os animais do grupo 1 foram utilizados como controle, os do grupo 2 foram submetidos a eletroestimulação com corrente direta 4mA-20' imediatamente após a técnica operatória e nos dois dias subsequentes. No grupo 3 simulação de estímulo elétrico com Cloridrato de Hidralazina. No grupo 4 iontoforese com Cloridrato de Hidralazina 4mA-20'. A análise dos resultados foi realizada no sétimo dia pós-operatório e interpretada com o Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. **Resultados:** A media da área de necrose foi: grupo 1 = 45%; grupo 2 = 39%; grupo 3 = 46% e grupo 4 = 41%, sendo que a análise estatística não evidenciou diferença significativa entre os grupos ( $p>0,05$ ). **Conclusão:** o Cloridrato de Hidralazina, quando administrado por iontoforese, não é eficaz em aumentar a área de viabilidade de retalho cutâneo randômico em ratos.

**Descritores:** Retalhos Cirúrgicos. Hidralazina. Iontoforeses. Ratos.

---

#### ABSTRACT

**Purpose:** Assess the effect of hydralazine hydrochloride, for iontophoresis, on the viability of random skin flaps in rats. **Methods:** Sixty Wistar rats was randomly distributed in 4 groups (n=15), these animals was submitted as random dorsal skin flaps as cranial base with measure 10X4 cm. The animals from group 1 was utilized as control, in group 2 was submitted to direct current o 4mA-20' immediately after the surgery and on the two subsequent days. In group 3 the stimulation electric simulation with hydralazine hydrochloride. In group 4 iontophoresis with hydralazine hydrochloride 4mA-20'. The analysis of the results was made on the seventh day post operative and interpreted with test non parametric of Kruskal-Wallis. **Results:** and the necrotic area stayed fixed in: group 1= 45%; group 2= 39%; group 3= 46% and group 4= 41%, being the statistical analysis did not evidenced any significant. **Conclusion:** The hydralazine hydrochloride when taken for iontophoresis was not efficacious in reduce the necrotic area.

**Key words:** Surgical Flaps. Hydralazine. Iontophoresis. Rats.

---

#### Introdução

O fator que exerce maior influencia no desenvolvimento de necrose na porção distal de retalhos cutâneos é o fluxo sanguíneo inadequado, possivelmente por insuficiência arterial, levando a necrose isquêmica<sup>1,2</sup>, com isto, algumas pesquisas utilizam-se de agentes farmacológicos e não farmacológicos com o intuito de aumentar a área de viabilidade de retalhos cutâneos<sup>2-9</sup>.

A hidralazina, uma substância derivada da ftalazina, possui mecanismo de ação que ainda não está totalmente esclarecido. Porém, mesmo sem o total esclarecimento de seu mecanismo de ação, sabemos que esta é um potente vasodilatador direto, provocando relaxamento seletivo da musculatura, atingindo apenas a musculatura lisa arteriolar sem causar relaxamento da musculatura lisa venosa e também não dilatando vasos de grande capacitância<sup>10-12</sup>. A

iontoforese é o processo pelo qual íons de soluções são transferidos através da pele intacta, usando de correntes elétricas monofásicas, polarizadas e contínuas. O sistema de administração de drogas por iontoforese é usado comumente em experimentos e, estes demonstram resultados significativos, com o aumento de concentração, das substâncias administradas, na pele levando aos resultados almejados<sup>9</sup>. Sendo assim este trabalho teve como objetivo investigar o efeito da administração tópica do Cloridrato de Hidralazina, por iontoforese, na viabilidade do retalho cutâneo randômico em ratos.

## Métodos

Sessenta ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*: var. *albinus*, Rodentia, Mammalia), adultos, machos foram utilizados neste estudo. Os animais foram alojados em gaiolas individuais, recebendo ração comercial e água *ad libitum*. Os animais foram anestesiados com injeção intraperitoneal de Cloridrato de Tiletamina e Cloridrato de Zolazepan (25mg/kg). Colocou-se os animais em superfície plana com os membros em extensão, realizando-se a tricotomia no dorso dos animais. Advindo então a realização do retalho cutâneo randômico com pedículo cranial, respeitando como limites o ângulo inferior da escápula e os ossos da cintura pélvica, seguindo o modelo experimental<sup>2,13,14</sup>, sendo que interpondo a pele e o retalho foi colocada, na mesma posição, uma barreira plástica com as mesmas dimensões do retalho. A síntese foi realizada com pontos simples com fio de náilon monofilamentar 4-0, de um em um cm.<sup>2,13,14</sup> Após a técnica operatória os animais do grupo 1 submeteram-se a colocação de eletrodos (3,0 x 5,0 cm) do aparelho de corrente galvânica (EGF, Carci®, São Paulo, Brasil) posicionados na base do retalho (negativo) e no abdome (positivo) do animal, sendo que entre a pele do animal e os eletrodos havia uma almofada de gaze contendo 3ml de solução fisiológica (SF). Estes permaneceram nesta posição por 20 minutos, porém sem a emissão de qualquer estímulo pelo eletroestimulador. Os animais do grupo 2 foram submetidos aos mesmos procedimentos do grupo 1 porém, os eletrodos emitiram corrente galvânica com amplitude de 4 mA durante 20 minutos. Os animais do grupo 3 também foram submetidos aos mesmos procedimentos realizados nos animais grupo 1, porém substituindo a SF colocada na gaze sob eletrodo (negativo) situado no dorso do animal por 3ml de Cloridrato de Hidralazina diluído em SF a uma concentração de 0,2/mg/ml, nestes animais o eletroestimulador não emitiu qualquer estímulo. Os animais do grupo 4 submeteram-se aos mesmos procedimentos do grupo 3, porém estes receberam a estimulação com corrente Galvânica, como citada no grupo 2 (iontoforese). Estes procedimentos repetiram-se por dois dias subseqüentes (PO1 e PO2). A porcentagem da área de necrose dos retalhos foi verificada no sétimo dia após a técnica operatória por meio de gabarito de papel<sup>15</sup>. Estes procedimentos foram realizados em estudo duplo cego. Para interpretação dos resultados foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal Wallis para amostra independente e, complementado, se necessário, pelo teste de comparações múltiplas. O nível de rejeição para hipótese de nulidade foi fixado em  $p < 0,05$ .

## Resultados

A media da porcentagem da área de necrose foi: grupo 1 = 45; grupo 2 = 39; grupo 3 = 46 e grupo 4 = 40. O teste de Kruskal-Wallis não evidenciou diferença estatisticamente significativa, ( $p > 0,05$ ),  $G1=G2=G3=G4$ .

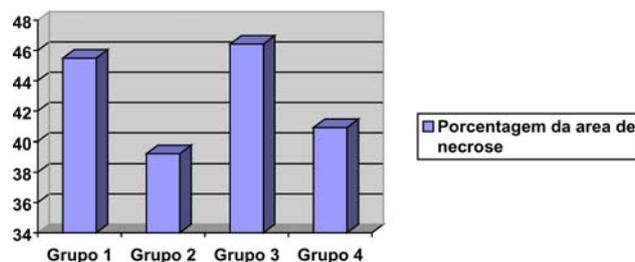


FIGURA 1 - Colunas representando área de necrose do retalho cutâneo: grupo controle (1), grupo iontoforese placebo (2), grupo controle de absorção (3) e grupo tratamento (4).

## Discussão

O presente estudo utilizou o modelo de retalho cutâneo randômico de base cranial proposto por McFarlane et al.<sup>16</sup> como modelo experimental para se estudar a necrose e a prevenção da mesma. As dimensões usadas neste modelo são de 10x4 cm. Para se obter condições homogêneas de necrose foi interposto um filme plástico com as mesmas dimensões do retalho, colocado entre o retalho e o seu leito doador, com o propósito de impedir a revascularização através de vasos do leito doador<sup>17,18</sup>, observando assim uma necrose significativa<sup>2,18</sup>. Estes mesmos procedimentos foram utilizados também por Liebano et al.<sup>2</sup> e Duarte et al.<sup>14</sup>. A avaliação da porcentagem da área de necrose foi medida pelo método de gabarito de papel descrito inicialmente por Sasaki, Pang<sup>15</sup>, que se deu no sétimo dia pós-operatório, principalmente, por expressar confiabilidade com erro menor que 5% além de ser facilmente aplicável e amplamente utilizado na literatura. A diferença entre tecido viável e tecido necrótico foi feita após o sacrifício dos animais, com hiperdosagem anestésica, com observação macroscópica sendo que o tecido viável possuía cor rósea, textura macia e crescimento de pêlos diferindo-se do tecido necrótico com pele escurecida, rígida, fria e sem pêlos. Quando eleita a iontoforese como via de administração de uma substância, é preciso atentar-se a alguns fatores importantes. A primeira consideração relaciona-se as características da substância a ser introduzida, pois esta deve de ser ionizada ou ionizável, para que empregue a transmissão de íons entre a pele e a substância. Segundo, sabendo que o mecanismo de aplicação da iontoforese é a repulsão de cargas iguais, é necessário saber qual o comportamento iônico da substância a ser introduzida para que possa ser colocada sobre esta um eletrodo da mesma polaridade para se conseguir a repulsão entre estas cargas iguais, sendo que este eletrodo é colocado na região onde se quer administrar a substância referida (área alvo). Poucas pesquisas experimentais utilizam-se deste antigo recurso que é a iontoforese. Apenas um trabalho utilizando a iontoforese realizado por Asai et

al.<sup>9</sup> este na mesma área de pesquisa experimental que o presente estudo. Asai et al.<sup>9</sup> utilizaram a iontoforese para a introdução de prostaglandina E1 na investigação de seus efeitos no retalho cutâneo. A hidralazina, substância utilizada no presente estudo, é uma substância não ionizada, mas sim ionizável. Esta foi utilizada em forma de cloridrato, o que a deixa com o comportamento iônico negativo. A hidralazina foi utilizada seguindo modelo observado nos trabalhos de Liebano et al.<sup>2</sup> e Asai et al.<sup>9</sup>, que realizam técnicas de tratamento em pós-operatório, por acreditar-se que os eventos que se seguem imediatamente após a elevação do retalho irão interferir diretamente em sua área de viabilidade<sup>2,14</sup>. Finseth et al.<sup>10</sup> e Suarez Nieto et al.<sup>11</sup> em seus trabalhos utilizam-se de hidralazina, em administrações sistêmicas, em tratamentos que combinam o período pré e pós-operatório e, estes vêm a controlar a necrose em seus modelos satisfatoriamente, porém Toomey et al.<sup>12</sup> utilizam modelo semelhante sem alcançar os mesmos resultados. Estes trabalhos propõem protocolos de tratamento que variam entre 22 e 14 dias, o que vem a sugerir que os efeitos da hidralazina, possivelmente ligado ao relaxamento da musculatura lisa de arteriolar, apresenta mecanismos de ação cumulativos a sua aplicação logo, não sendo adequado em protocolos que exigem mecanismos de ação rápidos. Novas pesquisas com o cloridrato de hidralazina, por iontoforese, para viabilidade do retalho cutâneo devem seguir-se, utilizando períodos de pré-tratamento em protocolos mais longos.

### Conclusão

A administração tópica de cloridrato de hidralazina por iontoforese não foi eficaz em aumentar a área de viabilidade do retalho cutâneo randômico em ratos.

### Referências

1. Kerrigan CL. Skin Flap Failure: Pathophysiology. *Plast Reconstr Surg.* 1983; 72(6): 766-77.
2. Liebano RE, Ferreira LM, Neto MS. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on the viability of random skin flaps in rats. *Cand J Plast Surg.* 2002; 10(4): 151-4.
3. Averbeck B, Reeh PW. Interactions of inflammatory stimulating release of calcitonin gene-related peptide, substance P and prostaglandin E2 from isolated rat skin.. *Neuropharmacology.* 2001; 40: 416-23.
4. Gherardini G, Lundebergh T, Cui J, Eriksson SV, Trubek S, Linderth B. Spinal cord stimulation improves survival in ischemic skin flaps: an experimental study of the possible mediation by calcitonin gene-related peptide.

*Plast Reconstr Surg.* 1999; 103(4): 1221-8.

5. Ranne JO, Lahtenmaki PT, Vaalasti A, Waris TH, Lindholm TS. Adequate blood flow is essential for reinnervation in neurovascular skin flaps. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg.* 1999; 33: 7-12.
6. Jansen G, Torkvist L, Lofgren O, Rauld J, Lundebergh T. Effects of calcitonin gene-related on tissue survival, blood flow and neutrophil recruitment in experimental skin flaps. *Br J Plast Surg.* 1999; 52(4): 299-303.
7. Gherardini G, Gurleck A, Milner SM, Matarasso A, Evans GRD, Jernbeck J, Lundebergh T. Calcitonin gene-related peptide improves skin flap survival and tissue inflammation. *Neuropeptides.* 1998; 32(3): 269-73.
8. Kjartansson J, Lundebergh T, Samuelsson EU, Dalsgaard J, Hedén P. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) increase cutaneous blood flow in a musculocutaneous flap in the rat. *Acta Physiol. Scand.* 1988; 134(1): 89-94.
9. Asai A, Fukuta K, Torii S. Topical Administration of Prostaglandin E1 with Iontophoresis for Skin Flap Viability. *Ann Plast Surg.* 1997; 38(5): 514-7.
10. Finsenth F, Adelberg MG. Prevention of skin flap necrosis by a course of treatment with vasodilator drugs. *Plast Reconstr Surg.* 1978; 61: 738-43.
11. Suarez Nieto C, Suarez Garcia MJ, Barthe Garcia P. A comparative study on the effect of various pharmacological agents on the survival of skin flaps in the rat. *Br J Plast Surg.* 1992; 45: 113-6.
12. Toomey JM, Conoyer JM, Ogura JH. Vasodilating agents in augmentation of skin flap survival. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1979; 87: 757-62.
13. Liebano RE, Ferreira LM, Sabino Neto M. Modelo experimental para estimulação elétrica nervosa transcutanea em retalho cutâneo randômico isquêmico em ratos. *Acta Cir Bras.* 2003; 18: 54-9.
14. Duarte SI, Gomes HF, Ferreira LM. Effect of dimethyl sulphoxide on necrosis of skin flaps in rats. *Can J Plast Surg.* 1996; 6: 93-7.
15. Sasaki GH, Pang CY. Hemodynamics and viability of acute neurovascular island skin flap in rats. *Plast Reconstr Surg.* 1980; 65: 152-8.
16. McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Reconstr Surg.* 1965(2); 35:177-82.
17. Ugland O. Flaps and flap necrosis. *Acta Chir Scand.* 1966; 131: 408-12.
18. Kaufman T, Angel MF, Eichenlaub EH, Levin M, Hurwitz DJ, Futrell J. The salutary effects of the bed on the survival of experimental flaps. *Ann Plast Surg.* 1985; 14(1): 64-73.

Correspondência:

Ivaldo Esteves Junior  
 Rua Cangati, 300  
 CEP: 05343-070 – Jaguaré – SP  
 Tel: (11) 3768-5525 / 9633-7141  
[ivaldofisio@ig.com.br](mailto:ivaldofisio@ig.com.br)

Conflitos de interesse: nenhum  
 Fonte de financiamento: nenhuma

Recebimento: 04/10/2004  
 Revisão: 09/11/2004  
 Aprovação: 07/12/2004

**Como citar este artigo:**

Esteves Junior I, Masson IB, Ferreira LM, Liebano RE, Baldan C, Gomes AC. Administração tópica de cloridrato de hidralazina na viabilidade de retalho cutâneo randômico em ratos. Acta Cir Bras [serial online] 2005 Mar-Abr; 20(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>

---

Figura colorida disponível em <http://www.scielo.br/acb>