



Comportamento em dor pós-operatória varia conforme o tipo de estímulo em ratos

Postoperative pain behavior differs according to type of stimulus in rats

Omar Ashmawi¹, Eduardo Pio Cunha², Danilo Ramirez De-Gregori², Hazem Adel Ashmawi³

¹ Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Graduação, Niterói, RJ, Brasil.

² Universidade Nove de Julho, Graduação, São Paulo, SP, Brasil.

³ Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Departamento de Anestesiologia, Campinas, SP, Brasil.

Correspondência para:
Hazem Adel Ashmawi
hazem@unicamp.br

Apresentado em:
09 de setembro de 2024.

Aceito para publicação em:
14 de novembro de 2024.

Conflito de interesses:
não há.

Fontes de fomento:
não há.

Editor associado responsável:
Lia Rachel Chaves do Amaral Pelloso

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Este estudo abordou o papel das incisões na pele e nos tecidos profundos em dois modelos diferentes de dor pós-operatória em ratos, modelos de incisão plantar e incisão do gastrocnêmio.

MÉTODOS: Após a aprovação do Comitê de Ética da instituição, ratos Wistar machos foram usados em dois experimentos diferentes. Um grupo de animais foi usado no modelo de incisão plantar e dividido em três grupos: incisão sham, incisão na pele e incisão na pele e músculo e fáscia (incisão em tecido profundo). Outro conjunto foi usado no modelo de incisão de gastrocnêmio e dividido em três grupos: incisão sham, incisão na pele e incisão no músculo e fáscia. Os animais no modelo de incisão plantar foram avaliados quanto ao limiar de retirada da pata, e nos animais do grupo de incisão do gastrocnêmio, o tempo gasto pelos animais na roda giratória foi registrado.

RESULTADOS: As incisões plantares na pele e na pele + tecido profundo aumentaram a hiperalgesia após estímulo mecânico na pata. A hiperalgesia durou no grupo pele até o 3º dia pós-operatório (DPO), no grupo pele + incisão em tecido profundo, a hiperalgesia durou até o 4º DPO. Os grupos pele e pele + tecido profundo foram significativamente diferentes entre si no 1º, 2º, 3º e 4º DPO. O tempo gasto na roda de corrida foi menor no grupo pele + tecido profundo no 1º e 2º DPO.

CONCLUSÃO: O comportamento de dor provocado após estímulo mecânico na pele e incisão em tecido profundo é mais intenso do que na incisão da pele no modelo de incisão plantar, no entanto, incisões na pele e na pele + incisão em tecido profundo provocaram o mesmo comportamento no modelo de incisão no gastrocnêmio.

DESCRIPTORIOS: Dor, Fáscia, Hiperalgesia, Macho, Pós-operatória, Ratos, Pele, Wistar.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: This study addressed the role of skin and deep tissue incisions in two different models of postoperative pain in rats, plantar incision and gastrocnemius incision models.

METHODS: After approval from the Ethics Committee of the institution, male Wistar rats were used in two different experiments. One group of animals was used in the plantar incision model and divided in three groups: sham incision, skin incision and skin and muscle and fascia incision (deep tissue incision). Another group was used in the gastrocnemius incision model and divided into three other groups: sham incision, skin incision and muscle and fascia incision. The animals in the plantar incision model were assessed for paw withdrawal threshold, and the time spent by the animals in the gastrocnemius incision model in the running wheel was recorded.

RESULTS: Skin and skin + deep tissue plantar incisions increased hyperalgesia after mechanical stimulus in the paw. Hyperalgesia lasted in the skin group until the 3rd postoperative day (POD), in the skin + deep tissue incision group, hyperalgesia lasted until the 4th POD. Skin and skin + deep tissue groups were significantly different on the 1st, 2nd, 3rd and 4th POD. Time spent in the running wheel was lower in the skin + deep tissue group on the 1st and 2nd POD.

CONCLUSION: Pain behavior elicited after mechanical stimulus in skin and deep tissue incision is more intense than skin incision in the plantar incision model, however, skin and skin + deep tissue incision elicited the same behavior in gastrocnemius incision model.

KEYWORDS: Pain, Fascia, Hyperalgesia, Male, Postoperative, Rats, Skin, Wistar.

DESTAQUES

A dor pós-operatória aguda ainda é muito prevalente

Os mecanismos precisam ser melhor estudados

Os papéis dos músculos e fâscias são muito importantes na dor pós-operatória

INTRODUÇÃO

A dor pós-operatória (DPO) é uma forma comum de dor aguda, um sintoma esperado após cirurgias de grande e médio porte. A dor começa com a lesão tecidual que ocorre durante a cirurgia¹. Estima-se que 313 milhões de cirurgias ocorram em todo o mundo a cada ano, o que aumenta a dimensão da questão da DPO². Cerca de 78,2% dos pacientes americanos submetidos a cirurgia apresentam dor moderada ou intensa no primeiro dia de pós-operatório³.

Os mecanismos da DPO ainda estão sendo estudados, mas sabe-se que a sensibilização dos neurônios aferentes primários, dos neurônios de segunda ordem no corno dorsal da medula espinhal, a hipóxia tecidual, a ativação do TRPA1 e a fosforilação das proteínas de sinalização intracelular nos terminais nervosos após a incisão plantar levam à sensibilização dos neurônios aferentes primários e das células da glia satélite no gânglio da raiz dorsal⁴⁻⁸. A contribuição dos tecidos lesionados também parece ser diferente, com um papel mais relevante atribuído à fáscia e à lesão muscular do que à lesão cutânea na dor^{5,6}. O presente estudo avaliou os papéis da pele, da fáscia e do músculo nos comportamentos dolorosos em dois modelos de dor incisional, a incisão plantar e a incisão do gastrocnêmio em ratos.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob o número 130/10. Os animais foram tratados de acordo com as Diretrizes e Questões Éticas do Comitê de Pesquisa do IASP⁸. Os animais foram alojados individualmente em gaiolas de polietileno apropriadas, sob condições ambientais controladas, com livre acesso à água e alimentos.

Os experimentos utilizaram ratos Wistar machos, pesando entre 250 e 350 g, provenientes das instalações de criação da FMUSP. Os efeitos da incisão na pele versus incisões na pele + tecido profundo (fáscia e músculo) foram avaliados. Dois experimentos foram realizados: limiar de retirada da pata, usando o teste de Randall-Selitto, após incisões na pele ou pele + músculo plantar e fáscia na pata do rato, e tempo gasto pelos animais na roda de corrida após incisões na pele versus pele, músculo gastrocnêmio e fáscia.

Incisão plantar

A incisão plantar foi realizada conforme descrito pelos autores de referência⁹ sob anestesia geral com isoflurano a 2%. O aspecto plantar da pata traseira direita foi preparado com iodopovidona e uma incisão longitudinal de 1,0 cm foi feita a 0,5 cm da extremidade do calcanhar com uma lâmina número 11. A profundidade da incisão atingiu o músculo plantar, que foi incisado, elevado e teve sua inserção mantida. No grupo com incisão na pele, o músculo plantar não foi alcançado. Após a hemostasia por pressão digital, a ferida cirúrgica foi suturada com fio de mononylon 5-0 e o fornecimento de anestésico foi suspenso.

Incisão do gastrocnêmio

Sob anestesia geral com isoflurano a 2%-4%, foi realizada tricotomia na parte posterior da pata traseira direita do animal, antisepsia com iodopovidona e incisão de 2 cm com bisturi de lâmina 11 na pele da região posterior da pata traseira ou pele do rato e incisão longitudinal no músculo gastrocnêmio e fáscia. Após a hemostasia realizada com compressão mecânica com gaze, a pele foi fechada com três pontos simples com fio de mononylon 4-0. Após a cirurgia, os animais foram colocados em suas gaiolas. As suturas foram removidas sob anestesia geral com isoflurano no final do 2º DPO.

Limiar de retirada da pata

A avaliação do limiar de retirada da pata usando o teste de Randall-Selitto foi realizada em animais submetidos à incisão plantar. Os ratos foram avaliados antes da cirurgia, no 1º, 2º, 3º, 4º, 7º, 8º e 10º DPO. O limiar foi medido em gramas.

Tempo gasto na roda de corrida

O tempo que os ratos permaneceram em movimento na roda de corrida a cada 24 horas foi avaliado antes da incisão e no 1º, 2º, 3º, 4º e 5º DPO. O tempo foi medido em segundos.

Grupos experimentais

Um total de 53 ratos Wistar machos, pesando entre 250 e 350g, foram usados nos experimentos, divididos em grupos, compostos por um mínimo de oito e um máximo de 10 animais, avaliando a DPO usando o modelo de incisão plantar (experimento IP) em 25 ratos. Vinte e oito ratos foram usados no modelo de incisão do gastrocnêmio (experimento IG). Entre os ratos do experimento IP (25), oito foram usados como sham (S), oito foram submetidos à incisão na pele (P) e nove animais foram submetidos à incisão na pele + tecido profundo (P+TP). No experimento IG, oito animais pertenciam ao grupo sham (S), dez foram submetidos à incisão na pele (P) e dez foram submetidos à incisão na pele + tecido profundo (P+TP).

Análise estatística

Quanto aos dados estatísticos, a variável resposta, de natureza contínua, foi apresentada por médias e desvios-padrão em cada grupo (tipo de incisão) e em cada momento do pós-operatório.

Para avaliar o efeito do tipo de incisão, foi utilizado um modelo de regressão linear misto, com um efeito fixo da interação do tratamento com o período pós-operatório e com um efeito aleatório da repetição da unidade amostral ao longo do tempo. Foram realizadas comparações múltiplas entre os grupos para cada tempo pós-operatório. Foi usado um nível de significância de 5%. Os modelos mistos foram construídos usando a função lmer do pacote lme4 e as comparações múltiplas com a função lsmeans. As análises foram realizadas com o software R 4.1.0 (2021).

RESULTADOS

Experimento de incisão plantar (Modelo de incisão plantar)

Os limiares de retirada da pata após a aplicação de pressão foram apresentados por suas médias e desvios padrão, em cada período de acompanhamento e de acordo com os grupos de estudo (Tabela 1).

Os limiares de retirada da pata após o estímulo mecânico foram diferentes entre os grupos. A diferença média estimada dos grupos pode ser mais bem visualizada na Figura 1, e a Tabela 2 mostra as diferenças entre os grupos.

As incisões plantares (pele + incisão de tecido profundo ou pele) levaram à hiperalgesia após estímulo mecânico na pata. No grupo pele, a hiperalgesia durou até o 3º DPO, enquanto no grupo P+TP, a hiperalgesia durou até o 4º DPO. Houve também uma diferença estatística entre os grupos P e P+TP no 1º, 2º, 3º e 4º DPO (Tabela 2). Nos demais tempos, não houve diferença entre os grupos que receberam incisões e o grupo sham.

Experimento IG (modelo de incisão do gastrocnêmio)

O tempo gasto pelos animais na roda também variou, mas menos entre os grupos com incisão, e é mostrado nas Tabelas 3 e 4 e na Figura 2.

Houve diminuição significativa no tempo gasto pelos animais na roda giratória em comparação com o grupo sham apenas no grupo P+IG, no 1º e 2º DPO. Não houve diferença entre o grupo sham e o grupo pele. Entre os grupos P+IG e P, houve uma diferença marginal no 1º DPO (p=0,071) (Tabela 4). O comportamento dos grupos pode ser visto na Figura 2 com as médias estimadas dos grupos.

DISCUSSÃO

Ador pós-operatória ainda é um desafio na prática clínica diária. Os papéis de diferentes tecidos somáticos na dor clínica estão sendo estudados para explicar achados clínicos, como o fato de que a DPO em pacientes submetidos à artroplastia total do

quadril usando incisão que poupa os músculos sentem menos dor do que em pacientes cujos músculos foram divididos e incisados¹⁰. Em outro estudo, não houve diferença na DPO entre grupos em que ocorreu o mesmo grau de lesão tecidual profunda, mas com diferentes comprimentos de pele incisa¹¹.

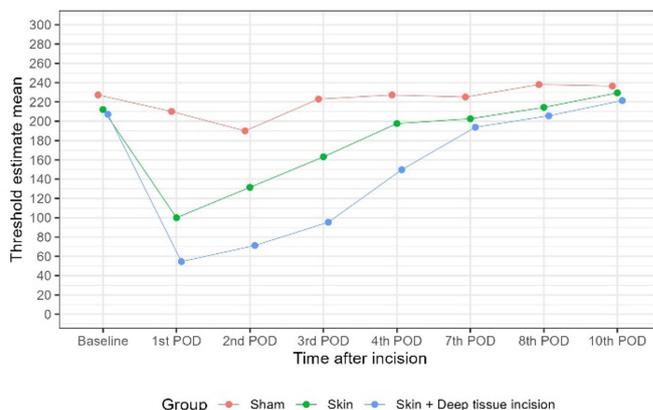


Figura 1. Avaliação das médias estimadas dos limiares de retirada de pata usando o experimento (modelo de incisão plantar).

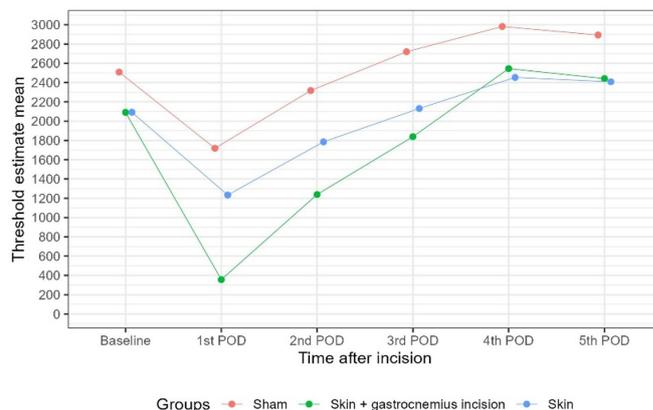


Figura 2. Médias estimadas do tempo gasto na roda de corrida entre os grupos.

Tabela 1. Descrição dos dados iniciais no experimento do modelo de incisão plantar.

Tempo	Sham (g)	Pele (g)	Pele + tecido profundo (g)
Linha de Base	227,2 ± 25,3 (n=8)	212,1 ± 40,3 (n=8)	207,2 ± 27,2 (n=9)
1º DPO	210,1 ± 35,5 (n=8)	100,0 ± 13,9 (n=8)	54,6 ± 9,7 (n=9)
2º DPO	190,0 ± 41,2 (n=8)	131,5 ± 43,3 (n=8)	71,2 ± 18,5 (n=9)
3º DPO	223,0 ± 31,4 (n=8)	163,1 ± 43,1 (n=8)	95,3 ± 31,5 (n=9)
4º DPO	227,2 ± 38,7 (n=8)	197,6 ± 40,5 (n=8)	149,8 ± 47,8 (n=9)
7º DPO	225,1 ± 46,0 (n=8)	202,6 ± 51,1 (n=8)	193,8 ± 45,4 (n=9)
8º DPO	238,0 ± 21,4 (n=8)	214,4 ± 47,1 (n=8)	205,7 ± 44,7 (n=9)
10º DPO	236,5 ± 17,0 (n=8)	229,4 ± 35,4 (n=8)	221 ± 44,0 (n=9)

Tabela 2. Comparações múltiplas entre as médias estimadas dos limiares de retirada de pata durante os dias de pós-operatório entre os grupos.

Comparações	Tempo	Diferença média estimada	IC inf.	IC sup.	Valor de p
Sh - P	Linha de base	15,12	-21,41	51,66	0,4137
Sh - P+TP	Linha de base	20,03	-15,48	55,54	0,2660
P - P+TP	Linha de base	4,90	-30,61	40,41	0,7848
Sh - P	1º DPO	110,12	73,59	146,66	<0,001
Sh - P+TP	1º DPO	155,57	120,06	191,08	<0,001
P - P+TP	1º DPO	45,44	9,93	80,95	0,0126
Sh - P	2º DPO	58,50	21,96	95,04	0,0020
Sh - P+TP	2º DPO	118,78	83,27	154,29	<0,001
P - P+TP	2º DPO	60,28	24,77	95,79	0,0011
Sh - P	3º DPO	59,87	23,34	96,41	0,0016
Sh - P+TP	3º DPO	127,67	92,16	163,18	<0,001
P - P+TP	3º DPO	67,79	32,28	103,30	0,0003
Sh - P	4º DPO	29,62	-6,91	66,16	0,1109
Sh - P+TP	4º DPO	77,47	41,96	112,98	<0,001
P - P+TP	4º DPO	47,85	12,34	83,36	0,0087
Sh - P	7º DPO	22,50	-14,04	59,04	0,2249
Sh - P+TP	7º DPO	31,35	-4,16	66,86	0,0830
P - P+TP	7º DPO	8,85	-26,66	44,36	0,6224
Sh - P	8º DPO	23,62	-12,91	60,16	0,2027
Sh - P+TP	8º DPO	32,33	-3,18	67,84	0,0739
P - P+TP	8º DPO	8,71	-26,80	44,22	0,6278
Sh - P	10º DPO	7,12	-29,41	43,66	0,6998
Sh - P+TP	10º DPO	15,06	-20,45	50,57	0,4025
P - P+TP	10º DPO	7,93	-27,58	43,44	0,6588

Sh = sham; P = incisão pele; TP = incisão tecido profundo; IC - intervalo de confiança.

Tabela 3. Descrição dos dados iniciais no experimento do modelo de Incisão do Gastrocnêmio.

Tempo	Sham	Incisão na pele	Pele + incisão do gastrocnêmio
Linha de base	2508,8±1585,7 (n=8)	2092,3±754,7 (n=10)	2091,3±616,4 (n=10)
1º DPO	1718,5±856,2 (n=2)	1233,5±1076,8 (n=10)	356,6±226,8 (n=10)
2º DPO	2317,1±1216,0 (n=8)	1785,2±847,1 (n=10)	1239,2±559,4 (n=10)
3º DPO	2719,6±1370,3 (n=8)	2131,3± (n=10)	1838,5±1166,8 (n=10)
4º DPO	2981,9±1442,3 (n=8)	2453,6±950,1 (n=10)	2544,7±1179,2 (n=10)
5º DPO	2893,4±1344,9 (n=8)	2408,3±895,5 (n=10)	2441,5±1073,0 (n=10)

Dessa maneira, acredita-se que o componente muscular é mais importante do que a pele^{4,5,12}. Nesses estudos, as contribuições da pele e do músculo para a DPO foram estudadas nos mesmos modelos de dor incisional usados no presente estudo: o modelo de incisão plantar e o modelo de incisão gastrocnêmica, e os

comportamentos de dor observados após incisões feitas na pele ou na pele, fásia e músculo (incisão profunda) mostraram a ocorrência de hiperalgia secundária após estímulo mecânico, mas não após estímulo térmico nas incisões que envolviam o músculo.

Tabela 4. Comparações múltiplas entre o tempo médio estimado gasto na roda de corrida durante os dias de pós-operatório entre os grupos.

Comparações	Tempo	Diferença média estimada	IC inf	IC sup.	Valor de p
Sh - P+IG	Linha de base	417,45	-596,16	1431,06	0,4103
Sh - P	Linha de base	416,45	-597,16	1430,06	0,4114
P - P+IG	Linha de base	-1,00	-956,64	454,63	0,9983
Sh - P+IG	1º DPO	1316,90	248,29	2375,51	0,0097
Sh - P	1º DPO	485,00	-528,61	1498,61	0,3395
P - P+IG	1º DPO	-876,90	-1832,54	78,74	0,0711
Sh - P+IG	2º DPO	1077,93	64,31	2091,54	0,0377
Sh - P	2º DPO	531,93	-481,69	1545,54	0,2954
P - P+IG	2º DPO	-546,00	-1501,64	409,64	0,2552
Sh - P+IG	3º DPO	881,13	-132,49	1894,74	0,0866
Sh - P	3º DPO	588,33	-425,29	1601,94	0,2478
P - P+IG	3º DPO	-292,80	-1248,44	662,84	0,5394
Sh - P+IG	4º DPO	437,18	-576,44	1450,79	0,3887
Sh - P	4º DPO	528,28	-485,34	1541,89	0,2986
P - P+IG	4º DPO	91,10	-864,54	1046,79	0,8483
Sh - P+IG	5º DPO	451,88	-561,74	1465,49	0,731
Sh - Sh+P	5º DPO	485,08	-528,54	1498,69	0,3394
P - P+IG	5º DPO	33,20	-922,44	988,84	0,9444

Sh = sham; P = incisão pele; P + IG = incisão na pele e incisão do gastrocnêmio; IC - intervalo de confiança.

Nos experimentos do presente estudo, a hiperalgesia mecânica ocorreu após a incisão na pele e após a incisão na pele e tecido profundo, retornando aos valores de linha de base com o passar dos dias. Após a lesão do músculo plantar, a dor foi mais intensa e durou mais do que a dor da lesão apenas na pele. O limiar de retirada foi menor nos grupos P+TP em comparação com os grupos sham e pele nos primeiros quatro dias de pós-operatório, semelhante a resultados já encontrados⁵.

No experimento IG, houve diminuição no tempo gasto pelos animais na roda no 1º e 2º DPO no grupo P+IG em comparação com o grupo sham, mas não houve diferença entre P e P+IG, apenas uma tendência de menor tempo gasto pelos animais do grupo P+IG em comparação com o grupo P na roda de corrida durante o 1º DPO.

O presente estudo confirmou resultados já encontrados que mostraram o papel da fâscia e do músculo como mais importante do que a incisão na DPO e propomos duas hipóteses para explicar o fato de que o componente muscular teve mais importância no modelo de incisão plantar e menos importância no modelo de incisão gastrocnêmica. No modelo de incisão plantar, o componente de dor evocada foi mais intenso, o estímulo doloroso foi aplicado diretamente sobre a incisão e a inervação sensitiva é mais presente na parte plantar da pata do que em áreas mais proximais do membro inferior. Na roda giratória, a deambulação utiliza o músculo gastrocnêmio, mas

o estímulo nociceptivo não foi aplicado diretamente sobre o músculo. Outra possibilidade, decorrente da tendência observada no 1º DPO, é que o tamanho da amostra não tenha sido adequado para detecção da diferença no modelo de dor incisional por lesão de gastrocnêmio.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou a relevância do músculo na gênese da dor somática pós-operatória, mas esse papel pode variar de acordo com o grupo muscular lesado e/ou do estímulo nociceptivo utilizado.

Foram observadas diferenças em ambos os modelos entre animais com incisões na pele, pele e fâscia e músculo, onde se observa que quanto mais profunda a incisão, maior a sensibilização, o que demonstra que a ativação muscular ou de tecidos profundos sensibiliza mais nociceptores. Inúmeros dados disponíveis, além de muitos ensaios clínicos randomizados, sugerem que a hiperalgesia mecânica com duração de vários dias tem algumas semelhanças com o estado da DPO humana. Esses dados permitirão uma investigação mais profunda dos componentes da dor incisional e, portanto, o teste de novos tipos de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Gulur P, Nelli A. Persistent postoperative pain: mechanisms and modulators. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32(5):668-73. <http://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000770>. PMID:31343465.
2. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. *Bull World Health Organ*. 2016;94(3):201-209F. <http://doi.org/10.2471/BLT.15.159293>. PMID:26966331.
3. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116(2):248-73. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1030>. PMID:22227789.
4. Xu J, Brennan TJ. Comparison of skin incision vs. skin plus deep tissue incision on ongoing pain and spontaneous activity in dorsal horn neurons. *Pain*. 2009;144(3):329-39. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2009.05.019>. PMID:19527922.
5. Xu J, Brennan TJ. Guarding pain and spontaneous activity of nociceptors after skin versus skin plus deep tissue incision. *Anesthesiology*. 2010;112(1):153-64. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c2952e>. PMID:19996955.
6. Kang S, Lee D, Theusch BE, Arpey CJ, Brennan TJ. Wound hypoxia in deep tissue after incision in rats. *Wound Repair Regen*. 2013;21(5):730-9. <http://doi.org/10.1111/wrr.12081>. PMID:23926943.
7. Pogatzki-Zahn E, Segelcke D, Zahn P. Mechanisms of acute and chronic pain after surgery: update from findings in experimental animal model. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(5):575-85. <http://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000646>. PMID:30028733.
8. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983;16(2):109-10. [http://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90201-4](http://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90201-4). PMID:6877845.
9. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain*. 1996;64(3):493-502. [http://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)01441-1](http://doi.org/10.1016/0304-3959(95)01441-1). PMID:8783314.
10. Ogonda L, Wilson R, Archbold P, Lawlor M, Humphreys P, O'Brien S, Beverland D. A minimal-incision technique in total hip arthroplasty does not improve early postoperative outcomes. A prospective, randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(4):701-10. <http://doi.org/10.2106/00004623-200504000-00002>. PMID:15805196.
11. Dorr LD, Maheshwari AV, Long WT, Wan Z, Sirianni LE. Early pain relief and function after posterior minimally invasive and conventional total hip arthroplasty. A prospective, randomized, blinded study. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(6):1153-60. <http://doi.org/10.2106/00004623-200706000-00001>. PMID:17545416.
12. Pogatzki EM, Niemeier JS, Brennan TJ. Persistent secondary hyperalgesia after gastrocnemius incision in the rat. *Eur J Pain*. 2002;6(4):295-305. <http://doi.org/10.1053/eujp.2002.0339>. PMID:12161095.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Omar Ashmawi: Investigação, Redação - Preparação do original
Eduardo Pio Cunha: Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição
Daniilo Ramirez De-Gregori: Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição
Hazem Adel Ashmawi: Análise Estatística, Conceitualização, Redação - Preparação do original, Supervisão