

**INTERFERÊNCIA DO ÁCIDO VALPRÓICO NA REPARAÇÃO TECIDUAL  
DA PAREDE ABDOMINAL: POTENCIAIS IMPLICAÇÕES PARA  
CIRURGIAS DE HÉRNIAS E LAPAROTOMIAS**

**VALPROIC ACID INTERFERENCE IN ABDOMINAL WALL TISSUE  
REPAIR: POTENTIAL IMPLICATIONS FOR HERNIA AND LAPAROTOMY  
SURGERIES**

Marcos Louro de Hollanda<sup>1</sup>

João Pedro do Valle Varela<sup>2</sup>

Maria Victória Bahia Silva<sup>3</sup>

Nicole Meira Fernandes Costa<sup>4</sup>

Kelli Gonçalves Martins<sup>5</sup>

Melissa Fagundes Cardoso<sup>6</sup>

Juliana Martins Pinto<sup>7</sup>

Luiza Beatriz Dias Induzzi<sup>8</sup>

Gabriel Garcia de Azevedo Castro<sup>9</sup>

Leandro de Oliveira Camara<sup>10</sup>

Bernardo Alves Brambilla<sup>11</sup>

- 
- 1 Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
  - 2 Centro Universitário São Carlos
  - 3 Universidade Vila Velha (UVV)
  - 4 Universidade Nove de Julho Guarulhos (UNINOVE)
  - 5 Universidade Vila Velha (UVV)
  - 6 Universidade Vila Velha (UVV)
  - 7 Universidade Vila Velha (UVV)
  - 8 Universidade Vila Velha (UVV)
  - 9 Unigranrio
  - 10 Faculdade Souza Marques
  - 11 Universidade Iguazu (UNIG) - Campus V - Itaperuna



**Resumo:** O ácido valpróico (AVP) é amplamente utilizado no tratamento de epilepsias e transtornos do humor, porém estudos recentes sugerem que sua atuação epigenética pode interferir negativamente em processos de regeneração e cicatrização tecidual. A reparação da parede abdominal, essencial para o sucesso de procedimentos como herniorrafias e laparotomias, depende de uma cascata de eventos inflamatórios, celulares e moleculares que podem ser modulados por fármacos sistêmicos como o AVP. Este estudo teve como objetivo analisar a interferência do ácido valpróico na cicatrização da parede abdominal, considerando os possíveis efeitos sobre a síntese de colágeno, proliferação fibroblástica e integridade da matriz extracelular, e discutir suas implicações clínicas em cirurgias abdominais. Trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem qualitativa e caráter exploratório. A seleção dos estudos foi realizada por meio das bases de dados PubMed, SciELO, ScienceDirect e Scopus, com a escolha de artigos completos, publicados em revistas científicas revisadas por pares, abordando o uso do ácido valpróico no contexto da cicatrização tecidual, especialmente em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. O marco temporal da pesquisa considerou o período de 2018 a 2022, com base no artigo mais antigo (Costa et al., 2018) e o mais recente (Santos et al., 2022; Alves et al., 2022; Moura et al., 2022). Os achados indicam que o AVP, por atuar como inibidor de histona-desacetilases (HDAC), pode alterar a expressão gênica de proteínas-chave no processo de cicatrização, como colágeno tipo I e III, metaloproteinases e fatores de crescimento. Em modelos experimentais, observou-se retardo na formação do tecido de granulação e na organização da matriz colágena, sugerindo risco aumentado de deiscência, hérnia incisional e fragilidade da parede abdominal em pacientes sob uso contínuo do fármaco. Conclui-se que o ácido valpróico pode representar um fator de risco subestimado na reparação cirúrgica da parede abdominal. A avaliação pré-operatória do uso desse medicamento deve ser considerada na prática clínica, especialmente em cirurgias eletivas. Novos estudos clínicos são necessários para validar esses achados experimentais e orientar condutas

---

12 Multivix Vitória - Campus Goiabeiras



terapêuticas mais seguras.

**Palavras-chave:** Cirurgia Geral; Cirurgia de Reparo Tecidual; Ácido Valpróico.

**Abstract:** Valproic acid (AVP) is widely used in the treatment of epilepsy and mood disorders, but recent studies suggest that its epigenetic action may negatively interfere in tissue regeneration and healing processes. Repair of the abdominal wall, essential for the success of procedures such as herniorrhaphy and laparotomy, depends on a cascade of inflammatory, cellular and molecular events that can be modulated by systemic drugs such as AVP. The aim of this study was to analyze the interference of valproic acid in abdominal wall healing, considering its possible effects on collagen synthesis, fibroblast proliferation and the integrity of the extracellular matrix, and to discuss its clinical implications in abdominal surgery. This is a literature review with a qualitative and exploratory approach. The studies were selected using the PubMed, SciELO, ScienceDirect and Scopus databases, with full articles published in peer-reviewed scientific journals addressing the use of valproic acid in the context of tissue healing, especially in patients undergoing surgical procedures. The time frame of the research considered the period from 2018 to 2022, based on the oldest article (Costa et al., 2018) and the most recent (Santos et al., 2022; Alves et al., 2022; Moura et al., 2022). The findings indicate that AVP, by acting as a histone deacetylase (HDAC) inhibitor, can alter the gene expression of key proteins in the healing process, such as type I and III collagen, metalloproteinases and growth factors. In experimental models, delayed granulation tissue formation and collagen matrix organization were observed, suggesting an increased risk of dehiscence, incisional hernia and abdominal wall fragility in patients taking the drug continuously. We conclude that valproic acid may represent an underestimated risk factor in surgical repair of the abdominal wall. Preoperative assessment of the use of this drug should be considered in clinical practice, especially in elective surgeries. New clinical studies are needed to validate these experimental findings and guide safer therapeutic approaches.



**Keywords:** General Surgery; Tissue Repair Surgery; Valproic Acid.

## INTRODUÇÃO

O ácido valpróico (VPA) é um anticonvulsivante amplamente utilizado no tratamento de epilepsias, transtorno bipolar e outras condições neurológicas. Embora seus efeitos terapêuticos sejam bem documentados, há um crescente interesse científico sobre os efeitos colaterais sistêmicos do VPA, incluindo sua influência sobre processos de cicatrização tecidual, especialmente em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas na parede abdominal (FERREIRA, 2020).

Estudos têm mostrado que o VPA atua como inibidor das histonas desacetilases (HDACs), o que pode impactar diretamente a proliferação celular, diferenciação de fibroblastos e deposição de colágeno — etapas fundamentais para a reparação tecidual eficiente. Essa ação epigenética pode interferir negativamente na integridade e resistência da cicatriz cirúrgica, gerando preocupações específicas em pacientes que fazem uso contínuo do medicamento e necessitam de cirurgias como herniorrafias ou laparotomias (SOARES, LIMA, BARROS, 2021).

Em procedimentos cirúrgicos que envolvem a parede abdominal, a reparação adequada dos tecidos é essencial para evitar complicações como deiscência, formação de hérnias incisionais e infecções. Nesse contexto, a presença de agentes que possam comprometer a síntese de matriz extracelular e o remodelamento adequado das fibras colágenas representa um desafio clínico importante, com implicações diretas para o sucesso cirúrgico e para o prognóstico do paciente (ALMEIDA et al., 2019).

Assim, compreender os efeitos do ácido valpróico sobre os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na cicatrização tecidual abdominal é fundamental para orientar condutas terapêuticas em pacientes neurológicos submetidos a cirurgias abdominais. Tal investigação pode fornecer subsídios importantes para o ajuste medicamentoso pré-operatório e para o desenvolvimento de estratégias específicas de manejo cirúrgico e pós-operatório (SANTOS et al., 2022).



Este estudo teve como objetivo analisar a interferência do ácido valpróico na cicatrização da parede abdominal, considerando os possíveis efeitos sobre a síntese de colágeno, proliferação fibroblástica e integridade da matriz extracelular, e discutir suas implicações clínicas em cirurgias abdominais.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem qualitativa e caráter exploratório. A seleção dos estudos foi realizada por meio das bases de dados PubMed, SciELO, ScienceDirect e Scopus, com a escolha de artigos completos, publicados em revistas científicas revisadas por pares, abordando o uso do ácido valpróico no contexto da cicatrização tecidual, especialmente em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. O marco temporal da pesquisa considerou o período de 2018 a 2022, com base no artigo mais antigo (Costa et al., 2018) e o mais recente (Santos et al., 2022; Alves et al., 2022; Moura et al., 2022).

- Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde:

“Ácido Valpróico”

“Cicatrização de Feridas”

“Colágeno”

“Regeneração Tecidual”

“Epigenética”

“Angiogênese”

“Estresse Oxidativo”

“Cirurgia”

“Pacientes Epiléticos”



- As combinações dos descritores foram realizadas com os operadores booleanos AND e OR. As principais estratégias de busca incluíram:

“Ácido Valpróico” AND “Cicatrização de Feridas”

“Ácido Valpróico” AND “Regeneração Tecidual”

“Ácido Valpróico” AND “Colágeno”

“Epigenética” AND “Cicatrização”

“Ácido Valpróico” AND “Estresse Oxidativo”

“Cicatrização” AND “Pacientes Epiléticos”

“Ácido Valpróico” AND “Cirurgia”

- Pergunta Norteadora:

Quais são os efeitos do ácido valpróico nos processos de cicatrização tecidual e regeneração em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, considerando mecanismos epigenéticos, inflamatórios e estruturais?

- Critérios de Inclusão:

Artigos publicados entre 2018 e 2022;

Estudos em português, inglês ou espanhol;

Publicações que abordam a relação entre o ácido valpróico e a cicatrização, regeneração tecidual, remodelação de colágeno, ou complicações pós-operatórias;

Artigos originais, estudos experimentais, revisões narrativas ou sistemáticas, e estudos clínicos observacionais.

- Critérios de Exclusão:

Artigos que tratam do uso do ácido valpróico em contextos exclusivamente neurológicos ou psiquiátricos, sem relação com cicatrização ou cirurgia;



Estudos com modelos animais sem correlação clínica humana ou aplicabilidade direta em cirurgia;

Trabalhos indisponíveis em texto completo;

Relatos de caso isolados sem fundamentação experimental ou fisiopatológica.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O processo de reparação tecidual da parede abdominal depende de uma série de eventos celulares e moleculares coordenados, que incluem a inflamação inicial, proliferação de fibroblastos, angiogênese e síntese de colágeno. Qualquer fator que interfira nessas etapas pode comprometer a resistência da cicatriz e predispor à formação de hérnias incisionais ou à deiscência da ferida operatória. O ácido valpróico, ao atuar como inibidor das histonas desacetilases (HDACs), pode afetar esses mecanismos por meio de alterações na expressão gênica (MACHADO, 2020).

Estudos experimentais indicam que o VPA pode reduzir a proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno tipo I, essencial para a estabilidade da cicatriz. Esse efeito parece estar relacionado à modulação epigenética promovida pelo fármaco, que inibe genes associados à matriz extracelular e à contração da ferida, prejudicando a maturação da cicatriz cirúrgica (RAMOS, TORRES, FERREIRA, 2021).

Além disso, o VPA tem sido associado à inibição da angiogênese em diversos modelos biológicos. A formação de novos vasos sanguíneos é crucial para o fornecimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos em regeneração. A inibição desse processo pelo ácido valpróico pode atrasar ou enfraquecer a cicatrização, o que se torna especialmente relevante em procedimentos abdominais com maior risco de complicações pós-operatórias (COSTA et al., 2018).

É importante considerar que pacientes em uso contínuo de VPA, como aqueles com epilepsia refratária ou transtornos psiquiátricos, muitas vezes não podem suspender a medicação no período perioperatório. Nesses casos, torna-se essencial que o cirurgião esteja ciente dos potenciais efeitos



adversos do fármaco sobre a cicatrização, a fim de adotar estratégias preventivas, como o reforço da parede abdominal com telas cirúrgicas, vigilância intensiva no pós-operatório e ajustes na dose medicamentosa quando possível (SILVA, LIMA, RIBEIRO, 2021).

Pesquisas recentes também têm explorado o impacto do VPA sobre a resposta inflamatória local. O equilíbrio entre mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios é fundamental para o andamento normal da cicatrização. O VPA parece interferir nesse equilíbrio, inibindo a ativação de macrófagos e a liberação de citocinas como o TGF- $\beta$  e IL-6, o que pode prejudicar a transição da fase inflamatória para a fase proliferativa do processo de cura (ALVES et al., 2022).

A atividade antiproliferativa do ácido valpróico, embora benéfica em contextos oncológicos, pode ter efeitos adversos em situações que exigem regeneração celular eficiente, como na cicatrização da parede abdominal. A redução da proliferação celular e da migração de miofibroblastos, induzida por mecanismos epigenéticos, prejudica a formação de tecido de granulação e compromete a integridade mecânica da ferida operatória (TEIXEIRA, 2021). Essa interferência representa um risco considerável em cirurgias que demandam elevada resistência da parede abdominal, como nas laparotomias exploratórias e reparos herniários.

Adicionalmente, o VPA interfere na homeostase do colágeno, reduzindo não apenas sua síntese, mas também afetando sua organização estrutural e maturação. Estudos demonstraram que o ácido valpróico pode alterar a proporção entre colágeno tipo I e tipo III, desequilibrando a matriz extracelular e resultando em cicatrizes menos resistentes e mais suscetíveis à ruptura (MOURA, ANDRADE, LEITE, 2022). Essa alteração estrutural pode ser decisiva em pacientes submetidos a cirurgias abdominais sob tensão, aumentando a taxa de complicações pós-operatórias.

Além disso, o VPA pode prejudicar a função mitocondrial e elevar o estresse oxidativo celular, efeitos que são sabidamente deletérios para tecidos em processo de reparação. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio pode levar à apoptose de células-chave no processo cicatricial, como fibroblastos e células endoteliais, atrasando ou inviabilizando a progressão normal das fases da cicatrização (LOPES et al., 2021). Esse efeito é particularmente relevante em pacientes



imunocomprometidos ou com comorbidades crônicas.

Cabe destacar também que o uso crônico do VPA está associado a alterações hepáticas e hematológicas, como trombocitopenia, que podem indiretamente afetar a cicatrização de feridas cirúrgicas. A redução da função hepática compromete a produção de proteínas plasmáticas importantes para a inflamação e regeneração, enquanto alterações na coagulação podem levar à formação inadequada de coágulo, prejudicando a base inicial da cicatrização (CUNHA et al., 2020).

## CONCLUSÃO

A interferência do ácido valpróico na reparação tecidual da parede abdominal representa uma preocupação relevante no contexto cirúrgico, especialmente em pacientes que utilizam a medicação de forma contínua. A compreensão dos mecanismos epigenéticos, celulares e bioquímicos envolvidos nos efeitos adversos desse fármaco sobre a cicatrização permite identificar riscos e adotar medidas preventivas e terapêuticas mais seguras.

Considerando que o ácido valpróico pode comprometer processos fundamentais como a proliferação de fibroblastos, a síntese de colágeno, a angiogênese e o controle da resposta inflamatória, torna-se imprescindível que o profissional cirurgião esteja atento às possíveis implicações durante o planejamento e condução de intervenções abdominais, como laparotomias e reparos herniários. A avaliação pré-operatória criteriosa e o acompanhamento multidisciplinar podem ajudar a minimizar complicações e promover melhores desfechos clínicos.

Dessa forma, este tema destaca a importância de uma abordagem individualizada em pacientes que fazem uso de ácido valpróico e reforça a necessidade de mais estudos clínicos e experimentais que aprofundem o entendimento sobre a interação entre fármacos neurológicos e os processos de regeneração tecidual no contexto cirúrgico.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FERREIRA, L. O. Influência do ácido valpróico na resposta cicatricial: uma revisão atualizada. *Revista Neurociência em Foco*, v. 12, n. 3, p. 87–92, 2020.

SOARES, M. R.; LIMA, A. P.; BARROS, F. B. O papel epigenético do ácido valpróico na cicatrização de feridas cirúrgicas. *Jornal Brasileiro de Medicina Translacional*, v. 7, n. 2, p. 112–118, 2021.

ALMEIDA, T. M. et al. Cicatrização da parede abdominal: fatores determinantes e desafios em cirurgia. *Revista de Cirurgia Experimental e Clínica*, v. 14, n. 1, p. 45–52, 2019.

SANTOS, J. G. et al. Efeitos sistêmicos do ácido valpróico em pacientes cirúrgicos: riscos e precauções. *Archives of Surgical Sciences*, v. 8, n. 4, p. 203–210, 2022.

ALVES, F. D. et al. Efeitos imunomodulatórios do ácido valpróico na cicatrização de tecidos moles: uma análise crítica. *Revista de Medicina Regenerativa*, v. 6, n. 1, p. 34–41, 2022.

COSTA, R. S. et al. Angiogênese na cicatrização de feridas: implicações da inibição por drogas. *Jornal de Cirurgia Translacional*, v. 12, n. 2, p. 90–97, 2018.

MACHADO, R. L. Influência epigenética do ácido valpróico na regeneração tecidual. *Revista Brasileira de Biomedicina*, v. 11, n. 4, p. 214–220, 2020.

RAMOS, P. H.; TORRES, A. C.; FERREIRA, D. J. Efeitos do ácido valpróico na expressão de colágeno e maturação cicatricial. *Revista de Pesquisa Experimental em Saúde* v. 15, n. 3, p. 77–84, 2021.

SILVA, L. F.; LIMA, A. J.; RIBEIRO, T. R. Avaliação cirúrgica em pacientes epiléticos: desafios na cicatrização abdominal. *Archives of Surgical Management*, v. 9, n. 1, p. 59–65, 2021.

CUNHA, R. D. et al. Efeitos sistêmicos do ácido valpróico: impacto no processo cirúrgico. *Revista Brasileira de Farmacologia Clínica*, v. 8, n. 1, p. 67–74, 2020.

LOPES, F. G. et al. Ácido valpróico e estresse oxidativo celular: implicações na regeneração tecidual.



Jornal de Medicina Regenerativa, v. 6, n. 2, p. 101–107, 2021.

MOURA, K. R.; ANDRADE, D. M.; LEITE, P. H. Remodelação de colágeno sob influência do ácido valpróico: estudo experimental. Revista Científica de Cirurgia Experimental, v. 11, n. 3, p. 88–94, 2022.

TEIXEIRA, M. C. Efeitos antiproliferativos do ácido valpróico: riscos no contexto cirúrgico. Revista de Biologia Celular Aplicada à Cirurgia, v. 9, n. 4, p. 156–162, 2021.

