



[Acta Cirurgica Brasileira](#)

On-line version ISSN 1678-2674

Acta Cir. Bras. vol. 13 n. 3 São Paulo July/Aug./Sep. 1998

<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86501998000300004>

EFEITO DO DICLOFENACO DE SÓDIO NA CICATRIZAÇÃO DA PAREDE ABDOMINAL DE RATOS.

João Ricardo F. Tognini ¹
 Saul Goldenberg ²
 Manuel de Jesus Simões ³
 Leandro Sauer ⁴
 Rosana Leite de Melo ⁵
 Pedro Leopoldo A. Ortiz ⁶

TOGNINI, J.R.F.; GOLDENBERG, S; SIMÕES, M.J.; SAUER, L.; MELO, R.L.; ORTIZ, P.L.A. – Efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede abdominal de ratos. *Acta Cir. Bras.*, 13(3):00-00, 1998.

RESUMO - O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede abdominal de ratos. Foram utilizados 40 (quarenta) ratos machos Wistar, submetidos a laparotomia com técnica padronizada, distribuídos em dois grupos, um grupo controle e outro onde se administrou o diclofenaco de sódio - 3 mg/kg/dia, via intramuscular durante 4 (quatro) dias consecutivos. Ao sétimo e ao décimo quarto dias de pós-operatório, respectivamente, fora realizada a eutanásia, retirando-se a camada músculo-facial abdominal envolvendo a cicatriz operatória para a realização do estudo histológico. Os segmentos foram corados por Hematoxilina-Eosina e Picrosirius Red F3BA, sendo feita observação qualitativa do processo cicatricial e quantitativa do colágeno. Os resultados encontrados foram analisados estatisticamente. Concluiu-se que a cicatriz da parede abdominal de rato tratado com o diclofenaco de sódio apresenta menor quantidade de fibras colágenas no 7º e 14º dias de pós-operatório, quando comparado a animal do grupo controle.

DESCRIPTORIOS: Cicatrização. Colágeno. Diclofenaco de sódio. Ratos.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) são drogas usadas rotineiramente em clínica, freqüentemente empregados no período pós-operatório imediato para analgesia, e tem em comum a diminuição da produção de prostaglandinas. Porém, os AINH levam a vários outros efeitos, como por exemplo nos macrófagos, condrócitos e linfócitos⁴.

Estudo experimental utilizando 18 ratos observou que os AINH agem de forma importante na migração e/ ou proliferação dos fibroblastos, porém sem interferirem na produção de fibras colágenas¹¹.

Porém, ao se estudar a cicatrização de anastomoses intestinais, observou-se alterações no colágeno. Estudo utilizando 222 ratos concluiu que o diclofenaco de sódio (DS), é um exemplo de AINH que leva a alterações importantes na cicatrização de anastomoses intestinais, devido a diminuição na síntese de colágeno¹⁶. Outro trabalho que estudou o efeito do DS em anastomoses colônicas de 226 ratos, concluiu que o mesmo leva a cicatrizes menos resistentes devido ao retardo da síntese de colágeno¹⁰.

Devido a possibilidade desses medicamentos levarem a retardos nos processos cicatriciais, inclusive nos da parede abdominal, onde não se encontrou trabalhos na literatura, decidiu-se estudar os efeitos destas drogas no processo de reparação tecidual da parede abdominal, num modelo experimental com metodização padronizada.

My SciELO

Custom services

Services on Demand

Article

- Article in xml format
- Article references
- How to cite this article
- Curriculum ScienTI
- Automatic translation
- Send this article by e-mail

Indicators

Related links

Bookmark

| [More](#)

OBJETIVO

Avaliar o efeito do Diclofenaco de Sódio no processo de cicatrização da parede abdominal de ratos.

MÉTODO

AMOSTRA

Foram utilizados 40 ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*), da linhagem Wistar ADOLFO LUTZ-UFMS, oriundos do biotério Central da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, com peso variando de 267 a 300 gramas.

Os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos:

Grupo Controle (C): constituído por 20 ratos submetidos à laparotomia que receberam solução fisiológica (SF) por via intra muscular, em dose única diária, durante quatro dias consecutivos a partir do dia da operação. Este grupo foi subdividido em dois subgrupos - GC-7 e GC-14, conforme o dia da eutanásia respectivamente com 7 e 14 dias de pós-operatório.

Grupo Diclofenaco (D): constituído por 20 ratos submetidos à laparotomia e tratados com diclofenaco de sódio, na dose de 3 mg/kg de peso corporal por dia, administrados por via intra muscular, em dose única diária, durante quatro dias consecutivos¹⁰. Também foram subdivididos em GD-7 e GD-14, conforme o dia da eutanásia.

PROCEDIMENTOS

As operações e eutanásias foram realizadas no laboratório de cirurgia experimental do Departamento Clínica Cirúrgica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Os ratos foram mantidos com água e ração apropriada, à vontade, em gaiolas de 0,15 metros quadrados, 5 animais em cada gaiola até o momento da operação, quando foram identificados e pesados e posteriormente anestesiados com Tiopental na dose de 50 miligramas por quilo de peso via intraperitoneal.

O ato operatório seguiu metodização padronizada para os animais de ambos os grupos. Foi realizada incisão abdominal longitudinal mediana de 5 cm (centímetros), a partir do *processus xiphoides*, e a *pellis* rebatida expondo *linea alba*.

A *fascia* foi demarcada com corante (azul de metileno), na extensão de 3 cm, 1 cm a partir do *processus xiphoides*, nos locais que seriam passados os pontos para a síntese, a 0,5 cm da *linea alba* e a 1 cm de distância entre eles, num total de 3 pontos.

Realizou-se a incisão longitudinal de 3 cm na *linea alba*, com a extremidade cranial a 1 cm do *processus xiphoides*, interessando todos os planos, inclusive realizando celiotomia.

Após aberta a cavidade abdominal realizou-se fechamento em plano único musculofascial, com pontos separados em "figura de oito vertical"⁶ com fio de poliamida monofilamentar 4-0.

No tempo operatório final, a *pellis* foi suturada de maneira contínua com fio das mesmas características.

Após, os animais foram colocados nas suas respectivas gaiolas da mesma forma do período pré operatório. Receberam SF ou DS intra-muscular durante quatro dias consecutivos conforme grupo pertencente.

Nos momentos estabelecidos para a eutanásia, os animais foram pesados e anestesiados da mesma maneira do dia da operação.

Posteriormente cada rato foi imobilizado na mesa cirúrgica, efetuando-se a retirada da sutura cutânea e abertura da cicatriz expondo o plano musculo-fascial e a linha de sutura anteriormente realizada, e imediatamente retirada em bloco toda a parede abdominal anterior para ser preparada para exame, onde se preparou segmentos de 2x1 cm para exame histológico.

Os segmentos descritos foram fixados em formol a 10% (dez por cento) por 48 horas e após este período foram retiradas as suturas, incluso em parafina e realizados cortes transversais de 5 micrômetros e posterior coloração por Hematoxilina Eosina e Picrosirius Red F3BA³.

Foi realizado estudo microscópico do processo de reparação tecidual e a avaliação quantitativa morfométrica de colágeno existente na linha de sutura, utilizando ocular micrométrica K8x, com retículo de 25 pontos, adaptada a microscópio de luz, com os resultados refletindo uma relação num total de 1000 pontos. Os valores foram submetidos à análise estatística.

Para análise dos resultados foram utilizados testes paramétricos, levando-se em conta a natureza das variáveis estudadas e a variabilidade das medidas efetuadas.

Foram aplicados os seguintes testes:

Análise de variância com dois fatores para comparar os valores encontrados de fibras colágenas nas cicatrizes da parede abdominal de ratos de ambos os grupos. Esta análise foi complementada pelo teste de mínimas diferenças significativas.

Nos testes fixou-se em 0,01 ou 1% ($\alpha=0,01$) o nível para a rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com asterisco os valores significantes.

RESULTADOS

TABELA 1 - Ratos dos grupos C e D segundo a quantidade de colágeno avaliada nas linhas de sutura, por 1000 pontos em ocular micrométrica com retículo de 25 pontos.

	GRUPO CONTROLE		GRUPO DICLOFENACO	
	7 dias	14 dias	7 dias	14 dias
	280	630	180	260
	310	585	135	230
	420	605	125	310
	435	660	100	290
	460	520	155	325
	330	500	165	315
	380	620	150	210
	365	590	130	220
	350	600	150	290
	390	590	110	250
Média	372	580	140	250

Análise de variância, com dois fatores, ($p < 10^{-20}$)*.

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F _{calculado}	p-valor
Diclofenaco	1	761760	761760	386,7	10^{-20} *
Dias	1	302760	302760	153,7	10^{-13} *
Interação	1	19360	19360	9,8	0.003*
Erro	36	70910	1970		
Total	39	1154790			

Teste de Mínimas Diferenças Significativas.

As diferenças, entre cada um dos quatro grupos, com relação a quantidade de colágeno, foram significativas ($p < 0.001$), ordenadas da menor para a maior quantidade:

G. Diclofenaco 7 dias < G. Diclofenaco 14 dias < G. Controle 7 dias < G. Controle 14 dias

Para melhor ilustração, foi feito um gráfico (figura 1) mostrando a evolução da quantidade de fibras colágenas em relação ao tempo, evidenciando a diferença existente entre os grupos.

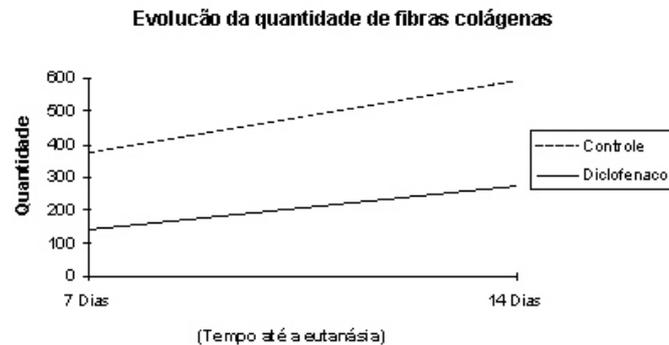


Fig. 1 - Ratos dos grupos C e D quanto a evolução da quantidade de colágeno, em relação ao tempo.

Em relação ao estudo histológico, foi realizado também uma descrição dos fenômenos cicatriciais existentes em cada grupo distinto, observando os seguintes achados:

Grupo Controle - 7 dias: No local da linha de sutura notou-se tecido de granulação constituído por fibras colágenas, fibroblastos e grande concentração de vasos sanguíneos. Observou-se também a presença de fibras musculares de pequeno diâmetro com núcleos centrais e áreas vacuoladas.

Grupo Diclofenaco - 7 dias:

Notou-se no lugar da linha de sutura tecido de granulação menos desenvolvido que no grupo controle, com menor concentração de fibras colágenas, porém com mais fibroblastos e vasos sanguíneos, em fase aguda de resposta inflamatória.

Grupo Controle - 14 dias: Observou-se que o local da linha de sutura estava preenchido por tecido conjuntivo denso rico em fibras colágenas, com menores sinais de reação inflamatória aguda, denotando já início do processo de retração cicatricial com reconstituição de fibras musculares.

Grupo Diclofenaco - 14 dias:

Notou-se também na linha de sutura menor concentração de fibras colágenas do que no grupo controle, com maiores sinais de processo agudo, onde verificava-se grande concentração de vasos sanguíneos, indicando retardo no processo cicatricial.

DISCUSSÃO

Os AINH são drogas largamente utilizadas em clínica. É estimado que um em cada sete americanos faz uso de um AINH. Em 1986, de 70 milhões de prescrições realizadas nos Estados Unidos, 4 % (quatro por cento) do total eram AINH⁴.

Nessas drogas os mecanismos de ação não são completamente conhecidos. Sabe-se que a sua principal ação é a inibição da síntese das prostaglandinas, fato este importante, mas não único no intrigado fenômeno da inflamação¹³.

O DS é um AINH derivado do ácido fenil-acético, possuidor de meia vida curta com menos de seis horas. Como todo AINH age principalmente inibindo a via ciclo oxigenase a qual produz as prostaglandinas, prostaciclínas e tromboxana¹².

Em trabalho experimental que estudou o AINH na cicatrização de anastomoses intestinais em ratos com especial atenção às mudanças dos níveis de colágeno na região operatória, utilizando piroxicam, ibuprofeno, ácido acetil salicílico e a indometacina, concluiu-se que os AINH podem limitar a degradação pós-operatória de colágeno em anastomoses colônicas, mas ao mesmo tempo podem aumentar a susceptibilidade dos ratos à infecção cirúrgica⁹.

Estudo analisando a ação do diclofenaco de sódio no cólon de ratos, constatou que o AINH induz um processo inflamatório no processo cicatricial do intestino levando a alterações importantes nas propriedades biomecânicas na parede intestinal, resultando cicatrizes com menor resistência e com menores quantidade de fibras colágenas¹⁶.

Neste experimento, usou-se o DS para verificar sua possibilidade de provocar retardo no processo cicatricial de laparotomias, importante na prática clínica diária, pois o conhecimento de condições que possam aumentar as taxas de complicações pode colaborar para a redução de taxas de morbidade.

A cicatrização constitui fenômeno químico, físico e biológico que ocorre após lesão de qualquer natureza, possuidora de várias fases que se superpõem e se relacionam reciprocamente, constituindo um processo harmônico, único e contínuo⁵

Das fases da cicatrização destaca-se a de fibroplasia notada 48 horas após a execução da lesão, caracterizada pela invasão de fibroblastos que se multiplicam, proliferam e passam a secretar as proteínas características do tecido em reparação².

O fibroblasto produz a substância fundamental amorfa-mucopolissacarídeos envolvidos com a produção e orientação das fibras colágenas bem como o tamanho dessas fibras e a síntese propriamente de colágeno⁷.

À exceção dos ferimentos que atingem apenas superficialmente a epiderme, todos os demais serão repostos pela formação de tecido conjuntivo fibroso, que é constituído na sua totalidade por fibras colágenas¹.

As primeiras fibras colágenas surgem em quatro a cinco dias. No início da fase proliferativa, a síntese e a lise de colágeno se dão simultaneamente. Qualquer intensificação da lise ou atraso ou diminuição da síntese podem causar a deiscência de uma ferida ou anastomose⁵.

O colágeno é o responsável pela força e integridade de todos os tecidos, sendo que a força e a integridade do tecido de reparação reside no tipo e na quantidade de fibras colágenas⁸. Desta maneira, o meio escolhido para avaliar a reparação tecidual da parede abdominal de ratos tratados com DS, foi a de mensurar as fibras colágenas existentes na linha de sutura.

Os procedimentos de técnica operatória e exame histológico foram baseados na metodização já adotada por esses pesquisadores para estudos da cicatrização da parede abdominal de ratos¹⁵.

Este experimento mostrou que a diferença entre os grupos se deu no sétimo e décimo quarto dias, onde a concentração de fibras colágenas foi maior no grupo onde não foi usado anti-inflamatório, sugerindo que esse medicamento causaria um retardo nos processos de reparação tecidual na parede abdominal dos animais.

Os estudos da cicatrização da parede abdominal, usualmente visam identificar técnicas, materiais e condições que diminuam as complicações como deiscências e eventrações.

Diversos modelos são utilizados e a continuidade desses experimentos são relevantes, sempre em direção das melhores maneiras onde se evitam complicações no fechamento da parede abdominal, como também os estudos das possíveis interferências que medicamentos possam ter nos processos de reparação tecidual.

CONCLUSÃO

A cicatriz da parede abdominal de rato tratado com diclofenaco sódico apresenta menor quantidade de fibras colágenas no 7º e 14º dias de pós-operatório, do que a cicatriz da parede abdominal de rato que não foi utilizada a droga.

REFERÊNCIAS

- 1- AUN, F. - Problemas clínicos em pacientes cirúrgicos. In AUN, F. & BEVILACQUA, R.G. - *Manual de cirurgia*. 1 ed. São Paulo, E.P.U., 1995. p.147-51. [[Links](#)]
- 2- BEVILACQUA, R.G. & MODOLIN, M.L.A. - Cicatrização. In AUN, F. & BEVILACQUA, R.G. - *Manual de Cirurgia*. 1 ed. São Paulo, E.P.U., 1995. p.01-19. [[Links](#)]
- 3- CONSTANTINE, V.S. & MOWRY, R.W. - Selective staining of human dermal collagen: the use of Picrosirius Red F3BA with polarization microscopy. *J. Invest. Dermatol.* 50:419-24, 1968. [[Links](#)]
- 4- HIRSCHOWITZ, B.I. - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gut. *South. Med. J.*, 89:259-63, 1996. [[Links](#)]
- 5- HUNT, T.K. & GOODSON, W.H. - Cicatrização das feridas. In WAY, L. W. - *Cirurgia Diagnóstico e Tratamento*. 9 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993. p.67-75. [[Links](#)]
- 6- JONES, T.E.; NEWELL, E.T.; BRUBAKER, R.E. - The use of alloy steel wire in the closure of abdominal wounds. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 72:1056-9, 1941. [[Links](#)]
- 7- JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO, J. - Tecidos conjuntivos. In JUNQUEIRA E CARNEIRO - *Histologia Básica*. 7 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1993. p 65-87.

- 8- KLEIMAN, I.; SIMÕES, M.J.; GOLDENBERG, S. - Aspectos atuais do processo de reparação tecidual. *Acta Cir. Bras.*, 10:2-8, 1995. [[Links](#)]
- 9- MASTBOOM, W.J.B.; LENDRIKS, T.; ELTEREN e BOER, H.H.M. - The influence of NSAIDS on Experimental intestinal anastomosis. *Dis. colon rectum*, 34:236-43, 1991. [[Links](#)]
- 10-MINOSSI, J.G.; LEITE, C.V.C.; NARESSE, L.E.; RODRIGUES, M.A.M.; BURINI, R.C.; KOBAYASI, S.- Ação do diclofenaco de sódio em anastomoses realizadas no cólon distal de ratos. *Acta Cir. Bras.*, 11:116-20, 1996. [[Links](#)]
- 11- PRANDI FILHO, W.; SIMÕES, M. J.; KULAY Jr., L.; GOLDENBERG, S. -Aspectos morfológicos e morfométricos do processo inflamatório provocado por fio de algodão no subcutâneo de ratos tratados com diclofenaco sódico. *Acta Cir. Bras.*, 32:32-7, 1988. [[Links](#)]
- 12- RANG, H.P & DALE, M.M. - Drogas usadas em supressão de reações inflamatórias e imunológicas. In RANG, H.P. & DALE, M.M. -*FARMACOLOGIA*. 2 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993. p.175-93. [[Links](#)]
- 13- SATO, E.I.; FERRAZ, M.B.; SZEJNFELD, V.L; ATRA, E. - Drogas básicas utilizadas em reumatologia. In Atualização Terapêutica 1997 18 edição - São Paulo, Artes Médicas, 1997 p. 487-500. [[Links](#)]
- 14- SEID, M.H.; McDANIEL-OWNES, M.; POOLE Jr., G.V.; MEEKS, G.R. - A randomized trial of abdominal incision suture technique and wound strength in rats. *Arch. Surg.*, 130:349-7, 1995. [[Links](#)]
- 15- TOGNINI, J.R.F.; GOLDENBERG, S.; NARESSE, L.E.; SIMÕES, M.J.; ALVES, F.L.G.; MAGALHÃES, A.M. - Estudo comparativo entre a sutura contínua e a com pontos separados na parede abdominal de ratos. *Acta Cir. Bras.* 12:249-54, 1997.
- 16- VERDERESE, L. R. M.; LEITE, C.V.C.; MERCADANTE, S.; SADATSUNE, S.; CURI E KOBAYASI. - Ação do diclofenaco de sódio, após a interrupção da peritonite estercorácea, no cólon de ratos. Estudo da resistência mecânica e do colágeno tecidual. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo* 50: 254-8, 1995. [[Links](#)]

TOGNINI, J.R.F.; GOLDENBERG, S.; SIMÕES, M.J.; SAUER, L.; MELO, R.L.; ORTIZ, P.L.A. -Effects of sodium diclofenac on the abdominal wall healing in rats. *Acta Cir. Bras.*, 13(3):00-00, 1998.

SUMMARY: The aim of the experiment was to do a valuation of the effect of the sodium diclofenac on the collagenous synthesis in abdominal wall healing. It was used 40 male Wistar rats to do longitudinal laparotomies with a standardized technique, divided into 2 groups: One without the drug (control group) and another group which were administrated sodium diclofenac (3mg/kg) every day for 4 days. In the 7th and 14th postoperative day, 10 animals of each group were submitted to euthanasia and the front abdominal wall involving the scar was removed to be prepared to histological analysis. The segments were prepared with Hematoxylin-Eosin and Picrosirius Red F3BA, in order to do either a general view of healing process or a quantitative valuation of collagenous. The resultant data were submitted to statistical analysis. It was concluded that the abdominal wall scar in rats treated with sodium diclofenac had less collagenous fibres in the 7th and 14th postoperative days than rats from the control group.

SUBJECT HEADINGS: Wound healing. Collagenous. Sodium diclofenac. Rats.

Endereço para correspondência:

JOÃO RICARDO F. TOGNINI

Rua Maracaju 783. Centro. Campo Grande M.S. CEP – 79.002-214

Fones: (067) 724-2190 741-5974 982-6251

E-mail: jrtog@msinternet.com.br

Data do recebimento: 20.01.98

Data da revisão: 18.02.98

Data da aprovação: 26.03.98

1

Professor Auxiliar do Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Mestre em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental pela Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

2 Professor Titular do Departamento de Cirurgia da UNIFESP-EPM.

3 Professor Doutor do Departamento de Morfologia da UNIFESP-EPM.

⁴ Professor Assistente Mestre do Departamento de Computação e Estatística da UFMS.

⁵ Médica graduada na UFMS.

⁶ Aluno do Curso de Medicina da UFMS



All the contents of this journal, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution License](#)

Acta Cirúrgica Brasileira/SOBRADPEC

Al. Rio Claro, 179/141
01332-010 São Paulo SP Brazil
Tel./Fax: +55 11 3287-8814



sgolden@terra.com.br