



Acta Cirurgica Brasileira

versão On-line ISSN 1678-2674

Acta Cir. Bras. v.15 n.3 São Paulo jul./ago./set. 2000

<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502000000300002>

ESTUDO BIOMECÂNICO E MORFOLÓGICO DA CICATRIZAÇÃO DA PAREDE ABDOMINAL SOB AÇÃO DE MELOXICAM¹

João Ricardo F. Tognini²

Djalma José Fagundes³

Neil Ferreira Novo⁴

Yara Juliano⁴

Tognini JRF, Fagundes DJ, Novo NF, Juliano Y. Estudo biomecânico e morfológico da cicatrização da parede abdominal de ratos sob ação de meloxicam. Acta Cir Bras [serial online] 2000 Jul-Sept; 15(3). Available from: URL: <http://www.scielo.br/acb>.

RESUMO: Foi realizado um estudo biomecânico e morfológico da cicatrização da parede abdominal sob ação do meloxicam. Os 60 ratos do grupo controle receberam meloxicam na dose única diária de 0,3 ml de solução salina de cloreto de sódio a 0,9% via intramuscular por 4 dias consecutivos. O grupo experimento foram submetidos a laparotomia e posterior síntese por técnica padronizada. desse grupo também receberam meloxicam ou solução salina da mesma maneira do grupo controle ou 15° dias de observação os animais foram avaliados quanto a curva ponderal e os segmentos cicatrizados de laparotomias foram submetidos a análise de força de ruptura por meio de um teste histológico (quantificação de colágeno e macrófagos com auxílio de um programa informatizado) foram submetidos a testes estatísticos (alfa#0,05). A curva ponderal mostrou menor perda de peso que receberam meloxicam no 5° dia de observação, provavelmente devido a menor dor pós-operatória de ruptura e a análise histológica não mostraram diferenças significantes entre os grupos, demonstrando que meloxicam não interfere na cicatrização. Conclui-se que o meloxicam não induz a alterações bioquímicas e morfológicas na cicatrização da ferida operatória da parede abdominal de ratos.

DESCRITORES: Meloxicam. Músculos abdominais. Cicatrização de feridas. Colágeno. Ratos.

INTRODUÇÃO

Meu SciELO

Serviços cust

Serviços Persona

Artigo

Artigo em XML

Referências d

Como citar es

Curriculum Sc

Tradução autc

Enviar este ar

Indicadores

Links relacionad

Bookmark

Devido ao amplo mecanismo de ação, os antiinflamatórios não hormonais (AINH) são utilizados em situações onde se busca controle da dor, febre e do processo inflamatório. Desta maneira são empregados generosamente no decorrer de pós-operatório das mais variáveis entidades cirúrgicas^{1,2}.

Alguns trabalhos experimentais foram realizados com o objetivo de estudar a ação de um exemplo de caso o diclofenaco de sódio na cicatrização de intestino delgado e grosso de ratos com³ ou sem⁴ assim como o efeito deste medicamento na cicatrização da parede abdominal desses animais⁶.

Os resultados obtidos por essas pesquisas foram bastante semelhantes, ou seja, quando utilizados no período pós-operatório em animais de experimentação, houve um prejuízo na cicatrização dos estudados.

Uma grande contribuição ao entendimento do mecanismo de ação dos AINH foi dada ao identificar isoformas da enzima ciclooxigenase (COX), e por conseguinte o desenvolvimento de medicamentos que bloqueio da síntese de prostaglandinas consequentes apenas a processos patológicos, evitando-se a possível gama de efeitos colaterais atribuídos aos medicamentos clássicos^{7,8,1,9,2}.

O meloxicam, uma enolcarboxamida cuja estrutura química é *4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido)*, é um novo AINH preferencialmente inibidor da COX 2 e na sua estrutura química em relação a outros AINH de seu grupo⁷.

Os eficazes efeitos antiinflamatório, analgésico, antipirético, assim como a tolerância gástrica, renal, no metabolismo da cartilagem e as interações farmacológicas do meloxicam já foram estudadas.

Sobre o possível efeito da droga no tecido conjuntivo e sua influência na cicatrização, de acordo com a pesquisa que visa identificar agentes que interferem na cicatrização da parede abdominal e no identificar fatores que favoreçam ou desfavoreçam complicações relativas à sua síntese, decidiu-se por um modelo experimental padronizado os efeitos biomecânicos e morfológicos do meloxicam no processo de reparação tecidual da parede abdominal.

OBJETIVO

Realizar estudo biomecânico e morfológico da cicatrização de uma ferida operatória da parede abdominal em ratos, sob ação do meloxicam.

MÉTODOS

Amostra

Foram utilizados 120 ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*), da linhagem Wistar-EPM, procedentes do Centro de Experimentação Central da UFMS, com peso variando de 250 a 300 gramas e idade de 78 a 90 dias.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos:

Grupo CS (Controle/solução salina): formado por 30 animais que por 4 dias consecutivos receberam injeção intramuscular de solução salina de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina), e após período de observação de 5, 10 ou 15 dias foram submetidos a eutanásia.

Grupo CM (Controle/meloxicam): formado por 30 animais que por 4 dias consecutivos receberam injeção intramuscular diária de meloxicam e após os mesmos períodos de observação, foram submetidos a eutanásia.

Grupo LS (Laparotomia/solução salina): formado por 30 animais submetidos a uma laparotomia a partir do pós-operatório imediato, tiveram tratamento semelhante aos animais do Grupo CS.

Grupo LM (Laparotomia/meloxicam): formado por 30 animais submetidos a uma laparotomia a partir do pós-operatório imediato receberam tratamento semelhante aos animais do Grupo CM.

Procedimentos

Os animais foram mantidos no laboratório, inicialmente por período de adaptação de 5 dias alojados em gaiolas de 0,15 metros quadrados, sendo 5 animais em cada uma, com água e ração apropriada às condições de luminosidade, temperatura e ruído controlados. No dia inicial dos procedimentos, foram identificados e pesados.

Os animais do grupo CS (controle/solução salina) foram submetidos a injeções diárias de 0,3 ml de solução salina por 4 dias seguidos, mantidos em observação até os dias programados para a eutanásia.

Os animais do grupo CM (controle/meloxicam) receberam injeção intramuscular diária, por 4 dias de meloxicam na dose de $0,5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-10}$, e foram mantidos em observação até completar os períodos de 15 dias.

Os animais dos grupos LS e LM foram submetidos ao procedimento operatório.

No momento das operações, os animais foram identificados, pesados e anestesiados com injeção de pentobarbital sódico na dose de $50\text{mg}\cdot\text{kg}^{-10}$.

A partir daí foi realizada laparotomia conforme já padronizado¹¹, que consistiu na abertura da parede abdominal e posterior síntese do plano músculo-peritônio-aponeurótico com sutura com poliamida 4-0, e após sutura com as mesmas características na pele.

A partir do ato operatório, no grupo LS (laparotomia/solução salina) foram administradas por 4 dias injeções diárias intramusculares de 0,3ml de solução salina 0,9% e no grupo LM (laparotomia/meloxicam) também por 4 dias consecutivos, dose única diária intramuscular de meloxicam a $0,5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-10}$.

Nos períodos escolhidos para avaliação (5°, 10° ou 15° dia de pós-operatório), os animais dos dois subgrupos foram identificados, pesados e anestesiados.

Nos animais dos grupos LS e LM foram retirados os pontos da cicatriz cutânea, que foi ampliada até o xifo-púbica, e exposto amplamente o folheto músculo-aponeurótico e a cicatriz da laparotomia. Uma incisão em "U" de aproximadamente 6cm de comprimento por 5cm de largura, foi retirado um retalho de aponeurótico, incluindo a linha de sutura da operação anterior.

Após esse procedimento, foi realizada a eutanásia por exangüinação, comum a todos os animais.

Os retalhos músculo-aponeuróticos de todos os animais foram então divididos em dois segmentos: um caudal, sendo cada segmento com 2cm no sentido longitudinal e 4cm no sentido transversal.

Um dos segmentos da parede abdominal de cada animal foi fixado em formol a 10% para exame histológico e o outro imerso em solução contendo 60ml de solução salina e 0,5ml de trietiliodeto de galamina para serem preparadas para a análise da força de tensão¹².

Os segmentos destinados à análise da força de ruptura foram embalados individualmente em sacos e submetidos a congelamento rápido em anidrido carbônico (gelo seco) a 80 graus centígrados, permanecendo nessas condições por período máximo de 20 dias até a data da realização do teste.

Os testes da força de ruptura da parede abdominal foram realizados com a utilização de máquina de acionamento eletromecânico conectado a microcomputador. A velocidade do ensaio de ruptura pelo aparelho foi de 30 milímetros por minuto e os resultados da força necessária para ruptura das cicatrizes expressos em grama-força.

Nos grupos LS5 e LM5, só foi possível analisar 9 segmentos dos 10 inicialmente preparados, pois romperam ao serem colocadas no aparelho antes que pudessem ser mensuradas as forças de ruptura, trazendo prejuízos à análise estatística. Os segmentos destinados para exame histológico foram fixados em 10% por 48 horas e após foram preparados para estudo histológico, com o preparo de 3 lâminas: uma corada por Hematoxilina Eosina (HE), outra corada por *Picrosirius Red* e uma terceira preparada para exame imunohistoquímico de identificação de macrófagos.

A identificação dos macrófagos foi possível com a utilização do anticorpo monoclonal HAM56. Foi utilizado o sistema avidina-biotina peroxidase (ABC)⁹. Como a pesquisa visou estudar os efeitos do processo cicatricial da parede abdominal suturada, os estudos histológicos foram realizados apenas nos grupos laparotomia, pois os dos grupos controle não possuíam linha de sutura.

O exame quantitativo, tanto do colágeno quanto dos macrófagos, foi realizado mediante o uso de informatizado de análise de imagens (Imagelab[®]) baseado nos princípios de espectrofotometria

A padronização óptica da captação e processamento de imagens foi feita de forma semelhante e lâminas, com os resultados refletindo a porcentagem de área ocupada pelas fibras colágenas ou após ter sido feita a média de 2 campos estudados.

Também em microscopia óptica foi realizada uma análise descritiva dos fenômenos cicatriciais. Não preocupou-se em realizar um exame qualitativo dos fenômenos existentes nas linhas de sutura.

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

Foram aplicados os seguintes testes:

1- teste de MANN-WHITNEY¹⁵, para duas amostras independentes, com o objetivo de comparar CM e os grupos LS e LM em relação às diferenças percentuais (%) dos pesos observados entre o pré-operatório ou inicial e final da observação, no grupo controle.

Para o cálculo do) %, foi aplicada a fórmula:

$$\text{) \%} = \frac{\text{Peso eutanásia} - \text{Peso pré-operatório}}{\text{Peso pré-operatório}} \times 100$$

O mesmo teste foi aplicado para comparar os mesmos grupos quanto a força de rotura, quantidade de macrófagos. Este teste foi aplicado, separadamente, para os períodos 5, 10 e 15 dias de pós-operatório.

2 - Análise de variância por postos de KRUSKAL-WALLIS¹⁵ para comparar os grupos de eutanásia em 5, 10 e 15 dias, em relação aos valores das variáveis estudadas. Esta análise foi aplicada, em separado, para os quatro grupos estudados e quando mostrou diferença significativa, foi complementada pelo teste múltiplas¹⁶.

Nos testes fixou-se em 0,05 ou 5% (alfa = 0,05) o nível de rejeição da hipótese de nulidade, assinalados com asterisco os valores significantes.

RESULTADOS

Análise microscópica qualitativa

Ao serem observadas as lâminas, verificou-se que as cicatrizes dos ratos de ambos os grupos tinham características semelhantes ao processo de reparação tecidual muito semelhante entre si, sugerindo que não houve interferência do medicamento no processo inflamatório cicatricial. Essas observações foram assim descritas:

Grupo GLS e GLM - 5 dias: Na região de intersecção das fibras musculares, observou-se tecido conectivo exibindo edema acentuado, intensa proliferação fibroblástica, com presença de numerosas figuras de células em mitose com proliferação vascular e congestão. Também foram observados em exemplos dos dois grupos um número moderado de linfócitos e moderado número de neutrófilos.

Grupo GLS e GLM -10 dias: Nos animais dos dois grupos, verificou-se fibrose mais densa, com presença de colágeno, permeando fibras musculares em reestruturação e discreta congestão vascular. O tecido conectivo é constituído agora por linfócitos, plasmócitos e ocasionais células gigantes multinucleadas que se encontram no redor do orifício de inserção do fio.

Grupo GLS e GLM - 15 dias: Por esta ocasião o tecido fibroso está maduro, denso e verificou-se presença de células gigantes tipo corpo estranho circundando o orifício de inserção do fio cirúrgico. Na maioria dos exemplares estudados de exemplares dos dois grupos, observou-se reconstituição completa da parede abdominal muscular típica.

DISCUSSÃO

Um fator relevante para a escolha do animal é que a farmacocinética do meloxicam no rato é ex semelhante a do homem, sendo este o modelo animal mais adequado para comparação, inclusive escolhido para prognósticos clínicos. A ligação do fármaco às proteínas do plasma do rato é com homem¹⁰.

O uso de drogas no pré, intra ou pós-operatório pode alterar o processo de cicatrização e agir como predisponente a ocorrência de deiscências.

Foi realizado experimento estudando o efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede dos ratos⁶ e a conclusão obtida foi que os animais tratados com esse fármaco apresentaram menor número de fibras colágenas nas linhas de sutura de laparotomias no 7º ou 14º dias de pós-operatório, sugerindo nos processos de reparação tecidual por uma possível interferência direta do fármaco, que pela diminuição da produção de prostaglandinas com influência no processo cicatricial.

A isoforma constitutiva da COX, a COX-1 tem clara função fisiológica. Sua ativação leva, por exemplo, à produção de prostaciclina, que quando liberada pelo endotélio, é antitrombogênica, e pela mucosa gástrica, citoprotetora. A isoforma induzida, a COX-2, é produzida por meio de estímulos inflamatórios, e a produção de prostaglandinas cuja atividade principal ocorre na inflamação. Desta maneira a inibição pode conduzir a efeitos adversos gástricos e renais e comprometimento da função trombocítica².

O advento dos inibidores preferenciais da COX-2, no caso o meloxicam, trouxe contribuição na terapia antiinflamatória e da dor devido a menor incidência de efeitos renais e gástricos, porém não foi possível encontrar na literatura estudos conclusivos referentes ao efeito do meloxicam na cicatrização dos diversos tecidos. Há muitas dúvidas da sua aplicabilidade e segurança para ser usado em períodos pós-operatórios no auxílio da dor.

Os procedimentos operatórios utilizados foram semelhantes aos padronizados em pesquisas anteriores desta linha de pesquisa^{11,6,13}.

O período de observação sem intercorrências clínicas, e o fato de não ter ocorrido óbitos ou comorbidades (deiscências ou eviscerações), foi considerado como indicio de não ter havido efeitos deletérios nos animais tratados com o meloxicam. Porém o parâmetro mais levado em conta como representativo de alterações sistêmicas foi a mensuração do peso de todos os ratos, no início e fim do experimento.

Já foi observado que ratos tratados com AINH inibidor preferencial da COX-1 (diclofenaco de sódio) apresentaram retardo na recuperação ponderal em relação ao grupo controle, quando submetidos a laparotomia, devido à inibição da síntese protéica pelo medicamento¹⁷.

Autores pesquisando tratamento de artrite induzida em ratos com uso de meloxicam por 5 dias e com período de observação de 15 dias, constataram que o uso do medicamento não levou a alteração do peso dos animais⁹.

Esses resultados podem ser explicados pelos achados de outros autores que, em ratos, não observaram efeito do meloxicam no sistema nervoso central; observaram excelente tolerabilidade gastrointestinal; não houve interferências no esvaziamento gástrico ou motilidade intestinal, além de não notarem efeito na ingestão de água, eletrólitos ou creatinina, mesmo em altas doses⁸.

Os animais foram pesados no início do experimento e no momento da eutanásia.

Nos grupos controle ([Tabela 1](#)), o teste de MANN WHITNEY mostrou que não houve variação de peso ao comparar animais tratados ou não com a droga num mesmo período de observação, e a análise de postos de KRUSKAL-WALLIS confirmou uma variação ponderal com ganhos de peso semelhantes aos que os animais passavam os dias de observação.

TABELA 1 – Ratos dos grupos controle solução salina (CS) e controle meloxicam (CM) segundo a variação percentual do peso (%), com eutanásia nos 5º, 10º e 15º dias de observação.

	5 DIAS		10 DIAS		15 DIAS	
	CSCM		CS	CM	CS	CM
)%)%)%)%)%)%
	4,12	-5,60	11,69	7,11	13,70	2,93
	7,22	-5,86	15,81	10,50	18,90	13,30
	2,03	3,34	15,27	13,85	12,06	9,05
	4,29	11,88	13,88	12,50	3,01	13,40
	6,31	3,80	11,45	9,62	17,12	7,06
	3,83	3,77	13,94	11,14	17,62	15,54
	3,67	3,83	5,92	8,30	9,18	13,38
	3,83	6,10	8,16	9,39	13,02	7,14
	8,84	4,64	17,60	8,85	13,52	9,60
	-2,35	4,47	6,81	5,61	13,23	15,12
Média	4,40	3,41	12,05	9,68	13,13	10,65

Teste de MANN WHITNEY

CS x CM

$U_{crit} = 23$

5 Dias

$U_{calc} = 43$

10 Dias

$U_{calc} = 30$

15 Dias

$U_{calc} = 34$

Análise de variância de KRUSKAL-WALLIS

5 x 10 x 15 dias

$H_{crit} = 5,99$

CS

$H_{calc} = 14,40^*$

Teste de comparações múltiplas

(5 <)10 e)15

CM

$H_{calc} = 12,22^*$

Teste de comparações múltiplas

(5 <)10 e)15

Analisando o percentual nos grupos submetidos a laparotomia (Tabela 2), observou-se que o teste de MANN WHITNEY mostrou que nos subgrupos avaliados com 5 dias, os ratos operados e que não receberam meloxicam apresentaram significativa perda ponderal percentual em relação aos que receberam o medicamento. A perda de peso dos ratos que não receberam meloxicam foi maior daqueles que utilizaram a droga. A variação da perda de peso nos grupos submetidos a laparotomia com 10 e 15 dias de observação foi semelhante.

TABELA 2 - Ratos dos grupos laparotomia solução salina (LS) e laparotomia meloxicam (LM) segundo a variação percentual do peso (%), com eutanásia no 5º, 10º e 15º dias de observação.

	5 DIAS		10 DIAS		15 DIAS	
	LS)%	LM)%	LS)%	LM)%	LS)%	LM)%
	-8,59	-3,66	0,34	7,93	0,68	6,39
	-0,36	-0,70	1,96	2,06	0,38	11,11
	-8,69	-2,18	3,86	5,66	17,20	9,09
	-4,26	-4,21	6,68	4,29	14,64	0,36
	-4,72	-2,45	3,85	2,99	12,00	3,46
	-2,69	0,70	-3,08	-2,43	4,34	29,68
	-3,73	-1,80	-2,70	1,67	13,20	12,00
	-3,83	-2,57	0,77	1,01	14,70	7,20
	-9,27	-5,46	-2,68	9,38	24,90	5,34
	-2,96	0,77	-4,92	-8,24	-14,13	-3,27
Média	-4,90	-2,15	0,40	2,43	8,79	8,13

Teste de MANN-WHITNEY

LS x LM

$U_{crit} = 23$

5 Dias

10 Dias

15 Dias

$U_{calc} = 20^*$
LS < LM

$U_{calc} = 32$

$U_{calc} = 39,5$

Análise de variância de KRUSKAL-WALLIS

5 x 10 x 15 dias

$H_{crit} = 5,99$

LS

LM

$H_{calc} = 13,87^*$

Teste de comparações múltiplas
)5 <)15

$H_{calc} = 12,66^*$

Teste de comparações múltiplas
)5 <)10 e)15

A explicação para esse achado pode estar no fato que os ratos que receberam o meloxicam em t teriam tido menos dor e com isso mais conforto pós-operatório nesta fase inicial, contribuindo p: perda de peso em relação a animais que não receberam analgésicos, confirmando a hipótese de efeito analgésico sem efeitos sistêmicos que poderiam comprometer a curva ponderal.

A cicatrização é uma série de eventos biológicos que começa com a hemostasia, mas que, a seguir, a resposta inflamatória, a formação de tecido conjuntivo e a remodelagem da ferida¹⁸.

Ao se analisar a força de ruptura das cicatrizes operatórias de animais submetidos a laparotomia, a análise de variância por postos de KRUSKAL-WALLIS mostrou tanto no grupo solução salina, quanto no grupo meloxicam que as cicatrizes eram significativamente mais fracas no 5º dia de pós-operatório, ganhando com a evolução e tendo mesma resistência em 10 e 15 dias de pós-operatório.

TABELA 3 – Ratos dos grupos laparotomia solução salina (LS) e laparotomia meloxicam (LM), segundo os valores da intensidade de força necessária para romper as cicatrizes abdominais nos períodos de 5, 10 e 15 dias pós-operatório. Valores expressos em grama-força.

	GRUPO LS			GRUPO LM		
	5 dias	10 dias	15 dias	5 dias	10 dias	15 dias
	95,7	810,4	1047,0	93,8	1300,0	967,5
	152,8	1101,0	1024,0	302,1	1520,0	1727,0
	823,9	1386,0	782,7	29,7	1684,0	1204,0
	323,1	2023,0	1931,0	584,0	2696,0	517,6
	309,1	1468,0	671,6	98,3	891,3	622,6
	179,4	924,9	1064,0	172,7	1104,0	891,3
	190,9	1300,0	1397,0	225,6	1272,0	578,9
	105,3	611,7	601,3	112,0	628,2	1234,0
	154,0	535,3	854,4	222,3	675,2	748,0
		750,3	1410,0		1234,0	1103,0
Média	259,4	1091,0	1078,0	204,5	1301,0	959,3

Análise de variância por postos de KRUSKAL-WALLIS
(5 x 10 x 15 dias)
 $H_{crit} = 5,99$

LS	LM
$H_{calc} = 15,30^*$	$H_{calc} = 18,66^*$
Teste de comparações múltiplas 5 < 10 e 15 dias	Teste de comparações múltiplas 5 < 10 e 15 dias

Teste de MANN-WHITNEY
LS X LM

5 dias	10 dias	15 dias
$U_{crit} = 17,0$ $U_{calc} = 33,0$	$U_{crit} = 23,0$ $U_{calc} = 39,5$	$U_{crit} = 2$ $U_{calc} = 4$

Ao serem confrontados os grupos num mesmo período, o teste de MANN-WHITNEY não mostrou significantes, ou seja, dentro de um mesmo período, as cicatrizes de laparotomia de animais tratados com meloxicam apresentaram a mesma resistência ao serem avaliadas por esse método, tal como a não interferência do medicamento na resistência da cicatriz.

Além do estudo da resistência das cicatrizes abdominais dos animais, também foi realizado estudo visando identificar os fenômenos microscópicos e as possíveis alterações relacionadas ao uso do

Nas lâminas coradas por HE fez-se uma análise qualitativa e descritiva dos fenômenos cicatriciais operatórias de ratos que receberam ou não a droga, sem preocupação com quantificação do processo inflamatório. O exame histológico subjetivo sugeriu que o medicamento não exerceu influência na reparação tecidual nos três períodos de observação.

A quantificação das fibras colágenas foi feita com auxílio de programa de informática desenvolvido estabelecendo a porcentagem de colágeno, que se cora pelo vermelho em um campo microscópico padronizado.

O programa de informática utilizado permite identificar, selecionar e subtrair estruturas de uma imagem do espectro de 32 x 1.000 tonalidades de cores, definindo os padrões morfológicos através da área do perímetro para o cálculo do fator de forma, que é obtido da relação dessas duas variáveis¹⁹.

Nesse estudo, com os recursos da computação gráfica, foi possível identificar e separar estruturas que eram difíceis de serem quantificadas em preparados histológicos como edema, fibras colágenas amorfas. Quando realizado contra prova com métodos clássicos de avaliação subjetiva ou de histologia, os resultados foram próximos aos obtidos na análise computadorizada¹⁹.

A análise estatística da quantificação de fibras colágenas, confrontando os resultados entre os grupos no mesmo período de tempo pelo teste de MANN-WHITNEY, mostrou que não houve diferença significativa na área ocupada por colágeno nas cicatrizes tanto dos animais do grupo controle ou dos animais que receberam medicamento ([Tabela 4](#)).

TABELA 4 – Ratos dos grupos laparotomia solução salina (LS) e laparotomia meloxicam (LM), segundo a quantidade de colágeno existente nas cicatrizes abdominais nos períodos de 5, 10 e 15 dias de pós-operatório. Valores expressos em porcentagem.

	GRUPO LS			GRUPO LM		
	5 dias	10 dias	15 dias	5 dias	10 dias	15 dias
	41,2	57,2	69,6	64,0	67,2	67,3
	54,6	56,5	51,9	63,1	58,2	59,3
	49,5	58,3	63,4	45,8	55,3	45,2
	55,5	48,8	38,4	59,7	67,9	66,6
	49,7	75,9	42,9	65,7	26,9	55,3
	66,4	65,7	44,5	55,2	71,3	68,9
	55,9	52,4	72,2	56,7	62,7	52,9
	66,7	46,4	52,3	70,9	58,1	59,9
	60,5	65,4	71,1	58,4	76,3	71,6
	70,9	59,5	64,1	63,0	73,5	64,9
Média	57,9	58,6	57,1	60,3	61,7	61,2

Análise de variância por postos de KRUSKAL-WALLIS
(5 x 10 x 15 dias)
 $H_{crit} = 5,99$

LS

$H_{calc} = 0,12$

LM

$H_{calc} = 0,86$

Teste de MANN-WHITNEY

LS X LM

$U_{crit} = 23$

5 dias

$U_{calc} = 39,5$

10 dias

$U_{calc} = 34,0$

15 dias

$U_{calc} = 40,0$

Esse dado corrobora com os achados da análise da resistência das cicatrizes entre os grupos, tal mesmo período de eutanásia, pois indica que houve uma deposição semelhante de colágeno nas fazendo-as resistentes independente do uso ou não da droga, validando a proposição que este não interfere na síntese de colágeno e por conseguinte na força intrínseca das cicatrizes.

A identificação e quantificação de macrófagos foram consideradas relevantes como forma de avanço conceitual que essas células em um determinado momento do processo cicatricial são fundamentais

delas há todo o estímulo e regulação do processo de proliferação, modulando estímulos que vão síntese de colágeno e conseqüentemente na maturação e resistência de uma cicatriz²⁰.

Uma possível interferência de medicamentos no processo inflamatório da cicatrização, com a inil dos macrófagos para dentro da ferida, poderia levar a retardos no processo de reparação tecidu:

Para identificação exata dessas células é adequado adotar modelo imunohistoquímico que consis antígeno anticorpo com técnica padronizada. O antígeno macrofágico CD 68 encontrado no citop macrófago foi detectado pelo anticorpo monoclonal HAM 56, e para a identificação da reação foi revelador, que corou os macrófagos em marrom escuro¹⁴.

Os resultados obtidos na quantificação de macrófagos nas linhas de sutura dos animais de ambc conforme expressos na [Tabela 5](#), não mostraram diferenças significantes ao serem aplicados os estatísticos, tanto levando-se em conta a variação dos mesmos num mesmo grupo em relação a eutanásia (análise de variância por postos de KRUSKAL-WALLIS), tanto ao se confrontar os grup medicamento num mesmo período de tempo (teste de MANN-WHITNEY).

TABELA 5 – Ratos dos grupos laparotomia solução salina (LS) e laparotomia meloxicam (LM), segundo a quantidade de macrófagos existente n cicatrizes abdominais nos períodos de 5, 10 e 15 dias de pós-operató Valores expressos em porcentagem.

	GRUPO LS			GRUPO LM		
	5 dias	10 dias	15 dias	5 dias	10 dias	15 dias
	5,41	6,73	33,82	1,90	5,67	10,53
	12,18	7,80	41,14	9,67	16,61	15,05
	8,13	10,87	27,80	16,10	14,60	13,09
	23,75	19,60	13,80	7,73	8,17	11,01
	5,20	36,27	4,53	12,59	10,51	23,75
	19,46	9,93	33,43	11,68	5,86	7,70
	16,17	2,14	20,35	13,57	3,10	17,76
	5,24	7,49	6,77	6,72	2,43	5,69
	2,48	2,22	31,85	4,03	2,46	16,10
	1,98	8,30	7,67	13,57	2,65	3,86
Média	10,00	11,13	22,11	9,75	7,20	12,45

Análise de variância por postos de KRUSKAL-WALLIS
(5 x 10 x 15 dias)

$H_{crit} = 5,99$

LS

$H_{calc} = 4,96$

LM

$H_{calc} = 4,08$

Teste de MANN-WHITNEY

LS X LM

$U_{crit} = 23$

5 dias

$U_{calc} = 48,0$

10 dias

$U_{calc} = 40,0$

15 dias

$U_{calc} = 30,0$

A análise dos macrófagos aumenta os subsídios que o meloxicam não causa efeitos ao processo não houve alteração da resposta inflamatória ao ser utilizada a droga, tendo os ratos do grupo L semelhante aos do grupo LS nos períodos estudados.

O exame histológico descritivo qualitativo não observou alterações sugestivas de qualquer interf medicamento nos processos de reparação tecidual.

Provavelmente a não interferência deste fármaco nos processos de reparação seja pela inibição da enzima COX-2, que não levou a efeitos como os já observados por AINH inibidores da isoforma (

Se for feita uma reflexão sobre o conjunto dos resultados obtidos no experimento, pode-se ter o uso desse medicamento não interferiu na reparação de segmentos da parede abdominal de rato: contrário, sugerem que de alguma maneira a droga favoreceu no período pós-operatório inicial, ao se analisar as variações percentuais de peso, os animais submetidos ao tratamento tiveram um ganho ponderal, talvez por menor dor e conseqüentemente maior conforto pós-operatório.

Talvez não seja prudente transpor esses resultados para a clínica diária, apesar do modelo experimental adequado e semelhante ao ser humano, contudo esse estudo sugere uma segurança ao se usar a enzima COX-2.

Cabe com a extensão da linha de pesquisa em cicatrização desenvolvida estudar o efeito desta em tecidos sujeitos a intervenções operatórias, ou mesmo seu uso em situações adversas aos processos como uremia, diabetes, infecção, desnutrição, câncer, radiação e tantas outras que sabidamente afetam os processos de reparação tecidual.

CONCLUSÃO

O meloxicam não induz a alterações biomecânicas e morfológicas na cicatrização da ferida operada na parede abdominal de ratos.

REFERÊNCIAS

1. Faraj M, Rabelo HC, Gontijo MB. Tópicos atuais sobre o uso dos antiinflamatórios não-esteróides. *Bras Med* 1997;73:57-69. [[Links](#)]
2. Vane JR. Introduction: mechanism of action of NSAIDS. *Br J Rheumatol* 1996;35(suppl.1):1-3.
3. Verderese LRM, Leite CVS, Mercadante L, Sadatsune S, Curi PR, Kobayasi S. Ação do diclofenaco na interrupção da peritonite esterocóraca no cólon de ratos: estudo da resistência mecânica e do tecido conjuntivo. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1995;50:254-8. [[Links](#)]
4. Minossi JG, Leite CVS, Naresse LE, Rodrigues MAM, Burini RC, Kobayasi S. Ação do diclofenaco em anastomoses realizadas no cólon distal de ratos. *Acta Cir Bras* 1996;11:116-20. [[Links](#)]
5. Minossi JG, Leite CVS, Naresse LE, Rodrigues MAM, Curi PR, Kobayasi S. Ação do diclofenaco em anastomoses realizadas no intestino delgado de ratos. *Acta Cir Bras* 1998;13:37-43. [[Links](#)]
6. Tognini JRF, Goldenberg S, Simões MJ, Melo RL, Ortiz PLA. Efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede abdominal de ratos. *Acta Cir Bras* 1998a;13:167-71. [[Links](#)]
7. Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with a favorable safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br J Rheumatol* 1996a;35(suppl.1):4-12.
8. Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Schnitzler C, Utzmann R. General pharmacology of meloxicam. Effects on CNS, gastric emptying, intestinal transport, water, electrolyte and creatinine excretion. *Br J Rheumatol* 1996b;27:673-7. [[Links](#)]
9. Laird JMA, Herrero JF, Garcia De La Rubia P, Cervero F. Analgesic activity of the novel cox-2 inhibitor meloxicam in mono-arthritic rats: central and peripheral components. *Inflamm Res* 1997;46:203-10. [[Links](#)]
10. Busch U, Roth W, Schmaus H, Baierl J, Huber C. Pharmacokinetics of meloxicam in animals. *Br J Rheumatol* 1994;98:119 (Abstract). [[Links](#)]

11. Tognini JRF, Goldenberg S, Naresse LE, Simões MJ, Guimarães FL, Magalhães AM. Estudo co a sutura contínua e a com pontos separados na parede abdominal de ratos. Acta Cir Bras 1997; 54. [[Links](#)]
12. Fernandez PM, Martins JL, Novo NF, Gomes PO, Goldenberg S. Estudo comparativo da resist das cicatrizes nas laparotomias longitudinais e transversais em ratos. Acta Cir Bras 1996;11:133
13. Tognini JRF, Neves D, Souza A, Aydos RD. Efeito da conservação por formas de congelamen da força de rotura de cicatrizes da parede abdominal de ratos. Acta Cir Bras 1998b;13:257-60.
14. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxi a comparison between ABC and unlabeled (PAP) procedures. J Histochem Cytochem 1981;29:57 80. [[Links](#)]
15. Siegel S, Castellan Jr NJ. Nonparametric statistics. New York: Mcgraw Hill Int. Ed.; 1988.
16. Hollander M, Wolfe DA. Nonparametric statistical methods. New York: John Wiley & Sons; 19 [[Links](#)]
17. Fatureto MC, Gomes RAS, Teixeira VPA, Goldenberg S. Curva ponderal pós-operatória em ra diclofenaco sódico. Acta Cir Bras 1991;6:41-3. [[Links](#)]
18. Steed DL. Papel dos fatores de crescimento na cicatrização das feridas. Clin Cir Am Norte 19 82. [[Links](#)]
19. Novelli MD, Barreto E, Matos D, Saad SS, Borra RC. Aplicação do processamento de imagens na quantificação das variáveis histopatológicas da reparação tecidual de anastomoses colocólicas: Assoc Med Bras 1997;43:277-82. [[Links](#)]
20. Witte MB, Barbul A. Princípios gerais da cicatrização das feridas. Clin Cir Am Norte 1997;77: 27. [[Links](#)]
21. Hirchowitz BI. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gut. South Med J 1996;89:259-6:

Tognini JRF, Fagundes DJ, Novo NF, Juliano Y. Biomechanical and morphological study in rats' at healing under meloxicam action. Acta Cir Bras [serial online] 2000 Jul-Sept;15(3). Available from <http://www.scielo.br/acb>.

ABSTRACT: A biomechanical / morphological study in rats' abdominal wall healing and Meloxica in 120 male wistar rats. The 60 animals in the control group were injected Meloxicam IM (0,5mg solution (NaCl 0,9%) in the initial four consecutive days. The 60 animals in the experimental gr standart laparotomie and closure. Each animal in the initial four days was injected meloxicam or in the same way of the control group. About the 5th, 10th or 15th post-operative day the animals measured and segments of the operated abdominal wall was submitted to tensile strength test e analysis (collagenous and macrophages counters with spetial PC-software). Statistical analysis w 5%. The body weight records showed better performance in the animals injected with Meloxicam observation, probably due to less pain in post-operative period. The tensiometer test showed no differences in all groups, just like the histological counters and qualitative analysis of collagenou macrophages, showing that Meloxicam had no interference in abdominal wall healing. The findin conclude that Meloxicam doen't provide biomechanical and morphological healing alterations in r operative scars.

SUBJECT HEADINGS: Meloxicam. Abdominal muscles. Wound healing. Collagenous. Rats.

Endereço para correspondência:

João Ricardo F. Tognini
Rua Maracaju, 783
Campo Grande – MS
79002-214
Fones: (67)724-2190 9982-6251
e-mail: jrtog@msinternet.com.br

Data do recebimento: 15/05/2000

Data da revisão: 21/06/2000

Data da aprovação: 18/07/2000

1. Resumo de Tese de Doutorado defendida e aprovada no Programa de Pós-Graduação em Técnica Cirúrgica Experimental (TOCE) da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (EPM).
2. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (UFMS). Doutor em Medicina pela TOCE, UNIFESP-EPM.
3. Professor Adjunto Doutor do Departamento de Cirurgia e Chefe da Disciplina de Técnica Operatória da UNIFESP-EPM.
4. Professores Adjuntos Doutores da Disciplina de Bioestatística da UNIFESP-EPM.



Todo o conteúdo deste periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

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