

AÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO E DO CELECOXIBE NA CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS DE RATOS WISTAR, TRATADOS COM ÓLEO DE GIRASSOL

Rafael Fernandes da Silva*; Amanda Carolina Souza Delfino da Rocha*; Maria Amélia Alves Samprônio*; Mariana de Camargo*; Ana Rosa Crisci**.

* *Graduando em Ciências Biológicas, Centro Universitário Barão de Mauá Ribeirão Preto.*

** *Docente Centro Universitário Barão de Mauá Ribeirão Preto.*

*Autor para correspondência e-mail: rafesi.silva@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE

Cicatrização de Feridas
Diclofenaco de Sódio
Celecoxibe
Óleo de Girassol

KEYWORDS

Wound Healing
Diclofenac Sodium
Celecoxib
Sunflower Oil

RESUMO: O processo cicatricial é uma resposta do organismo frente a um dano ou agressão sofrida e que por meio de mecanismos fisiológicos, visa reparar o tecido lesado o reconstituindo e tornando-o novamente saudável. O trabalho teve como objetivo comparar os efeitos de dois anti-inflamatórios (diclofenaco e celecoxibe) na cicatrização, visto que são muito utilizados em pós-operatório e interferem no processo cicatricial. Os animais sofreram lesões cutâneas e dorsais, com aproximadamente 1 cm de diâmetro, e foram submetidos a tratamento com aplicação de óleo de girassol nas feridas, e gavagem com os dois tipos de medicamentos diferentes a cada vinte e quatro horas. Foram divididos em três grupos, sendo: G1 controle, G2 diclofenaco e G3 celecoxibe. No decorrer do processo cicatricial, foram avaliadas aos quatro, sete e quatorze dias de tratamento as seguintes características: presença de crosta leucocitária, presença de neutrófilos e basófilos, neo-vascularização, tecido de granulação e reepitelização do tecido lesado. Aos 14 dias de pós-operatório, os grupos controle e o grupo que ingeriu celecoxibe, apresentaram a ferida finamente fechada, mostrando que não houve interferência do medicamento nesse processo. Já o grupo que ingeriu diclofenaco de sódio a ferida não estava fechada totalmente, mostrando que houve atraso no processo de cicatrização.

THE EFFECT OF DICLOFENAC SODIUM AND CELECOXIB ON THE HEALING BY SECOND INTENTION OF SKIN WOUNDS ON WISTAR RATS THAT WERE TREATED WITH SUNFLOWER OIL.

The healing process is the body's response to damage or aggression suffered, and through physiological mechanisms, it is aimed at repairing the damaged tissue by restoring it and making it healthy once again. The study had the objective to compare the effects of two anti-inflammatory drugs (Diclofenac and celecoxib) on healing since they are widely used in the postoperative period and interfere with the healing process. The animals suffered cutaneous and dorsal lesions approximately 1 cm in diameter and were submitted to treatment with application of sunflower oil on the wounds and gavage with the two different types of medication every 24 hours. They were divided into three groups: G1 control, G2 diclofenac, and G3 celecoxib. Throughout the healing process, the following conditions were evaluated at four, seven and fourteen days of treatment: presence of leukocyte crust, presence of neutrophils and basophils, neo-vascularization, granulation tissue and reepithelialization of injured tissue. At 14 days of postoperative, the control group (G1) and the group that had ingested celecoxib (G3) had its wound thinly closed, thus disclosing that there was no interference of the drug in this procedure. On the other hand, in the group that ingested diclofenac sodium (G2), the wound was not totally closed, which demonstrated that there had been a delay in the healing process.

Recebido em: 20/08/2020

Aprovação final em: 14/01/2021

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i2.1072>

INTRODUÇÃO

A cicatrização visa um reparo tecidual após qualquer lesão, operatória ou acidental, a fim de reconstituir o tecido, chegando o mais próximo do original tanto quanto possível. É um fenômeno de extrema importância para a vida humana, já que uma má cicatrização a coloca em risco (SANCHEZ NETO *et al.*, 1993).

Mandelbaum *et al.* (2003) consideram a cicatrização das feridas, um processo complexo que se agrupa em três fases: inflamatória, fibroplasia ou proliferativa e maturação ou remodelação.

A fase inflamatória tem duração de três a quatro dias e consiste no aumento da permeabilidade vascular permitindo que, principalmente os macrófagos, promovam a digestão do tecido morto e iniciem a regeneração do tecido. Acontece no ato da lesão e conta com a participação de plaquetas, fibrinas e hemácias, que selam as bordas da ferida. O coágulo formado será a proteção contra contaminação. A lesão tecidual provocará liberação local de histamina, serotonina e bradicinina que causam a vasodilatação e aumentam o fluxo sanguíneo no local, que acarreta em calor e rubor, indicando a inflamação. A presença de leucócitos e macrófagos desempenham um importante papel na reparação tecidual, pois realizam a fagocitose de bactérias e corpos estranhos encontrados no local da ferida, realizando uma espécie de limpeza do ferimento. A permeabilidade capilar aumenta causando extravasamento de líquidos para o espaço extracelular, e conseqüente edema (WENDT, 2005).

A fase proliferativa inicia-se por volta do 3º dia após a lesão, dura de duas a três semanas sendo o marco inicial da formação da cicatriz. Caracteriza-se pela formação de tecido de granulação, que é constituído por um leito capilar, fibroblastos, macrófagos, um frouxo arranjo de colágeno, fibronectina e ácido hialurônico. É composta por três eventos importantes que sucedem o período de maior atividade da fase inflamatória: neo-angiogênese, fibroplasia e epitelização. A neo-angiogênese é caracterizada pelo surgimento de vasos sanguíneos no local da ferida, e responsáveis por manter o processo de cicatrização. Estimulam a regeneração do tecido lesado mais rapidamente, pois alimentam os fibroblastos que sintetizam o colágeno. Na fibroplasia o fibroblasto só aparece no sítio da lesão a partir do 3º dia, e a principal função é sintetizar colágeno, que oferece sustentação e mais tarde é degradado. A síntese de colágeno novo é a responsável pela força da cicatriz, a taxa de síntese cai por volta de quatro semanas e se compara à taxa de destruição. Tem-se início então a fase de maturação do colágeno, que pode perdurar por anos. Na epitelização os fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais, através da mitose se proliferam. Com o aumento no número dessas células o tecido será reparado e ocorrerá a formação de um novo tecido de granulação (Nakao, 2008). A matriz extracelular tem como principal função a restauração da continuidade do tecido lesado, funcionando como um esqueleto para a migração celular.

A terceira e última fase da cicatrização, também conhecida como fase de maturação, se divide em: contração da ferida e remodelação. Sendo a contração da ferida, um movimento circular ao redor da mesma que promove a contração iniciando a redução do tamanho da ferida (KAMAMOTO, 2007).

Na remodelação, a produção e a destruição das fibras de colágeno, se equiparam neste período por ação da colagenase. Acontece o aumento da resistência, mas com a mesma produção do colágeno e o desequilíbrio desta relação favorece o aparecimento de cicatrizes hipertróficas e queloides. As feridas podem apresentar colagenases que atuam na inflamação aguda, causando a degradação do colágeno instável e, contribuindo assim, para a transformação de tecido inflamado para um tecido conjuntivo jovem (CAMPOS; BRANCO; GROTH, 2007).

O óleo de girassol possui potente efeito na estimulação de alguns fatores de crescimento celular da pele, promovendo a migração de neutrófilos e granulócitos, e também a formação de tecido de granulação mais rapidamente. Contudo, fica comprovado que este acelera o processo de cicatrização, sendo muito utilizado e prescrito por especialistas em processo pós-operatório (WENDT, 2005). O processo de cicatrização tem sido incansavelmente estudado em diferentes linhas de pesquisa, com o objetivo de melhorar o processo natural, abrangendo fatores de risco, anti-inflamatórios e substâncias químicas que

possam auxiliar o processo cicatrizante (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008).

Os AINEs, formam a classe de fármacos mais prescritos do mundo, principalmente no tratamento da inflamação, dor e edema, por compartilharem propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica (BATLOUNI, 2010).

Segundo Castilho (2011), as enzimas ciclo-oxigenases (COX) desempenham importante papel no sistema cardiovascular. No início da década de 70, um estudo mostrou que os AINEs atuam na diminuição da formação de prostaglandinas e concluiu que a ação dos anti-inflamatórios e seus efeitos colaterais estavam relacionados à inibição da atividade da enzima ciclo-oxigenase. São reconhecidas duas formas dessa enzima: a COX-1 e COX-2. A primeira está presente em quase todos os tecidos constantemente, enquanto a segunda surge apenas em inflamações. A COX-1, conhecida como constitutiva, auxilia na manutenção gastrointestinal, vascular, plaquetas e função renal. A COX-2 é uma enzima cuja função é aumentada em processos inflamatórios. Surge principalmente no cérebro, rim, ossos e provavelmente no sistema reprodutor feminino. Sua atividade é importante na modulação do fluxo sanguíneo glomerular e balanço hidroeletrólítico. Tem sua atividade inibida pelos glicocorticoides o que explicaria os seus efeitos anti-inflamatórios. Essa enzima tem sua inibição através de analgésicos, além de ser potencializada por alguns AINEs. Essa inibição parece ser o primeiro passo para a eficácia das drogas que diminuem a dor e a febre. A importância dessas duas formas expressas da COX ainda não está definida (MONTEIRO et al., 2008).

O diclofenaco de sódio é um anti-inflamatório derivado do ácido fenilacético, e também pode causar efeitos colaterais relacionados ao trato gastrointestinal. Ele é indicado para tratamento de dor moderada e no tratamento de ampla gama de doenças, como distúrbios osteomusculares e articulares, distúrbios periarticulares, distúrbios do tecido mole e condições dolorosas, como cólicas renais, gota aguda, dismenorréia, enxaqueca, febre e queratoses actínicas (GELLER et al., 2012).

OBJETIVOS

Devido a grande utilização dos medicamentos diclofenaco de sódio e celecoxibe, e pouco sabendo sobre o que causam quando administrados em pós-operatório, objetivou-se comparar seus efeitos na cicatrização cutânea de ratos da linhagem Wistar, analisar macroscópica e microscopicamente a evolução das feridas ao longo de 14 dias de tratamento, além de verificar o efeito cicatrizante do óleo de girassol.

METODOLOGIA

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa e experimentação animal do Centro Universitário Barão de Mauá (CEPAN) sob o número 361/19, encontrando-se em consonância com a lei nacional 11.794 de 8 de outubro de 2008, decreto nº 6899 de 15 de julho de 2009 e Conselho nacional de experimentação animal (CONCEA).

Neste experimento utilizaram-se vinte e quatro ratos da espécie *Rattus norvegicus*, da linhagem Wistar de cor albina. Os animais apresentavam peso corporal no início do tratamento entre 200 e 250 gramas, eram provenientes do biotério do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto-SP, onde toda a parte experimental foi desenvolvida. Ao iniciar o experimento os animais foram submetidos a incisões cutâneas dorsais, sendo anestesiados com as seguintes substâncias: cloridrato de ketamina 100 mg/kg, cloridrato de xilazina 5 mg/kg e tiopental sódico 120 mg/kg, aplicados via intramuscular com seringa de 1 ml e agulha de 0,6 x 25 mm esterilizadas. O procedimento anestésico seguiu as normas técnicas do comitê de ética em pesquisa e experimentação animal do Centro Universitário Barão de Mauá (CEPAN). Após aplicação, os animais ficaram em observação por tempo indeterminado até que estivessem sedados, sendo encaminhados para confecção das feridas.

Com um *punch* dermatológico sendo flexionado em movimentos circulares realizou-se três lesões

dorsais nos animais, medindo 1 cm de diâmetro cada, expondo a fáscia muscular. Após as lesões, surgiram alguns casos de hemorragia que foram contidos com tamponamento de gaze estéril, pressionando levemente por alguns segundos até que o sangue fosse estancado completamente.

Figura 1- Procedimentos metodológicos.



Legenda: **A- Anestesia:** método para tranquilizar e sedar o animal. **B- Tricotomia:** raspagem dos pelos dorsais dos animais. **C- Lesão:** padronizada e realizada no dorso do animal com 1 cm de diâmetro. **D- Hemostasia e fotografia:** controle de hemorragias e fotografia com câmera acoplada a uma haste de metal, para avaliação da evolução da cicatriz. **E- Gavagem:** método de indução forçada para administração dos medicamentos e água.

Fonte: elaborado pelos autores.

Os animais foram submetidos a tratamento da ferida por um período de 14 dias, além disso, foram pesados a cada 3 dias a contar da primeira cirurgia (lesão). Após repouso e estabilidade foram alocados em quatro animais por gaiola e subdivididos em três grupos de oito animais cada, tendo à disposição água, ração balanceada e temperatura controlada ao longo do dia. As feridas de todos os animais ficaram expostas, sem que fossem feitos curativos com gaze que recobrissem a lesão.

O **grupo 1 controle** foi submetido a gavagem com água e tratamento das feridas com óleo de girassol, aplicado 1 gota em cada ferida diariamente.

O **grupo 2 diclofenaco** recebeu diariamente aplicação tópica do óleo de girassol na ferida (1 gota por ferida), e por meio de gavagem, a dose do anti-inflamatório diclofenaco de sódio proporcional ao seu peso.

O **grupo 3 celecoxibe** recebeu diariamente aplicação tópica do óleo de girassol na ferida (1 gota por ferida), e por meio de gavagem, a dose do anti-inflamatório celecoxibe proporcional ao seu peso.

As feridas foram retiradas com 4, 7 e 14 dias de tratamento pós-cirúrgico, seguindo o mesmo padrão da anestesia. Nos dias de retirada de cada ferimento, fotografou-se com uma câmera digital, acoplada em haste fixa, a evolução do processo cicatricial, medido com uma régua simples de 15 cm de comprimento. Esses fragmentos foram armazenados em formol 10% até a técnica histológica.

As preparações foram observadas em microscopia de luz, e na análise com hematoxilina eosina (H.E) os dados histopatológicos foram transformados em escores e quantificados de acordo com a técnica de MYERS modificada (Tabela 1), (MEDEIROS *et al.*, 1999).

Tabela 1 - Tabela utilizada para calcular os escores das feridas da cicatrização.

Variáveis	0	+ 1	+2	+3	+4	Fator
Crosta						-1
Regeneração epitelial						+5
Tecido de granulação						+5

Fonte: elaborado pelos autores.

As intensidades das variáveis (0 a 4), onde, 0 – ausente; 1 – leve; 2 – moderado; 3 – acentuado e 4 – severo, foram multiplicadas por fatores positivos ou negativos baseados na sua importância para a cicatrização, a presença de crosta atrasa o processo cicatricial pois deixa a área da ferida úmida portanto é considerado um fator negativo, os demais fatores aceleram o processo cicatricial sendo considerados fatores positivos. A soma desses produtos corresponde ao escore total para cada animal.

No 14º dia de tratamento, além da retirada das últimas feridas, os animais foram submetidos à eutanásia pela sobre-dosagem de anestésico geral tiopental sódico. O método garante a inconsciência dos animais, evitando o sofrimento físico e mental. A sobre-dosagem de barbitúricos é o melhor método de eutanásia em roedores, iniciando-se a partir de três vezes a dose necessária para anestésiar a espécie-alvo (recomendada 40mg/Kg com o aumento da dosagem para 120mg/Kg) até a observação do óbito.

Realizou-se uma análise descritiva dos escores de crosta, tecido de granulação e regeneração epitelial, apresentando-se as médias e erros-padrão da média dessas características nos três grupos considerados. Essas médias foram comparadas entre os grupos por meio da Análise de Variância (ANOVA). Nos casos em que a ANOVA detectou diferenças significativas entre as médias dos grupos, o teste post-hoc de comparações múltiplas de Tukey foi realizado para identificar entre quais grupos essas diferenças residiam. O nível de significância de todos os testes foi de 5%.

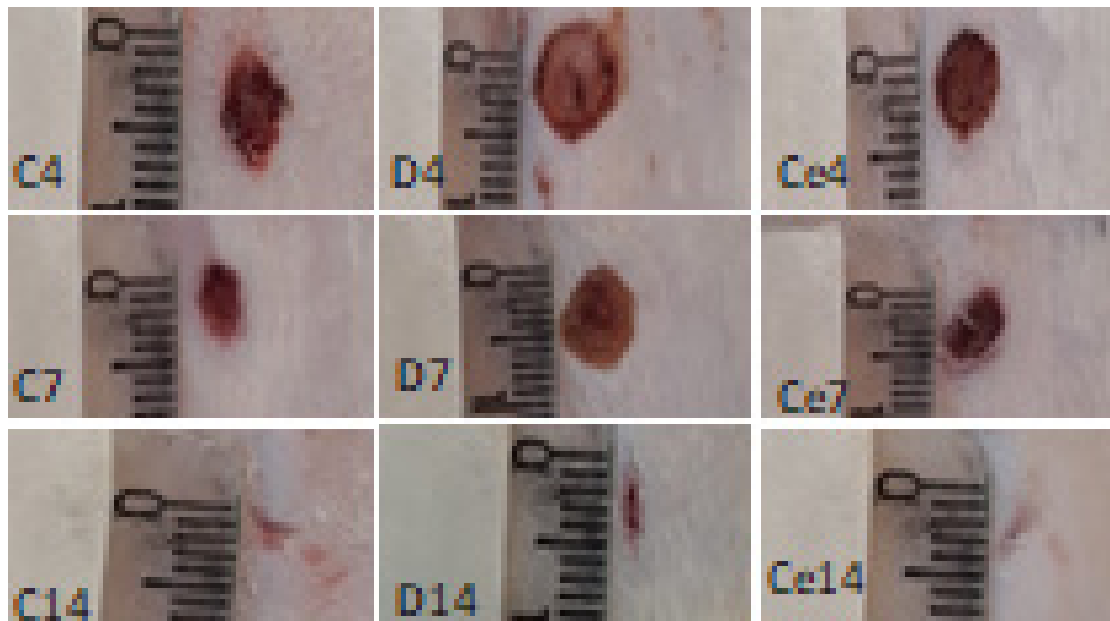
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Macroscopicamente (Figura 2), aos 4 dias no grupo controle, observou-se área com crosta leucocitária e bastante hiperêmica, no grupo tratado com diclofenaco de sódio (D4), área hiperêmica e sem crosta e no grupo tratado com celecoxibe (Ce4), início de crosta e pouca hiperemia.

Aos 7 dias no grupo controle (C7), observou-se área hiperêmica porém sem crosta, não se observou sangramento, edema e secreção, no grupo tratado com o diclofenaco (D7) área hiperêmica, sem crosta, sem sangramento, edema e secreção, e no grupo tratado com o celecoxibe (Ce7) observou-se uma área menor e uma espessa crosta seca.

Aos 14 dias observou-se área da lesão fechada no grupo controle (C14), no grupo diclofenaco (D14) área da lesão pouco fechada, e no grupo (Ce14) tratado com celecoxibe, a lesão está finamente fechada, assemelhando-se ao grupo controle.

Figura 2 - Evolução macroscópica da área total da lesão, acompanhada por fotografias das áreas no 4º, 7º e 14º dia de tratamento.



Legenda: C: controle (óleo de girassol), D: tratado com diclofenaco de sódio; Ce: tratado com celecoxibe.

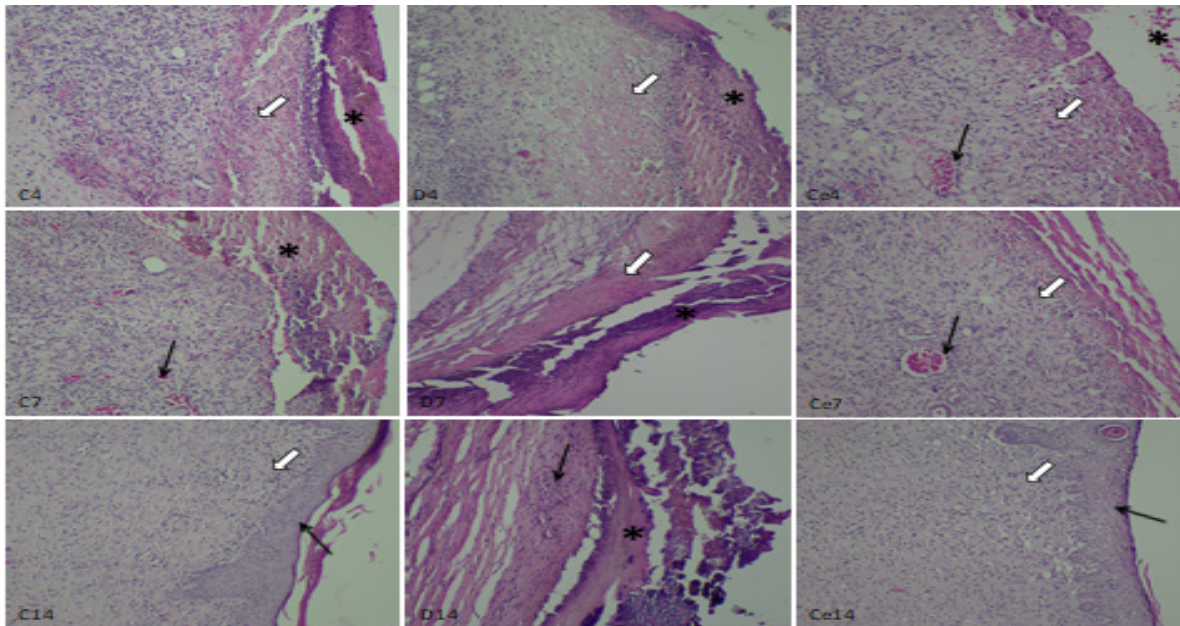
Fonte: elaborado pelos autores.

Microscopicamente (Figura 3) a histopatologia da ferida aos 4 dias após a lesão, apresentou no grupo controle (C4), crosta fibrinoleucocitária (asterisco) desprendida da área da lesão com presença de neutrófilos e macrófagos (seta branca); no grupo tratado com diclofenaco (D4), observou-se a crosta fibrinoleucocitária mais aderida (asterisco) e uma quantidade de células de defesa menor (seta branca), no grupo tratado com celecoxibe (Ce 4), a crosta fibrinoleucocitária estava totalmente solta (asterisco), havia uma neovascularização (seta longa) e presença de neutrófilos e macrófagos (seta branca).

A histopatologia da ferida aos 7 dias após a lesão apresentou no grupo controle (C7) a crosta fibrinoleucocitária (asterisco), desprendida da área da lesão, início da formação do tecido de granulação (seta preta), no grupo tratado com diclofenaco (D7) apresentou a presença de crosta fibrinoleucocitária (asterisco) desprendida, poucas células no tecido de granulação (seta branca) e no grupo tratado com celecoxibe (Ce7), havia tecido de granulação (seta branca) e vasos sanguíneos (seta preta).

A histopatologia da ferida aos 14 dias após a lesão, apresentou nos grupos controle e tratado com celecoxibe, uma reepitelização total nas áreas das feridas (seta preta), e presença de fibroblastos nos dois grupos (seta branca), no grupo tratado com diclofenaco houve um atraso na reepitelização, com presença de crosta fibrinoleucocitária (asterisco) e pouco tecido de granulação (seta preta).

Figura 3 - Fotomicrografias demonstrando aspectos histopatológicos das feridas com 4, 7 e 14 dias de tratamento.



Legenda: C4, C7 e C14 – Controle (C), D4, D7 e D14 tratado com diclofenaco de sódio (D), Ce4, Ce7 e Ce14 tratado com celecoxibe (Ce). Aum. 10X. Col. H.

Fonte: elaborado pelos autores.

A técnica de Myers foi utilizada para calcular as estatísticas. Os dados foram obtidos a partir da leitura e análise das lâminas da histopatologia das feridas entre 4, 7 e 14 dias de tratamento.

Na etapa de análise descritiva dos dados, calcularam-se as médias e erros-padrão da média (e.p.m.) dos escores de crosta, regeneração epitelial e granulação, aos 4 dias, aos 7 dias e aos 14 dias para os três grupos.

As médias desses escores foram comparadas entre os três grupos em três marcos de tempo diferentes por meio da análise de variância. Nos casos em que essa análise resultou em diferença significativa, realizou-se o teste *post-hoc* de comparações múltiplas duas a duas de Tukey, para identificar entre quais grupos residiam diferenças significativas (Tabela 2).

Tabela 2 - Estatísticas descritivas (média e erro padrão da média) dos escores (μm) de crosta, regeneração epitelial e tecido de granulação, entre os três grupos: controle, diclofenaco e celecoxibe, aos quatro, sete e catorze dias de experimento.

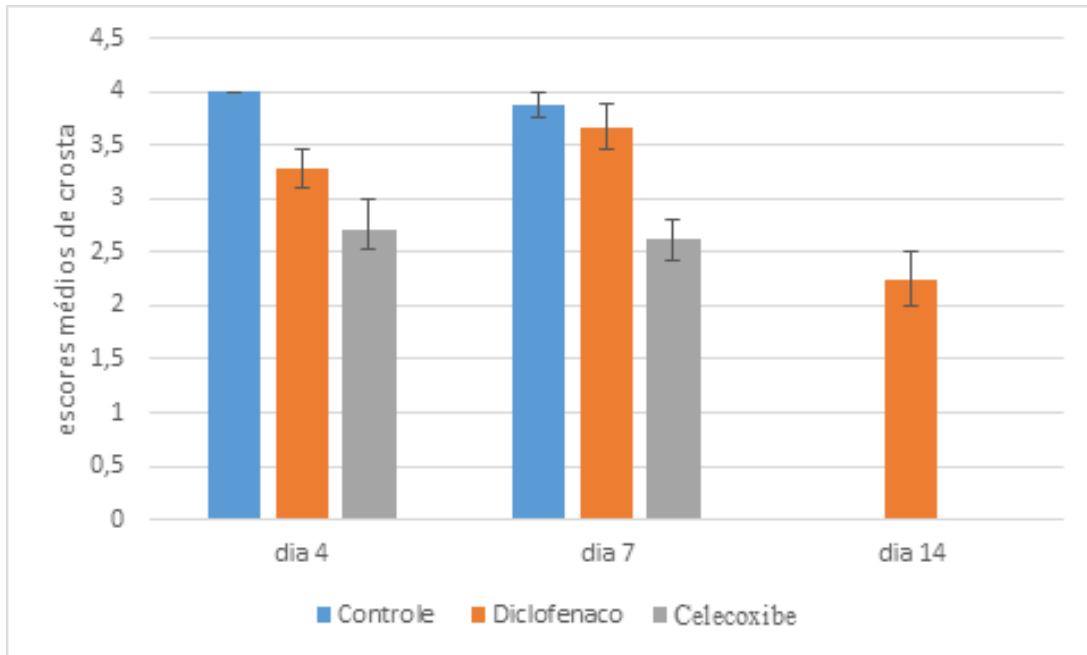
Parâmetro de	Tempo	Tratamentos			p
		Controle Média(e.p.m.)	Diclofenaco Média(e.p.m.)	Celecoxibe Média(e.p.m.)	
Crosta	4 dias	4,00 (0,00) ^a	3,29 (0,18) ^b	2,71 (0,29) ^b	0,0004
	7 dias	3,88 (0,12) ^a	3,67 (0,21) ^a	2,63 (0,18) ^b	0,0001
	14 dias	0,00 (0,00) ^a	2,25 (0,25) ^b	0,00 (0,00) ^a	< 0,0001
Regeneração Epitelial	4 dias	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
	7 dias	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
	14 dias	3,00 (0,00) ^a	0,50 (0,29) ^b	2,63 (0,18) ^a	0,0001
Tecido de granulação	4 dias	1,13 (0,23) ^a	0,86 (0,34) ^a	2,43 (0,30) ^b	0,0026
	7 dias	1,75 (0,25) ^a	1,83 (0,31) ^a	3,25 (0,16) ^b	0,0025
	14 dias	1,50 (0,19) ^a	1,75 (0,25) ^{ab}	2,38 (0,18) ^b	0,0118

Notas: 1) os valores de p, referem-se aos resultados da Análise de variância (ANOVA). Valores inferiores a 0,05 indicam que as médias dos três grupos não são todas iguais.

2) Nas linhas da tabela, as letras indicam resultados dos testes post-hoc de Tukey de comparações múltiplas das médias duas a duas, que indicam entre as médias de quais grupos reside a diferença detectada pela ANOVA. Letras iguais indicam médias entre dois grupos iguais, e letras diferentes indicam médias entre dois grupos diferentes. Na última linha, as médias dos grupos controle e diclofenaco não têm diferença significativa ente si, assim como as médias dos grupos diclofenaco e celecoxibe, mas as médias dos grupos controle e celecoxibe foram significativamente diferentes.

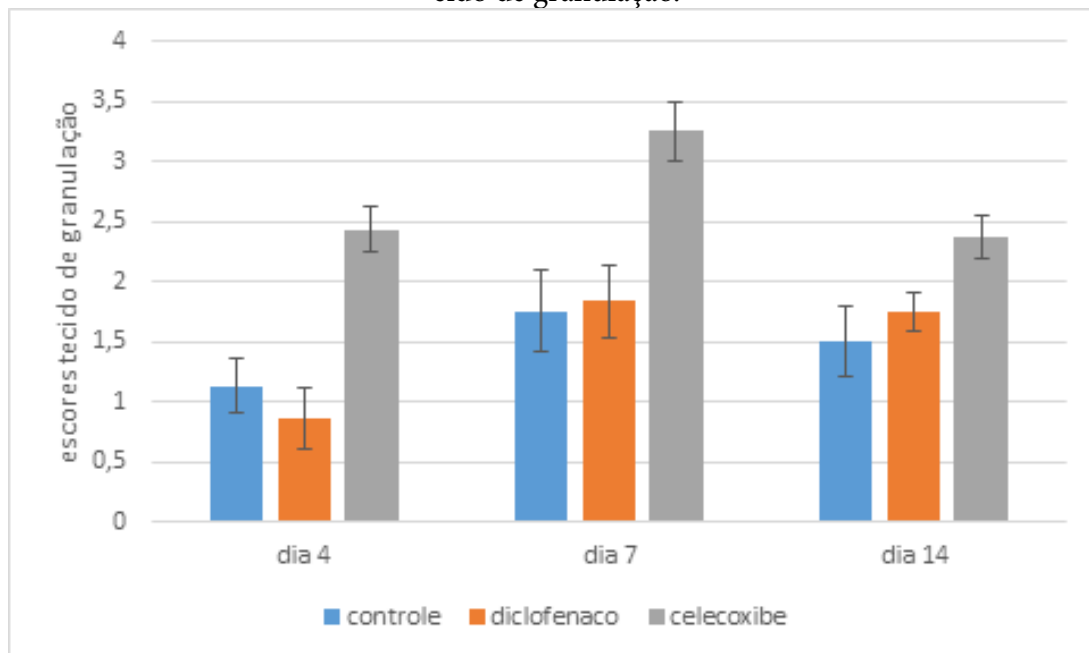
Além disso, os escores de crosta, regeneração epitelial e tecido de granulação, foram representados nas figuras (4,5 e 6), mostrando a evolução das características observadas ao longo dos catorze dias de tratamento.

Figura 4 - Escores médios e e.p.m. dos efeitos dos antiinflamatórios diclofenaco e celecoxibe sobre as crostas.



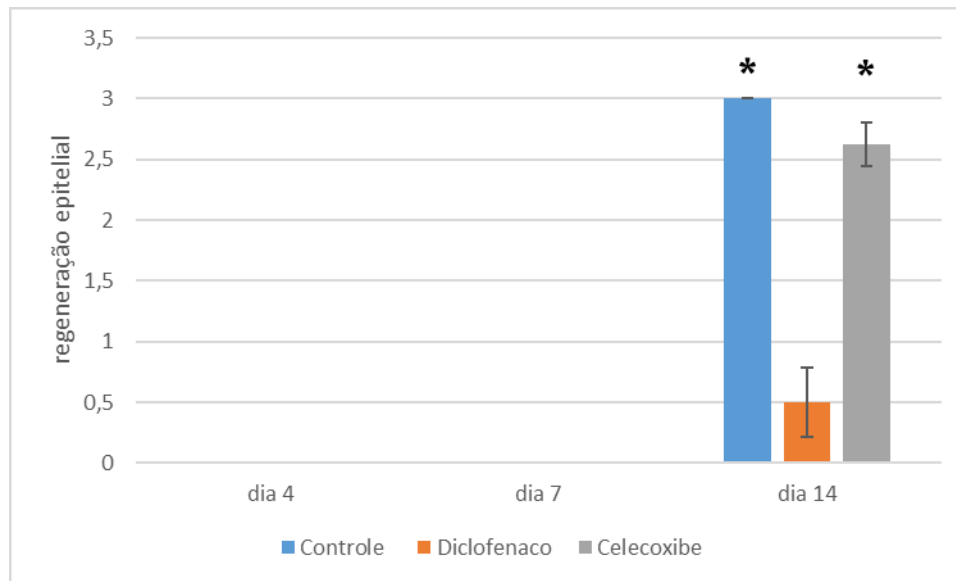
Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 5 - Escores médios e.p.m. dos efeitos dos antiinflamatórios diclofenaco e celecoxibe sobre o tecido de granulação.



Fonte: elaborado pelos autores.

Figura 6 - Escores médios e.p.m. dos efeitos dos antiinflamatórios diclofenaco e celecoxibe sobre a regeneração epitelial.



Fonte: elaborado pelos autores.

A busca por novos procedimentos cirúrgicos e novas drogas que interfiram no processo de cicatrização tornou-se constante. Tognini *et al.* (1998) concluíram que o uso de diclofenaco de sódio em animais, diminui a produção das fibras de colágeno no 7º e no 14º dia de pós-operatório, sugerindo que o medicamento retardaria o processo de reparação tecidual.

Em estudo abordando a evolução da cicatrização de queimaduras profundas em ratos Wistar, a autora observou a formação de crosta a partir do terceiro dia pós- indução, sendo mais espessa no grupo tratado com diclofenaco no sétimo dia de tratamento (DEBIASI, 2017). Costa et al (2014), observou a mesma característica ao estudar o efeito do diclofenaco gel tópico em feridas de ratos, onde a aplicação do gel causou uma redução dos sintomas flogísticos (sinais de inflamação) nas primeiras semanas de pós-operatório, sem causar a formação de tecido de cicatrização anormal, porém houve uma maior formação de crosta durante a fase precoce do processo cicatricial. Em nossos resultados macroscópicos observamos uma maior formação de crosta no grupo tratado com celecoxibe em relação ao controle e diclofenaco. Já em observação microscópica analisamos maior formação de crosta no grupo diclofenaco aos sete dias de tratamento, sem redução até o décimo quarto dia. Nossos resultados se coadunam com os apresentados por DEBIASI (2017), pois em ambos se observa em aspecto micro a presença de crosta e pouca reepitelização nos grupos tratados com diclofenaco, tanto aos sete quanto aos quatorze dias pós-indução da lesão.

Em seu estudo Fairweather e colaboradores (2014), define a reepitelização como o comprimento da língua epitelial, assim observou aos sete dias de tratamento com celecoxibe, que a reepitelização foi inibida pelo tratamento. Já em nossos resultados observou-se uma reepitelização total aos quatorze dias de tratamento nos grupos controle e celecoxibe, assim nossos resultados foram não compatíveis, pois não observamos tal evento aos sete dias de tratamento.

CONCLUSÃO

Na pesquisa experimental, tratando-se de cicatrização, o grupo que ingeriu celecoxibe no tempo proposto e nas doses aplicadas ao mesmo, mostrou-se mais eficiente do que o grupo que ingeriu diclofenaco

sódico, que apresentou uma demora na cicatrização. Dessa maneira, conclui-se que o fármaco diclofenaco de sódio atrasa o processo cicatricial, quando comparado aos outros dois grupos propostos. O grupo controle e o grupo celecoxibe apresentaram uma boa cicatrização sem interferências. Pode-se observar também que o fármaco celecoxibe acarreta menos desconfortos ao organismo, considerado como uma melhor forma de tratamento em processos pós-operatório.

REFERÊNCIAS

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, Indianápolis, v. 4, n. 94, p.556-563, 12 fev. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n4/v94n4a19.pdf>. Acesso em: 13 set. 2019.

CAMPOS, A. C. L; BRANCO, A. B; GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. **Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva**, São Paulo-SP, v. 20, n. 1, p.51-58, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abcd/v20n1/10.pdf>. Acesso em: 03 out. 2019.

CASTILHO, L. N. P. **Docking molecular aplicado ao estudo de formação de complexos análogos de resveratrol e derivados de 1, 2, 3-triazol e a enzima cox 2**. 2011. 143 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biotecnologia, Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/6996/4298.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 ago. 2019.

COSTA, F. L. S; TIUSSI, L. D; NASCIMENTO, M. S; CORRÊA, A. C. S; YASOJIMA, E. Y; PIRES, C. A. A. Diclofenac topical gel in excisional wounds maintain heal quality and reduce phlogistic signals1. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 328-333, May 2014. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/acb/v29n5/0102-8650-acb-29-05-00328.pdf>. Access on 15 Oct. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502014000500007>.

DEBIASI, M. M. **Comparação do efeito da dexametasona, diclofenaco e associação na evolução da cicatrização de queimaduras em ratos**. 2017. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência e Biotecnologia, Universidade do Oeste de Santa Catarina Campus de Videira, Videira - Sc, 2017. Disponível em: https://www.unoesc.edu.br/images/uploads/mestrado/Disserta%C3%A7%C3%A3o_Marcelina.pdf. Acesso em: 15 out. 2019.

FAIRWEATHER, M; HEIT, Y. I; BUIE, J; ROSENBERG, L. M; BRIGGS, A; ORGIL, D. P; BERTAGNOLLI, M. M. Celecoxib inhibit searly cutaneous wound healing. **Journal Of Surgical Research**, [s.l.], v. 194, n. 2, p.717-724, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.12.026>. Disponível em: [https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804\(14\)01150-0/fulltext](https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(14)01150-0/fulltext). Acesso em: 03 out. 2019.

GELLER, M; KRYMCHANTOWSKI, A. V; STEINBRUCH, M; CUNHA, K. S; RIBEIRO, M. G; OLIVEIRA, L; OZERI, D; DAHER, J. P. L. Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. São Paulo, 2012. v. 10, n. 1, p. 29-38. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2677.pdf>. Acesso em: 02 out.2019.

KAMAMOTO, F. **Contração de feridas: revisão bibliográfica e estudo da contração gerada por fi-**

broblastos normais e de queloides. 2007. 117 f. dissertação (mestrado). Cirurgia plástica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, 2007. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5158/tde-10122007-152926/publico/FabioKamamoto.pdf>. Acesso em: 06 set.2019.

MANDELBAUM, S. H; SANTIS, E. P; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I*. **Educação Médica Continuada**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 78, p.393-410, jul-ago. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v78n4/16896.pdf>. Acesso em: 13 maio. 2019.

MEDEIROS, A. C; RAMOS, A. M. O; FILHO, A. M. D; AZEVEDO, R. C. F; ARAÚJO, F. L. F. B. Tratamento tópico de queimaduras do dorso de ratos com ácido hialurônico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo- SP, v. 14, n. 4, 1999. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86501999000400010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 14 maio. 2019.

MONTEIRO, E. C. A. TRINDADE, J. M. F; DUARTE, A. L. B. P; CHAHADE, W. H. Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 9, n. 2, p.53-63, maio 2008. Disponível em: <https://www.doccity.com/pt/os-antiinflamatorios-nao-esteroidais-aines/4756275/>. Acesso em: 03 set. 2019.

NAKAO, C. **Efeitos das drogas antiinflamatórias não-esteroidais** sobre o epitélio bucal e a capacidade de cicatrização. 2008. 212 f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP, Ribeirão Preto, 2008. Disponível em: < https://teses.usp.br/teses/disponiveis/58/58137/tde-29102008-173915/publico/me_cristiano_nakao.pdf >. Acesso em: 25 jul. 2019.

SANCHEZ NETO, R. BARONE, B; TEVES, D. C; SIMÕES, M. J; NOVO, N.F; YARA, J. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2 por cento. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.8, n.1, p.18-23, 1993. Disponível em: < <file:///C:/Users/rafae/Downloads/Tese-775.pdf> >. Acesso em: 02. jun. 2019.

TAZIMA, M. F. G. S; VICENTE, Y. A. M. V. A; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Revista de Medicina**, Ribeirão Preto- SP, v. 3, n. 41, p.259-64, 30 set. 2008. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2008/VOL41N3/SIMP_2Biologia_ferida_cicatrizacao.pdf>. Acesso em: 14 set. 2019.

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 Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 13, n. 3, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86501998000300006&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 23 ago. 2019.

WENDT, S. B. T. **Comparação da eficácia da calêndula e do óleo de girassol na cicatrização por segunda intenção de feridas em pequenos animais.** 2005. 83 f. dissertação (mestrado)- Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba- PR, 2005. Disponível em: <<https://www.acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/10498/Simone?sequence=1>>. Acesso em: 16 out. 2019.