

INFLUÊNCIA DO MELOXICAM E DA DEXAMETASONA NO PROCESSO INFLAMATÓRIO E NO REPARO TECIDUAL

INFLUENCE OF MELOXICAM AND DEXAMETHASONE IN THE INFLAMMATORY PROCESS AND TISSUE HEALING

Marchionni, Antônio Márcio Teixeira*
Pagnoncelli, Rogério Miranda**
Reis, Silvia Regina de Almeida***

RESUMO

Foi avaliado a atividade da dexametasona e do meloxicam, antiinflamatórios esteróide e não esteróide, respectivamente, sobre a inflamação e o reparo de tecidos moles em ratos. Para tanto realizou-se uma lesão padronizada no dorso de ratos, que foram sacrificados após dois, cinco, sete e quatorze dias. O material foi analisado através de microscopia de luz utilizando as colorações da hematoxilina e eosina e o sítius vermelho específico para colágeno. A presença de células polimorfonucleares, edema, células mononucleares, reepitelização e colágeno foram as variáveis estudadas. Na avaliação estatística foi utilizada análise de variância através do teste de Kruskal-Wallis com significância ao nível de 5%. Os resultados mostraram que a dexametasona foi mais efetiva na inibição da inflamação, interferindo na síntese de colágeno das lesões cutâneas. Os efeitos do meloxicam preponderaram apenas sobre a inflamação aguda, favorecendo a fibrogênese. A síntese de colágeno foi maior sob a influência do meloxicam, apesar da diferença entre os grupos não ser estatisticamente significativa.

UNITERMOS: inflamação; reparo tecidual; meloxicam; dexametasona.

SUMMARY

This study evaluated the activity of dexamethasone and meloxicam, steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs respectively, on the inflammatory process and soft tissue wound healing in rats. A standardized lesion was produced in the back of rats, which were then sacrificed two, five, seven and fourteen days subsequently. The material was studied using hematoxylin-eosin and sirius red stains. The presence of polymorphonuclear cells, edema, mononuclear cells, reepithelization and collagen synthesis were the variables under scrutiny. For the statistical assessment, an analysis of variance by the Kruskal-Wallis test was used with the significance level set at 5%. The results showed that the dexamethasone was more effective in inhibiting the inflammation, by interfering with the collagen synthesis in the skin lesions. Meloxicam showed marked effects only on the acute inflammation, by stimulating fibrinogenesis. The collagen synthesis was higher under the influence of meloxicam, although the differences across the groups were not statistically significant.

UNITERMS: inflammation; wound healing; meloxicam; dexamethasone.

* Mestre em CTBMF pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

** Professor Doutor Adjunto do Programa de Pós-Graduação em CTBMF da Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

*** Professora Doutora Adjunta do Departamento de Diagnóstico e Terapêutica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia.

INTRODUÇÃO

A cicatrização de feridas é uma resposta biológica adaptativa frente à agressão tecidual. Ela tem início a partir da inflamação, que também apresenta a função de defesa dos tecidos. Esses processos são reações esperadas e intimamente interligadas quando há perda de continuidade anatômica e funcional provocada por injúria e morte celular⁸.

A inflamação pode apresentar-se inicialmente sem controle e a solução normalmente utilizada é a administração de medicamentos antiinflamatórios esteróides e não esteróides. O objetivo inicial na administração destes medicamentos é modular a exacerbação da inflamação, evitando a potencialização da agressividade flogógena inicial².

As drogas antiinflamatórias possuem atividades biológicas diferentes entre si. Assim, o maior entendimento a cerca das suas funções fornecerá subsídios ao uso desse tipo de medicamento de forma segura e com o máximo de precisão.

Neste sentido, esta pesquisa avalia histologicamente as diferentes fases da inflamação e do reparo tecidual após a indução de ferimentos cutâneos em ratos sob a influência do meloxicam, antiinflamatório não esteróide preferencialmente seletivo para a COX-2, e da dexametasona, antiinflamatório esteróide.

METODOLOGIA

Foram utilizados 48 ratos machos com massa entre 200 a 250 gramas da linhagem *Wistar*, com idade média de setenta dias. Os ratos foram distribuídos aleatoriamente em três grupos principais: controle, meloxicam e dexametasona. Em cada grupo houve quatro subgrupos diferentes, considerando os intervalos de tempo de dois, cinco, sete e quatorze dias para a morte dos animais. Esses subgrupos foram constituídos por quatro animais, perfazendo um total de dezesseis animais para cada grupo.

Foi utilizado o meloxicam, antiinflamatório não esteróide, do Laboratório da Boehringer Ingelheim S.A., (Movatec[®]) na concentração de 15 mg/1,5 ml por ampola, para uso intramuscular. A dose utilizada desta substância foi de 1 mg/0,1 ml por animal¹⁵. A dexametasona foi o antiinflamatório esteróide avaliado, fabricado pela Achè, (Decadron[®]) na concentração de 10 mg/2,5 ml, por ampola, também para uso intramuscular. A dose utilizada foi de 0,4 mg/0,1 ml do medicamento para cada rato. O soro fisiológico (cloreto de sódio 0,9%) foi

usado no grupo controle com volume de 0,1 ml, semelhante aos medicamentos administrados.

Como instrumento cirúrgico, utilizou-se um *punch* de seis milímetros de diâmetro, fabricado pela Stiefel Tabe, para a realização da ferida.

Todos os animais foram submetidos à administração de uma dose única dos medicamentos, uma hora antes do procedimento cirúrgico. A injeção das drogas antiinflamatórias e do soro fisiológico foi realizada no músculo quadríceps do membro inferior direito do animal.

O *punch* foi posicionado perpendicularmente à superfície do dorso do rato, na linha média, a fim de remover o tecido cutâneo do animal. Os bordos dos ferimentos não foram coaptados para que ocorresse cicatrização por segunda intenção.

Após a morte dos animais, foram obtidos os espécimes por meio da remoção do tecido de toda a área tricotomizada que envolvia a lesão. Este material foi fixado em solução de formalina 10% tamponada, por um período de quarenta e oito horas e submetido posteriormente a processamento histológico de rotina. O material foi corado pelas técnicas de hematoxilina e eosina e sírius vermelho, específico para colágeno e analisado pela microscopia de luz.

Na análise histológica avaliou-se, através de método semiquantitativo, as seguintes variáveis: presença de células polimorfonucleares, edema, células mononucleares, reepitelização e colágeno. Utilizou-se os seguintes parâmetros: 0 – ausente ou quase ausente; 1 – discreto; 2 – moderado; 3 – acentuado. Foi calculada a média dos valores correspondente a cada variável analisada para os grupos de estudo. Na avaliação estatística foi utilizado análise de variância através do teste de Kruskal-Wallis, com o objetivo de comparar os grupos independentes em uma análise não paramétrica, calculando-se o desvio padrão e a significância ao nível de 5%.

RESULTADOS

Nos cortes histológicos dos ferimentos cutâneos observou-se graus variáveis de fenômenos inflamatórios e de deposição de matriz conjuntiva.

No período de estudo correspondente às primeiras 48 horas após o procedimento cirúrgico no grupo controle, observou-se edema acentuado e intenso infiltrado inflamatório de células polimorfonucleares, predominantemente neutrofílico. Foi rara a ocorrência de linfócitos. No grupo tratado com o meloxicam, os fenômenos exsudativos foram menos exuberantes do que no grupo con-

trole ($p = 0,032$). O edema ainda estava presente, mas de forma moderada. Na análise dos animais tratados com a dexametasona, observou-se que a inflamação aguda, caracterizada por edema, deposição de fibrina e presença de leucócitos polimorfonucleares, foi de menor intensidade, quando os resultados foram comparados com os animais controles e com os submetidos ao meloxicam ($p = 0,009$; Tabelas 1 e 2).

TABELA 1 – Distribuição de células polimorfonucleares no grupo controle e em animais tratados com o meloxicam e a dexametasona nos períodos de 2, 5, 7 e 14 dias.

Morte dos animais	Grupo	Média	Desvio padrão	p
2 dias	Controle	3,00 ^A	0,00	0,009*
	Meloxicam	1,50 ^B	0,58	
	Dexametasona	1,00 ^B	0,00	
5 dias	Controle	1,00 ^A	0,00	0,004*
	Meloxicam	0,00 ^B	0,00	
	Dexametasona	0,00 ^B	0,00	
7 dias	Controle	0,00	0,00	1,000
	Meloxicam	0,00	0,00	
	Dexametasona	0,00	0,00	
14 dias	Controle	0,00	0,00	1,000
	Meloxicam	0,00	0,00	
	Dexametasona	0,00	0,00	

* Estatisticamente significativa ao nível de 5%.

A e B – Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si.

TABELA 2 – Distribuição do edema no grupo controle e em animais tratados com o meloxicam e a dexametasona nos períodos de 2, 5, 7 e 14 dias.

Morte dos animais	Grupo	Média	Desvio padrão	p
2 dias	Controle	3,00 ^A	0,00	0,032*
	Meloxicam	1,75 ^B	1,26	
	Dexametasona	1,25 ^B	0,96	
5 dias	Controle	1,25 ^A	0,50	0,024*
	Meloxicam	0,50 ^{AB}	0,58	
	Dexametasona	0,00 ^B	0,00	
7 dias	Controle	0,25	0,50	0,368
	Meloxicam	0,00	0,00	
	Dexametasona	0,00	0,00	
14 dias	Controle	0,00	0,00	1,000
	Meloxicam	0,00	0,00	
	Dexametasona	0,00	0,00	

* Estatisticamente significativa ao nível de 5%.

A e B – Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si.

Após cinco dias, nos animais correspondentes ao grupo controle, predominaram os fenômenos proliferativos, com formação de tecido de granulação, ocorrência de angiogênese acentuada, presença de macrófagos e raros linfócitos. Havia poucos eosinófilos presentes e os neutrófilos se limi-

taram à rede de fibrina, na superfície da ferida. Crosta e necrose de coagulação estavam presentes na superfície do ferimento, em dois animais. No grupo sob a ação do meloxicam, a angiogênese foi menos evidente e uma população de células fusiformes, semelhantes a fibroblastos, substituiu aos poucos, o tecido de granulação. No grupo dexametasona, a presença deste tecido foi escassa e se evidenciou de forma ordenada, conferindo ao tecido um aspecto de “faixa”. Neste quinto dia do experimento, somente os animais submetidos à dexametasona, apresentaram reepitelização mais acentuada que os outros grupos, com uma maior área de células epiteliais neoformadas ($p = 0,005$; Tabela 3 e 4; Figura 1).

TABELA 3 – Distribuição de células mononucleares no grupo controle e em animais tratados com o meloxicam e a dexametasona nos períodos de 2, 5, 7 e 14 dias.

Morte dos animais	Grupo	Média	Desvio padrão	p
2 dias	Controle	0,00	0,00	1,000
	Meloxicam	0,00	0,00	
	Dexametasona	0,00	0,00	
5 dias	Controle	1,00 ^A	0,00	0,004*
	Meloxicam	1,00 ^A	0,00	
	Dexametasona	0,00 ^B	0,00	
7 dias	Controle	1,00 ^A	0,00	0,050*
	Meloxicam	0,75 ^{AB}	0,96	
	Dexametasona	0,00 ^B	0,00	
14 dias	Controle	0,25	0,50	0,577
	Meloxicam	0,25	0,50	
	Dexametasona	0,00	0,00	

* Estatisticamente significativa ao nível de 5%.

A e B – Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si.

TABELA 4 – Distribuição da reepitelização no grupo controle e em animais tratados com o meloxicam e a dexametasona nos períodos de 2, 5, 7 e 14 dias.

Morte dos animais	Grupo	Média	Desvio padrão	p
2 dias	Controle	0,00	0,00	1,000
	Meloxicam	0,00	0,00	
	Dexametasona	0,00	0,00	
5 dias	Controle	1,00 ^A	0,00	0,005*
	Meloxicam	1,00 ^A	0,00	
	Dexametasona	2,25 ^B	0,50	
7 dias	Controle	1,75	0,50	0,284
	Meloxicam	1,25	0,50	
	Dexametasona	1,25	0,50	
14 dias	Controle	2,75	0,50	0,368
	Meloxicam	3,00	0,00	
	Dexametasona	3,00	0,00	

* Estatisticamente significativa ao nível de 5%.

A e B – Médias seguidas de mesma letra não diferem entre si.

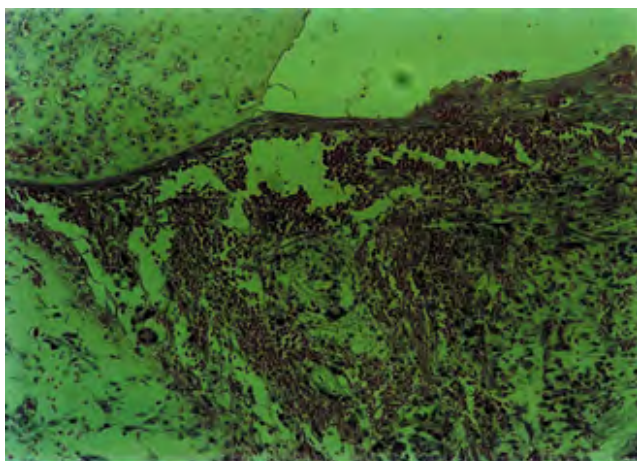


Figura 1 – Tecido de granulação revelando pouca proliferação fibroblástica e presença de reepitelização em animal do grupo dexametasona. 5 dias. H&E, original 200×.

O colágeno presente na matriz extracelular do grupo controle após 2 e 5 dias do ferimento, mostrou-se escasso, desorganizado e com aspecto não homogêneo. O padrão de organização do colágeno nesse período foi similar entre os animais tratados com o meloxicam e com a dexametasona; todavia, neste último grupo somente dois animais expressaram esta proteína na matriz conjuntiva.

Nos animais estudados no 7º dia, após a realização da lesão, ainda observou-se presença de tecido de granulação. No grupo de ratos submetidos ao meloxicam e no grupo controle, apareceram remanescentes de proliferação vascular e grande contingente de células fusiformes de núcleos alongados. Nesses animais, observava-se ainda a presen-

ça de poucas células mononucleares, representadas pelos linfócitos. Nos animais que receberam a dexametasona o tecido de granulação foi escasso, distribuído em áreas focais com fibroblastos intercalados. A expressão do colágeno, no tocante ao seu aspecto organizacional, foi mais evidente neste período. Nos animais tratados pelo meloxicam as fibras eram mais espessas e coesas, mostrando uma maior organização e num maior número em relação ao grupo controle. No grupo dexametasona o padrão de marcação do colágeno foi qualitativamente e quantitativamente inferior aos outros grupos estudados. Quando presente, a matriz colagênica corada pelo sítius vermelho era escassa, com feixes dissociados (p = 0,087; Tabela 5, Figuras 2, 3 e Gráfico 1).

TABELA 5 – Distribuição do colágeno no grupo controle e em animais tratados com o meloxicam e a dexametasona nos períodos de 2, 5, 7 e 14 dias.

Morte dos animais	Grupo	Média	Desvio padrão	p
2 dias	Controle	1,00	0,00	0,295
	Meloxicam	0,75	0,50	
	Dexametasona	0,50	0,58	
5 dias	Controle	1,25	0,50	0,180
	Meloxicam	0,75	0,50	
	Dexametasona	0,50	0,58	
7 dias	Controle	1,50	0,58	0,087
	Meloxicam	2,00	0,00	
	Dexametasona	0,75	0,96	
14 dias	Controle	2,75	0,50	0,577
	Meloxicam	3,00	0,00	
	Dexametasona	2,75	0,50	

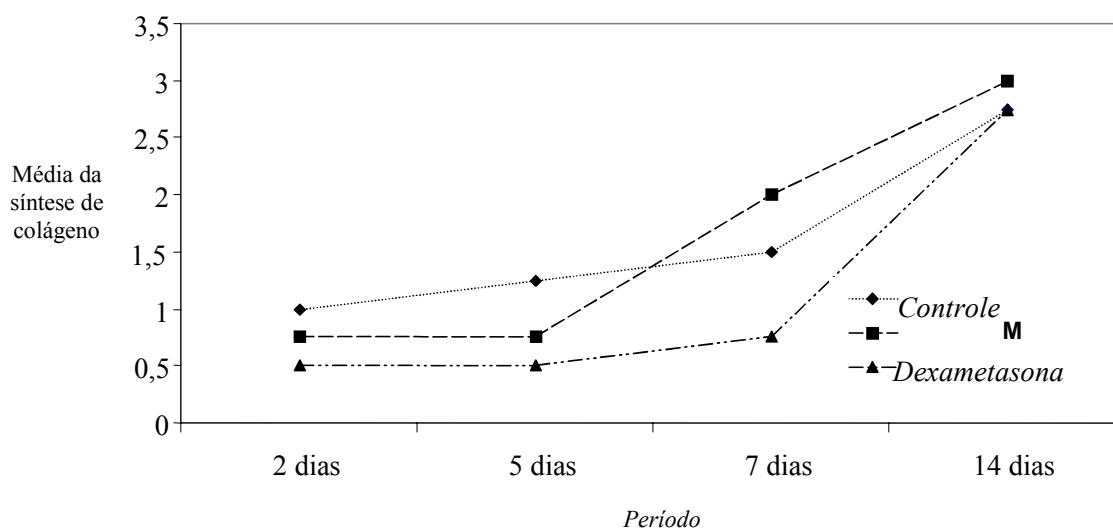


GRÁFICO 1 – Distribuição do colágeno no grupo controle e em animais tratados com o meloxicam e a dexametasona nos períodos de 2, 5, 7 e 14 dias.

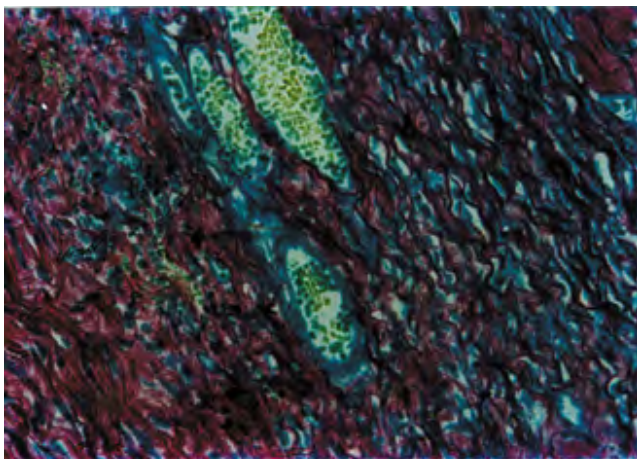


Figura 2 – Detalhe da matriz colagênica em animal tratado com o meloxicam. 7 dias. Sírius vermelho, original 200×.

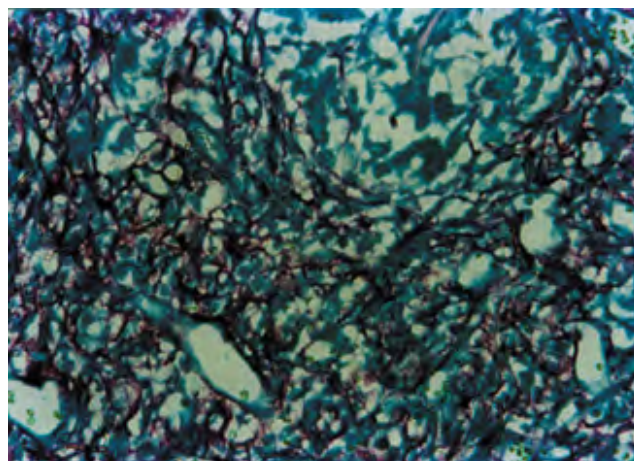


Figura 3 – Detalhe da matriz colagênica em animal tratado com a dexametasona. 7 dias. Sírius vermelho, original 200×.

No grupo correspondente a 14 dias do estudo, considerado o período mais avançado do experimento, a histologia tecidual não diferiu significativamente entre os grupos estudados. Observou-se migração completa das células epiteliais e formação de um tecido conjuntivo fibroso com ausência de anexos cutâneos. A matriz colagênica mostrou-se organizada, constituída por colágeno espesso formando fibras de espessura variada.

Unindo-se os períodos experimentais dos grupos de animais tratados com o meloxicam, a dexametasona e o grupo controle, foi verificado que a presença de células mononucleares foi a única variável analisada, que, nesse contexto, expressou redução estatisticamente significativa ($p = 0,002$; Gráfico 2).

DISCUSSÃO

A avaliação dos resultados desse estudo demonstrou, por meio de análise histológica, que o grupo de animais tratados com o meloxicam apresentou edema de forma moderada e com fenômenos exsudativos menos acentuados que no grupo controle. A agressão aos tecidos vivos, promove uma resposta com uma série de reações locais que acontecem concomitantemente e de natureza inespecífica, constituindo a defesa do organismo^{2,20,27}. Uma dessas reações é subsidiada pela ação da cicloxigenase (COX) sobre o ácido araquidônico, levando ao aparecimento das prostaglandinas e tromboxanos inflamatórios que, por sua vez, induzem a vasodilatação, quimiotaxia, aderência leucocitária, agregação plaquetária, edema, febre e dor^{20,27}. Segundo Vane e Botting³¹

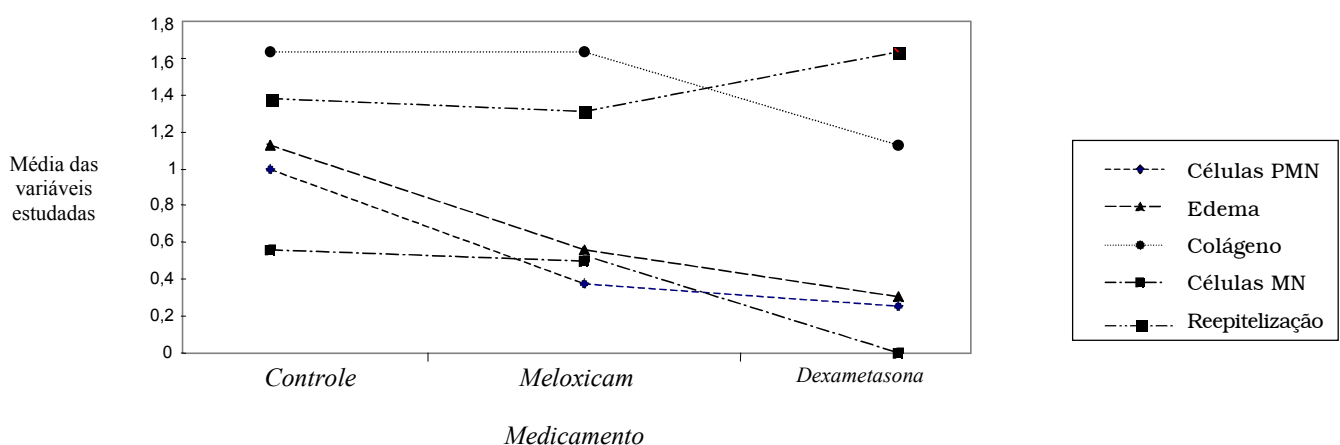


GRÁFICO 2 – Distribuição de células polimorfonucleares (PMN), edema, células mononucleares (MN), reepitelização e colágeno no grupo controle e em animais tratados com o meloxicam e a dexametasona.

(1987), o efeito antiinflamatório que os medicamentos não esteróides como o meloxicam promovem, ocorrem pelo controle da síntese das prostaglandinas inflamatórias, inibindo a atividade da cicloxigenase.

A descoberta de que a cicloxigenase apresenta duas isoformas, a COX-1 e a COX-2, possibilitou a observação de que as prostaglandinas tem origens diferentes, sendo a COX-1 responsável pelo aparecimento das prostaglandinas constitutivas e a COX-2 pela síntese de prostaglandinas *inflamatórias*^{15,23,25,26,33}. O meloxicam é conceituado como um antiinflamatório não esteróide preferencialmente seletivo para a COX-2, e demonstrou, pelos resultados desse estudo, sua capacidade em inibir a inflamação na fase aguda^{4,13,18}.

No grupo sob a influência do meloxicam a presença de células polimorfonucleares foi significativamente menor que o grupo controle, no segundo dia após o procedimento cirúrgico nos animais. Segundo Diaz-Gonzalez e Sánchez-Madrid³ (1998) as integrinas são inibidas pela ação dos medicamentos derivados dos oxicans como o piroxicam e o meloxicam. Como as integrinas constituem uma das principais famílias de receptores de superfície celular, elas participam da migração dos neutrófilos pela ligação dessas células à parede dos vasos, possibilitando sua diapedese¹⁶. A redução de células polimorfonucleares, evidenciada na presente investigação, pode contribuir com os resultados desses autores.

Quando a inflamação evoluiu para a forma crônica, notou-se um predomínio de células mononucleares, representadas pelos macrófagos, linfócitos e plasmócitos. Essas células são responsáveis pela absorção da fibrina do coágulo e sintetizam fatores de crescimento como o fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento transformador e o fator de necrose tumoral. Esses fatores de crescimento, por sua vez, são quimiotáticos e mitogênicos para as células endoteliais presentes na periferia da lesão, promovendo migração e formação de novos vasos^{8,16}. Quando se analisou os resultados do estudo em discussão, percebeu-se que em relação ao infiltrado de células mononucleares presentes na ferida no grupo de animais tratados com o meloxicam, os resultados foram semelhantes ao grupo controle no quinto dia. Isso sugere que o meloxicam não atuou na inflamação crônica neste dia de estudo.

Avaliando-se ainda o quinto dia desse grupo de estudo, constatou-se que a angiogênese, fenômeno típico do tecido de granulação na resposta reparadora, foi menor no grupo dos animais sob a

ação do meloxicam. Na medida em que as prostaglandinas inflamatórias estão presentes em menores concentrações, o aumento da permeabilidade vascular e a agressão tecidual que estes mediadores provocam, são minimizados pela ação do medicamento^{10,4,5}. Essa atuação, portanto, favorece a fibrogênese, como visto nos resultados dessa pesquisa. Apesar de não ter havido diferenças significativas na síntese de colágeno entre os grupos, no sétimo dia, a matriz extracelular dos animais submetida à ação do meloxicam foi mais rica e organizada em fibras colágenas no local da lesão. Entretanto, os trabalhos de Tognini et al.³⁰ (1998) e Tognini et al.³¹ (2000) que submeteram ratos a laparotomia, não encontraram maior síntese de colágeno sob a atuação do diclofenaco de sódio e do meloxicam, tanto em avaliações biomecânicas quanto histológicas.

A dexametasona revelou ser bastante efetiva na redução da inflamação aguda nas lesões produzidas nos animais. Os ratos tratados com este medicamento apresentaram maior inibição do infiltrado de células polimorfonucleares e do edema, em relação aos grupos controle e meloxicam no segundo dia de estudo, com diferenças estatisticamente significativas. Essa efetiva capacidade antiinflamatória da dexametasona se deve ao fato desse medicamento interferir em vários fenômenos da inflamação, como na redução do aparecimento da tenascina-C, que é uma proteína presente apenas na matriz extracelular de tecidos lesionados em indivíduos adultos. Essa proteína é um substrato para a adesão e migração celular, o que faz da dexametasona um inibidor do surgimento de leucócitos no local da lesão⁶. Esse medicamento tem capacidade de estabilizar as membranas lisossomais dos leucócitos, acarretando menor concentração de enzimas lisossomais e diminuindo a capacidade dos vasos em responder aos estímulos agressivos. Reduz a expressão endotelial das moléculas de adesão intracelular fato que dificulta a migração leucocitária em circulação²¹. Além disso, diminui a angiogênese, a síntese de prostaglandinas e leucotrienos por meio do bloqueio da fosfolipase A2, enzima que promove a liberação do ácido araquidônico na lesão celular^{11,12}.

As explicações para a inibição do aparecimento de leucócitos pela dexametasona, discutida anteriormente, também são efetivas quanto à escassa presença de células mononucleares observada nesse trabalho^{6,12}. O grupo de animais submetidos a dexametasona, foi o único que apresentou acentuada inibição das células mononucleares no quinto e no sétimo dia do estudo. A dexametasona ini-

be ainda, a síntese da interleucina-1 α e do fator e necrose tumoral- α (TNF- α) que também são quimiotáticos para as células do infiltrado inflamatório crônico^{9,33}. Como as células mononucleares participam efetivamente do processo de fibrogênese, a dexametasona pode conduzir à inibição da síntese de colágeno, visto que os fatores de crescimento liberados pelos macrófagos podem apresentar menor concentração no interior da lesão^{8,16,21,24,29}.

Nesse experimento, o colágeno apresentou-se tanto qualitativa como quantitativamente inferior aos outros grupos e a análise histoquímica pelo sítius vermelho mostrou que, quando a matriz colagênica estava presente, era escassa e com feixes dissociados. Alguns autores demonstraram vários mecanismos de atuação da dexametasona na redução da síntese de colágeno, assim como na inibição dos fatores de crescimento transformador β 1, β 2 e β 3, fatores estes que favorecem a fibrogênese^{7,14}. Hübner et al.⁹ (1996) por sua vez comprovaram a diminuição que a dexametasona promove sobre a interleucina-1 β , interleucina-1 α e fator de necrose tumoral- α reduzindo o tecido de granulação. Por fim, Park et al.¹⁹(1996) demonstraram, *in vivo*, a redução da formação de colágeno sob influência desse medicamento.

Confirmando o efeito inibidor da dexametasona sobre vários eventos biológicos ocorridos nas lesões teciduais realizadas nos animais desse estudo, os resultados demonstraram uma menor síntese de colágeno no sétimo dia, apesar da ausência de significância estatística.

Na avaliação da reepitelização, fenômeno que compõe a cicatrização do tecido cutâneo, obteve-se resultados contrários aos levantados na literatura²⁹. No quinto dia após a realização da ferida, houve diferença significativa entre o grupo tratado com a dexametasona e os demais grupos, sendo que os animais sob a ação desse medicamento apresentaram maior nível de reepitelização. Esse resultado pode ser considerado como um achado isolado, uma vez que a dexametasona, inibe a atividade dos fibroblastos primários da derme a produzirem o fator de crescimento dos ceratinócitos, que é efetiva em estimular o crescimento da epiderme^{1,28}. Chedid et al.¹ (1996) afirmaram que a dexametasona também inibe a interleucina-1 α , o fator de necrose tumoral- α e o fator de crescimento derivado de plaquetas, fatores estes que estimulam a maior concentração do fator de crescimento dos ceratinócitos.

Unindo-se os dados dos quatro períodos estudados, a análise das variáveis relativas a inflama-

ção aguda, crônica e ao reparo, nos três grupos em questão, evidenciou que houve significância apenas para a inibição das células mononucleares pela dexametasona. Essa informação subsidia a utilização da dexametasona em intervenções cirúrgicas prolongadas e traumáticas em detrimento do meloxicam, uma vez que ela terá melhor desempenho no controle dos sinais clínicos da exacerbação da inflamação.

A análise dos resultados e sua comparação com outros trabalhos da literatura mostraram que a dexametasona promove maior inibição dos eventos inflamatórios. Quanto ao meloxicam, observou-se que sua preferencial seletividade para a COX-2 foi suficiente para induzir uma boa inibição da inflamação aguda, sem interferir, no entanto, no processo de reparo. Apesar dessa pesquisa ter utilizado ratos no desenho experimental, suas informações poderão subsidiar a indicação desses medicamentos para humanos, atentando para as proporções de concentração. Assim, melhores resultados terapêuticos na administração dessas duas drogas, poderão ser obtidos por meio de indicações apropriadas.

CONCLUSÃO

Os resultados mostraram que a dexametasona foi mais efetiva na inibição da inflamação, interferindo na síntese de colágeno das lesões cutâneas. Os efeitos do meloxicam preponderaram apenas sobre a inflamação aguda, favorecendo a fibrogênese e a síntese de colágeno foi maior sob a influência do meloxicam.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chedid M, et al. Glucocorticoids inhibit keratinocyte growth factor production in primary dermal fibroblasts. *Endocrinology*. 1996;137(6):2232-7.
2. Collins T. Inflamação aguda e crônica. In: Robbins S. *Patologia estrutural e funcional*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 44-78.
3. Diaz-González F, Sánchez-Madrid F. Inhibition of leukocyte adhesion: an alternative mechanism of action for anti-inflammatory drugs. *Immunol Today*. 1998;19(4):69-172.
4. Engelhardt G, et al. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part I. *In vitro* findings. *Biochem Pharmacol*. 1996a;51(1):21-8.
5. Engelhardt G, et al. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part II. *In vivo* findings. *Biochem Pharmacol*. 1996b;51(1):29-38.
6. Fässler R, et al. Differential regulation of fibulin, tenascin-C, and nidogen expression during wound healing of normal and glucocorticoid - treated mice. *Experimental Cell Research*. 1996;222(1):111-6.

7. Frank S, Madlener M, Werner S. Transforming growth factors β 1, β 2 and β 3 and their receptors are differentially regulated during normal and impaired wound healing. *J Biol Chem*. 1996; 271(17):10188-93.
8. Harrison JW. Healing of surgical wounds in oral mucoperiosteal tissues. *J Endod*. 1991;17(8):401-8.
9. Hübner G, et al. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine*. 1996;8(7):548-56.
10. Kurumbail RG, et al. Structure basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*. 1996;384(6610):644-8.
11. Luo JC, et al. Dexamethasone delays ulcer healing by inhibition of angiogenesis in rat stomachs. *Eur J Pharmacol*. 2003;485(2004):275-81.
12. Macedo JMS, Oliveira IR. Corticosteróides. In: Silva P. *Farmacologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. cap. 81, p. 760-75.
13. Meijer A, et al. Meloxicam, 15 mg/day, spares platelet function in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(4):425-30.
14. Meisler, N. et al. Dexamethasone abrogates the fibrogenic effect of transforming growth factor- β in rat granuloma and granulation tissue fibroblasts. *J Invest Dermatol*. 1997;108(3):285-9.
15. Müller-Decker K, et al. The effects of cyclooxygenase isozyme inhibition on incisional wound healing in mouse skin. *J Invest Dermatol*. 2002;119(5):1189-95.
16. Mutsaers SE, et al. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 1997;29(1):5-17.
17. Pagnoncelli RM. Avaliação da reparação pulpar de molares inferiores de ratos expostos ao peróxido de carbamida a 35% e ao gel carbopol a 1%, enfatizando a ação antiinflamatória do meloxicam. Porto Alegre, 1999. [Tese Doutorado – Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 172 p].
18. Pairet M, et al. Differential inhibition of cyclooxygenases-1 and -2 by meloxicam and its 4'-isomer. *Inflamm Res*. 1998;47(6):270-6.
19. Park SC, Kim JH. Effect of steroids and nonsteroidal anti-inflammatory agents on stromal wound healing following excimer laser keratectomy in rabbits. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1996;27(5):481-6.
20. Pereira PCM, Burini RC. Resposta do hospedeiro à infecção. I. Sistema de defesa e mediadores químicos. *Arq bras Med*. 1991;65(4):403-10.
21. Pettet GJ, et al. A model of wound-healing angiogenesis in soft tissue. *Math Biosci*, 1996;136(1):35-63.
22. Polat A, Nayci A, Polat G, Aksoyek S. Dexamethasone down-regulates endothelial expression of intercellular adhesion molecule and impairs the healing of bowel anastomoses. *Eur J Surg*. 2002;168:500-6.
23. Rowbortham DJ. COX-2-selective inhibitors: clinical relevance in surgical and acute pain. *Eur J Anaesth*. 2002;19(25):11-20.
24. Selvig KA, Torabinejad M. Wound healing after mucoperiosteal surgery in the cat. *J Endod* 1996;22(10):507-15.
25. Shimada K, et al. The effect of endothelin-1 on lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase 2 expression in association with prostaglandin E2. *Eur J Pharmacol*. 2000;388(2):187-94.
26. Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am J Med*. 1999;106(5):37-42.
27. Siqueira Jr JF, Dantas CJS. Mecanismos celulares e moleculares da inflamação. 2ª ed. Rio de Janeiro: Médica Científica, 2000. p. 15-27.
28. Tang A, Gilchrist BA. Regulation of keratinocyte growth factor gene expression in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 1996;11(1):41-50.
29. Thomas DW, et al. Cutaneous wound healing: A current perspective. *J Oral Maxillofacial Surg*. 1995;53(4):442-7.
30. Tognini JRF, et al. Estudo biomecânico e morfológico da cicatrização da parede abdominal sob ação de meloxicam. *Acta Cir Bras*. 2000;15(3):146-55.
31. Tognini JRF, et al. Efeito do diclofenaco de sódio na cicatrização da parede abdominal de ratos. *Acta Cir Bras*. 1998;13(3):167-71.
32. Vane RJ, Botting RM. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB J*. 1987;1(2):89-96.
33. Xie W, Robertson DL, Simmons DL. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Dev Res*. 1992;25(4):249-65.
34. Xia Q, et al. The effect of mizolastine on expression of vascular endothelial cell growth factor, tumour necrosis factor- α and keratinocyte-derived chemokine in murine mast cells, compared with dexamethasone and loratadine. *Clin Exp Dermatol*. 2005;2(30):165-70.

Recebido para publicação em: 09/08/2005; aceito em: 11/11/2005.

Endereço para correspondência:
SILVIA REGINA DE ALMEIDA REIS
Rua Bernardo Catarino, 171/204
CEP 40130-040, Salvador, BA, Brasil
E-mail: silreis@e-net.com.br