

EFEITOS DA MONOFENILBUTAZONA EM EQUÍNOS CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO

Jair Camargo Ferreira¹
Maria Verônica de Souza^{1*}
Marlene Isabel Vargas Vilória¹
Eduardo Ferreira de Fonseca¹
Matheus Werner de Souza Vianna¹
João Carlos Miguel Costa¹

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar o processo de cicatrização da pele por segunda intenção, após confecção de ferida cutânea em quatro equínos recebendo, ou não, monofenilbutazona. O experimento foi dividido em três tratamentos, sendo: C: controle; IV: administração de monofenilbutazona por via intravenosa e IM: administração de monofenilbutazona por via intramuscular. Cada tratamento apresentou as seguintes etapas: realização de uma ferida na região glútea; exame diário do aspecto macroscópico da ferida; determinação da retração da ferida e realização de biópsia para análise histopatológica do processo de cicatrização. Todas as feridas apresentaram sangramento inicial e presença de crosta, seguida por formação de tecido de granulação até cicatrização. O tecido de granulação foi visível entre os dias 3 e 5 nos tratamentos C e IM, e entre 4 e 6 no IV. O tempo necessário para cicatrização total da ferida foi de 30,75; 38,5 e 42 dias, para os tratamentos IV, C e IM, respectivamente. Não houve diferença significativa no tempo de cicatrização entre os tratamentos C e IM, sendo ambos significativamente superiores ($p < 0,01$) ao tempo do IV. Avaliação histopatológica demonstrou muita semelhança entre os tratamentos C e IM, já no IV foi constatado infiltrado inflamatório menos intenso e com maior variedade celular, além da deposição de colágeno e organização celular superior aos demais. É possível concluir que existe efeito benéfico para cicatrização por segunda intenção, quando a monofenilbutazona é administrada por via intravenosa e que apresenta efeito antiinflamatório reduzido quando administrada por via intramuscular.

Palavras-chave: cavalos, antiinflamatórios, pele, músculo.

ABSTRACT

EFFECTS OF MOFEBUTAZONE ON HEALING BY SECOND INTENTION IN HORSES

The objective of this study was to assess the skin healing process by second intention after cutaneous wounding in four horses that had previously received, or not, mofebutazone. The experiment was divided into three treatments: C, control, IV intravenous mofebutazone administration and IM intramuscular mofebutazone administration. Each treatment consisted of the following steps: wounding on the gluteus region; daily examination of the macroscopic aspect of wound; determination of the retraction of the wound and biopsy for histopathological analysis of the healing process. All the wounds showed initial bleeding and presence of scab, following by the formation of granular tissue until healing. The granulation tissue was visible between days 3 and 5 in the C and IM treatments, and between days 4 and 6 in the IV treatment. The time needed for total wound healing was 30.75, 38.5 and 42 days, for the IV, C and IM treatments, respectively. There was no significant difference in the healing time between treatments C and IM, and both were significantly higher ($p < 0.01$) than the time IV. Microscopic evaluation was very

¹Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Veterinária. Av. P. H. Rolfs, s/n CEP 36570-000 Viçosa, MG. E-mail: jaircfvet@yahoo.com.br; msouza@ufv.br

similar between the C and IM treatments, but in treatment IV there were less intense inflammatory infiltrate with greater cellular variety, and the collagen deposition and cell organization was higher than the others. It can be concluded that there was a beneficial effect toward healing by second intention when mofebutazone was administered intravenous, but has reduced anti-inflammatory effect when administered intramuscular.

Key words: equine, anti-inflammatory, skin, muscle.

INTRODUÇÃO

Equínos, quando comparados a outras espécies, são freqüentemente acometidos por lesões traumáticas ocasionando feridas que, devido à perda excessiva de tecido, contaminação e/ou comprometimento vascular, têm como única opção de tratamento a cicatrização por segunda intenção (Wilmink & Weeren, 2004). Neste processo, o ferimento é preenchido com tecido de granulação e a pele restabelece a continuidade pela epitelização e/ou contração do ferimento (Turner & McIlwraith, 1985).

A inflamação é parte fundamental na cura de uma ferida, logo é de se esperar que a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) possa interferir na cicatrização, porém como esses medicamentos atuam controlando a dor, são bastante utilizados na espécie equina. Stashak (1991) afirma que AINEs como a aspirina e fenilbutazona, quando utilizados em doses elevadas, podem retardar o processo de cicatrização. Por outro lado, ao se administrar a dose correta, nenhuma alteração na qualidade da cicatrização é observada. Em experimento utilizando ratos, Donner *et al.* (1986) demonstraram a não-interferência do flunixin meglumina na cicatrização pós-cirúrgica.

Hussni *et al.* (2004) realizaram biópsia cutânea com “punch” de 2 cm de diâmetro, em 14 equínos machos castrados, sem raça definida, tendo um grupo de sete animais recebido vedaprofeno por via oral, na dose de 2 mg kg⁻¹, durante 10 dias. Os outros sete foram utilizados como controle. Segundo os autores, o experimento demonstrou que as feridas nos animais tratados mostraram-se secas e sem edema quando comparados ao grupo controle, resultado este que foi semelhante a outro experimento realizado em equínos por Hussni *et al.* (2001), utilizando a fenilbutazona. Com relação à retração cicatricial da ferida, os autores observaram que a mesma foi melhor no grupo-controle com relação ao tratado com vedaprofeno. Entretanto, o tempo total de cicatrização foi muito semelhante entre os dois grupos, variando entre 28 e 39 dias (média: 32,86) nos animais do grupo

que recebeu o vedaprofeno e entre 26 e 39 dias (média: 31,71) no grupo-controle (Hussni *et al.*, 2004). Este achado diferiu do trabalho realizado com fenilbutazona (Hussni *et al.*, 2001), que aumentou de 37,2 para 49,8 dias o tempo total médio de cicatrização da pele.

A monofenilbutazona é um agente anti-inflamatório não-esteroidal, derivado da fenilbutazona, pertencente ao grupo da pirazolona (Vetnil, 2005), sendo derivado do ácido enólico (Lees & Higgins, 1985). Exerce ações analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. A inibição da ciclooxigenase e subsequente inibição da conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas representam os principais mecanismos de ação do fármaco (Vetnil, 2005).

Partsch (1992) demonstrou que a diferença entre a monofenilbutazona e a fenilbutazona, com respeito ao mecanismo e farmacologia na mobilização e migração de polimorfonucleares (PMNs), é muito pequena. Já Loew *et al.* (1985) afirmaram que a monofenilbutazona é de cinco a seis vezes menos tóxica do que a fenilbutazona, porém quando administrada na mesma dose que a segunda apresenta menor eficácia no controle do processo inflamatório. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi avaliar o processo de cicatrização cutânea por segunda intenção através da confecção de uma ferida cutânea em equínos recebendo, ou não, monofenilbutazona por via sistêmica (intravenosa ou intramuscular).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados quatro equínos mestiços, de ambos os sexos, com três, seis, sete e nove anos de idade. Os animais foram considerados clinicamente sadios nos exames físico e complementares (hemograma, fibrinogênio, proteína plasmática total, creatina fosfocinase, aspartato aminotransferase, gamaglutamil transferase, uréia e creatinina). Estes foram mantidos em baias individuais e receberam capim picado e feno de *Coast Cross*, além de concentrado comercial, duas vezes ao dia. O

fornecimento de água foi à vontade. Duas semanas antes do início do experimento, todos os equinos foram vermifugados e banhados com solução carrapaticida.

O experimento foi dividido em três tratamentos: controle (C), com monofenilbutazona por via intravenosa (IV) e com monofenilbutazona por via intramuscular (IM).

Tratamento-controle (C)

Neste tratamento o processo de cicatrização da pele dos equinos foi avaliado após a confecção de uma ferida cutânea em posição dorsocranial nas regiões glúteas direita e esquerda. Para isso, após tricotomia e antisepsia do local com álcool iodado, os animais foram sedados com maleato de acepromazina¹ (0,1 mg kg⁻¹), por via intravenosa. Em seguida, foi realizado bloqueio anestésico subcutâneo com cloridrato de lidocaína a 2%, sem vasoconstritor², ao redor do local a ser incidido.

A ferida foi confeccionada com o auxílio de um bisturi com lâmina nº 24³, utilizando-se um molde plástico quadrangular com 2 cm de lado, para a remoção de fragmento de pele. O local da ferida foi submetido à limpeza diária com gaze embebida em água corrente, durante os 12 primeiros dias, seguido por limpeza a cada três dias.

O aspecto macroscópico do local da ferida foi examinado diariamente durante os 12 primeiros dias, seguido de avaliação a cada três dias até o fechamento da ferida. Nesta avaliação foi verificado o aparecimento da crosta e a formação de tecido de granulação. Adicionalmente, a cada três dias, a partir da realização da lesão na região glútea esquerda até próximo ao completo fechamento da mesma, foi avaliada a retração da ferida mediante a determinação da área transversal (cm²). Para isso, as lesões foram contornadas, utilizando-se caneta de retro-projetor sobre folha de plástico transparente. Posteriormente, cada medida foi escaneada, e a área determinada com a utilização do software QUANT v 1.0.0.28 desenvolvido pelo Departamento de Solos da Universidade Federal de Viçosa.

Para avaliação histopatológica do processo de cicatrização foi realizada uma biópsia na pele da região glútea direita, com o auxílio de “punch” de 6 mm de diâmetro⁴, no décimo dia após a realização da ferida. Nesta biópsia foi coletado tecido sadio e em processo de cicatrização.

As amostras de pele foram colocadas em formalina a 10%, neutra tamponada (pH 7,2) por 48 horas e posteriormente fixadas e processadas pela técnica descrita por Prophet *et al.* (1992). Os cortes histológicos foram corados pela técnica da Hematoxilina-Eosina (H&E) e Tricrômico de Gomori.

Tratamento intravenoso (IV)

Este tratamento teve início três dias após o término da completa cicatrização da ferida cutânea realizada nas regiões glúteas direita e esquerda dos animais, durante o tratamento controle.

Todos os procedimentos de confecção da ferida cutânea, avaliações macroscópica e histopatológica, descritos no tratamento controle, se repetiram nesta fase. Entretanto, a ferida foi realizada em uma posição caudal à realizada no tratamento anterior. Para garantir que a lesão não fosse feita nas bordas da ferida cicatrizada, confeccionada no tratamento anterior, foi realizada tricotomia ao redor do local, que foi mantida durante todo o período experimental.

Diferentemente do grupo anterior, os animais receberam monofenilbutazona⁵ por via intravenosa, na dose de 6 mg kg⁻¹/dia, durante cinco dias. Após este período, eles receberam uma dose de 3 mg kg⁻¹/dia, por mais cinco dias.

Tratamento intramuscular (IM)

Este tratamento teve início três dias após o término da completa cicatrização da ferida confeccionada nas regiões glúteas dos animais, durante o tratamento IV. Novamente a ferida foi confeccionada caudal ao local do tratamento anterior.

A diferença do tratamento IV é que nesta fase os equinos receberam a monofenilbutazona por via intramuscular de forma intermitente, nos músculos serrátil ventral cervical direito e esquerdo, na dose de 6 mg kg⁻¹/dia, durante cinco dias. Após esse período, os animais receberam uma dose de 3 mg kg⁻¹/dia, por mais cinco dias, totalizando cinco dias em cada região.

Análise estatística

Foi realizada estatística descritiva da avaliação macroscópica da ferida (presença de edema e coágulo) e da histopatologia. Os dados obtidos a respeito do total

¹ Acepram 1,0% Univet S/A Indústria Veterinária – Rua Climaco Barbosa, n 700 – São Paulo – SP.

² Lidol 2% - Hipolabor Farmacêutica Ltda – Rod BR 262- Km 123 - Sabará – MG.

³ BD Lâmina – BD Ind. Cir. Ltda. – Rua Cyro C. Pereira, 550 – Curitiba – PR.

⁴ Punch descartável 6 mm – Kolplast CI Ltda - Rua Mundo Novo, nº 312 - São Paulo-SP.

⁵ Monofênew - Laboratório Vetnil – Rua José Nicolau Stabili, 53 - Louveira-SP. 13290-970.

de tempo para a cicatrização da ferida foram submetidos à análise de variância (ANOVA). Quando as fontes de variação (tratamento e tempo) apresentaram efeito significativo (Teste F), as médias foram comparadas pelo teste de Tukey ($p < 0,05$). O pacote estatístico utilizado nas análises foi o SAEG, versão 9.0 (UFV, 2001).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação macroscópica da ferida

Na avaliação macroscópica da ferida foram observados edema e aparecimento de coágulo, além da formação de crosta. Todas as feridas apresentaram sangramento inicial com formação de crosta escura a partir do coágulo no local, o que foi seguido por formação de tecido de granulação, contração e epitelização, com posterior formação da cicatriz.

O tecido de granulação passou a ser visível entre os dias três e cinco nos tratamentos C e IM e entre quatro e seis nos animais do grupo que recebeu a monofenilbutazona por via intravenosa.

O número de dias para a cicatrização total da ferida variou entre 24 e 49. Como não foram observadas alterações significativas entre os lados direito e esquerdo da região glútea, ainda que tenha sido realizada a biópsia no lado direito com “punch” de 6 mm, os dados foram submetidos à análise estatística, considerando os lados direito e esquerdo como repetições, utilizando-se, a partir daí, o valor médio, que foi de 38,5 ($\pm 3,9$), 30,75 ($\pm 3,1$) e 42 ($\pm 4,3$), para os tratamentos C, IV e IM, respectivamente.

Não houve diferença significativa no tempo de cicatrização da ferida entre os tratamentos C e IM. Por outro lado, esse tempo necessário de cicatrização nestes dois grupos foi significativamente superior ($p < 0,01$) ao dos animais que receberam a monofenilbutazona pela via intravenosa.

O comportamento por animal, da retração da área da ferida determinada na região glútea esquerda durante os três tratamentos, pode ser visualizado nas Figuras 1 e 2. Nos primeiros dias após a lesão, foi observado aumento da ferida e não a sua retração. Em um animal esse aumento chegou a ultrapassar os 10 primeiros dias, sendo,

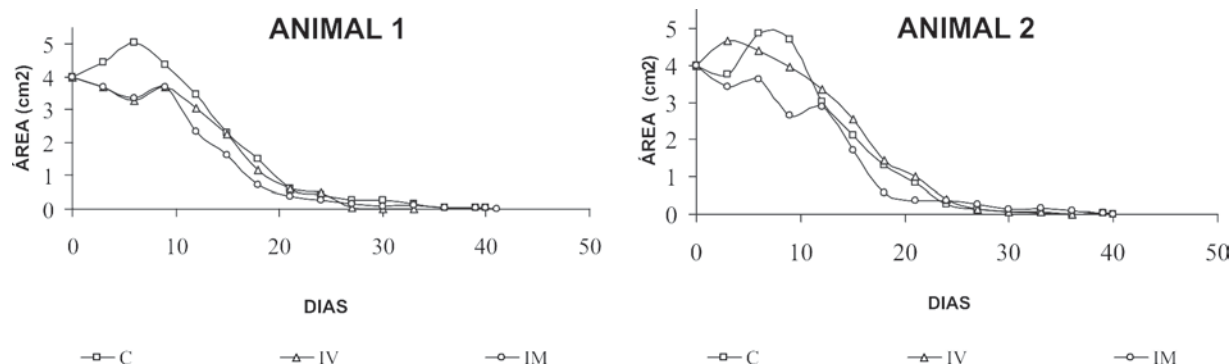


Figura 1 – Retração da área (cm²) da ferida realizada na região glútea esquerda, em cada um dos tratamentos realizados (C, IV e IM), nos animais de número 1 e 2.

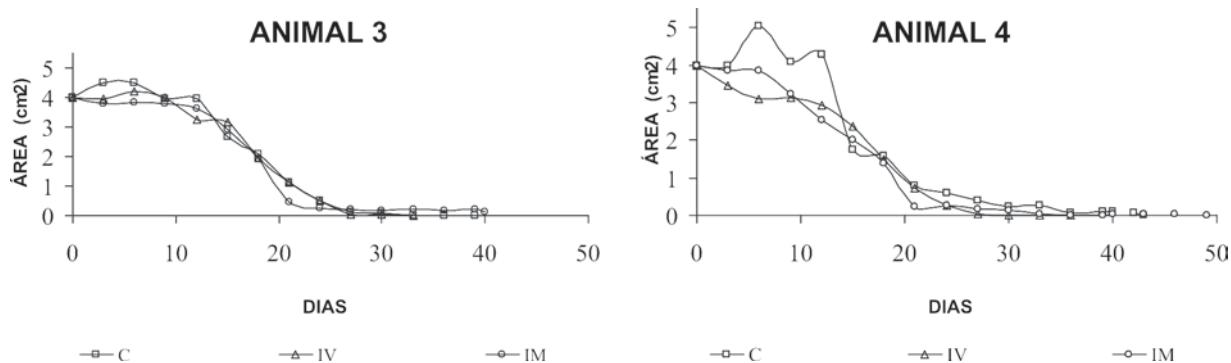


FIGURA 2 – Retração da área (cm²) da ferida realizada na região glútea esquerda, em cada um dos tratamentos realizados (C, IV e IM), nos animais de número 3 e 4.

entretanto, inicialmente mais rápido e pronunciado no tratamento C. A retração foi inicialmente mais intensa no tratamento IM, estendendo-se até próximo de 20 dias. Entretanto, a partir deste momento este efeito se estabiliza, demorando em alcançar a completa retração. Já no tratamento IV, que inicialmente apresenta efeito de retração intermediário entre os tratamentos C e IM, ocorre mais rapidamente a total retração da ferida.

Avaliação histopatológica da cicatrização da ferida

Em todos os três tratamentos, na biópsia realizada na região glútea direita, aos 10 dias pós-lesão observou-se infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear. Houve predomínio de eventos proliferativos sobre os exsudativos, com produção de colágeno e neovascularização.

Na superfície da ferida, foi observado intenso infiltrado inflamatório focal e agudo, com predomínio de PMNs, porém asséptico e com moderada eosinofilia, acompanhado de reações vasculares.

Em todos os animais, houve a formação de crosta na superfície da ferida. No exame histológico logo abaixo da crosta foi constatada a presença de células inflamatórias, capilares neoformados, células fibroblásticas (fibroplasia), deposição de colágeno e proliferação com migração de células epiteliais a partir das margens da ferida. O edema esteve presente em todos os três tratamentos.

Tanto na coloração de H&E quanto na de Tricrômico de Gomori, as características histopatológicas da pele biopsiada no tratamento C diferiram das do tratamento IV e se assemelharam às do tratamento IM. Ambos os tratamentos, C e IM, apresentaram infiltrado inflamatório moderado a intenso e asséptico, presença de reações vasculares típicas da inflamação, porém de intensidade moderada. O tecido de granulação observado foi constituído, em sua maioria, por matriz frouxa de colágeno em quantidade moderada, desorganizada, com células variando de arredondadas a fusiformes e grandes, tecido edematoso, com espaços vazios e pequenos vasos neoformados.

Ainda na coloração de Tricrômico de Gomori, ficou bastante evidenciado nos tratamentos C e IM a proliferação de fibroblastos, com formação moderada de colágeno, presente principalmente nas regiões profundas da ferida, como subcutâneo e musculatura, onde foram observadas células mais fusiformes e mais bem organizadas. A diferença encontrada entre estes trata-

mentos foi que no grupo controle o infiltrado inflamatório foi ligeiramente mais intenso e o tecido de granulação mais evidente e mais jovem, enquanto no tratamento IM observaram-se produção e proliferação de maior quantidade de colágeno e com moderada organização, principalmente nas regiões mais profundas, onde foi notado, inclusive, paralelismo entre algumas fibras de colágeno. Porém, esta diferença entre os tratamentos foi muito discreta.

Quando os animais receberam a monofenilbutazona por via IV, foi evidenciado infiltrado inflamatório menos intenso, com presença de mononucleares, além de mastócitos e eosinófilos, e maior frequência de eventos proliferativos sobre os vasculares. Os fibroblastos foram mais numerosos e apresentaram aspecto fusiforme marcante. A formação de tecido conjuntivo estava em processo mais avançado, com deposição intensa de colágeno e organização moderada, porém superior à observada nos outros dois tratamentos, sendo possível ainda notar fibras dispostas paralelamente em maior quantidade.

Os achados obtidos na avaliação macroscópica da ferida no presente estudo são compatíveis com o descrito pela literatura científica (Caron, 1999; Hussni *et al.*, 2004) como a fase pós-traumática de uma ferida que sofre cicatrização por segunda intenção.

Diferentemente do trabalho realizado com vedaprofeno por Hussni *et al.* (2004), a monofenilbutazona não inibiu o aparecimento de edema, estando presente nos três tratamentos. O edema é um fenômeno fisiológico conseqüente das alterações vasculares que ocorrem após uma agressão, desenvolvendo-se com velocidades variáveis, dependendo da gravidade da lesão. Logo, sua presença nos primeiros dias, como observado no presente experimento, era esperada. Porém, de acordo com Arrieta (2001), quando em demasia, agrava a redução da oxigenação já existente pela ruptura vascular, mediante a compressão dos vasos adjacentes. Nesse sentido, seu controle com a utilização de antiinflamatórios é importante.

O período para visualização macroscópica do tecido de granulação foi semelhante ao observado por Hussni *et al.* (2004) e ao descrito por Stashak (1991), concordando com a afirmação de Clark (1993) de que nos equinos a granulação é extremamente rápida.

O período necessário para completa cicatrização da ferida nos animais tratados com o medicamento pela via intravenosa difere dos de Hussni *et al.* (2001), que observaram um período para cicatrização significativamente superior nos animais tratados com fenilbutazona em

relação ao grupo-controle. Já em experimento realizado com vedaprofeno, Hussni *et al.* (2004) constataram tempo total de cicatrização semelhante entre ambos os grupos. Por outro lado, em ratos, Donner *et al.* (1986) demonstraram a não-interferência do flunixinina meglumina no tempo de cicatrização pós-cirúrgica. Considerando a divergência de resultados, pode-se mencionar que os AINEs podem apresentar efeito favorável ou não na cicatrização de uma ferida, o que vai depender, entre outros fatores, do fármaco escolhido.

A retração da ferida é um fenômeno importante na reparação cutânea. Esta ocasiona a reorganização e restauração da função tecidual, sendo dependente das miofibrilas (Tateshita *et al.*, 2001). Segundo Stashak (1991), a retração inicia no terceiro ou quarto dia depois de ocorrida a lesão. O aumento da área da ferida e a não-retração nos primeiros dias são fenômenos esperados e se devem a uma resposta inflamatória local, com edema e conseqüente distensão das bordas da ferida (Ringle, 1997). Entretanto, de acordo com o descrito por Morrow & Robersts II (2001) e Tasaka (2002), a ação do antiinflamatório inibindo a via ciclooxigenase, com posterior estímulo da via lipoxigenase, propicia recrutamento maior de leucócitos, processo de fibroplasia mais intenso, concentração maior de fatores de crescimento e, conseqüentemente, retração mais rápida.

A semelhança entre o tempo de cicatrização no tratamento IM e no grupo-controle sugere que a monofenilbutazona apresenta melhor efeito antiinflamatório quando utilizada pela via intravenosa.

A presença de infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear se assemelha aos achados obtidos em estudo retrospectivo de cicatrização cutânea realizado em equinos e pôneis por Wilmink & Weeren (2004). O predomínio dos eventos proliferativos demonstra um processo inflamatório crônico já no décimo dia após realização da ferida, uma vez que a inflamação aguda tem o curso de horas a dias, sendo tipicamente exsudativa e com o predomínio de células PMNs, enquanto na inflamação crônica, que pode durar semanas, meses ou anos, nota-se o predomínio de reações produtivas e proliferativas, com produção de substâncias que dão sustentação estrutural e nutricional (Ringle, 1997).

A presença de células inflamatórias, capilares neoformados, fibroplasia, deposição de colágeno e proliferação com migração de células epiteliais a partir das margens da ferida sugere que o aparecimento da crosta não impede a epitelização, tal como mencionado por Arrieta

(2001). Por outro lado, segundo Stashak (1991), a formação de crosta não é fundamental para que a cicatrização ocorra, já que esta pode ocorrer inclusive de forma mais rápida naquelas feridas em que ela não está presente.

Como mencionado, a angiogênese esteve presente em todos os tratamentos. Estudos demonstram o papel fundamental desse fenômeno e do aumento do fluxo sanguíneo para o sucesso da reparação de feridas. Steinbrech *et al.* (1999) afirmaram que a ruptura vascular ocasionada por uma lesão acarreta hipoxia em algumas áreas onde a tensão de oxigênio aproxima-se de zero nos estágios iniciais do processo de reparação, logo, a angiogênese é fundamental para o suprimento de oxigênio. Ela também é vital para a reposição de fatores de crescimento necessários para iniciar os processos de reparação tecidual (Bond *et al.*, 2000).

O edema, achado presente em todos os três tratamentos, pode comprometer o tempo de cicatrização da lesão. Na opinião de Stadelmann *et al.* (1998), a hipoxia decorrente da compressão vascular ocasionada pelo edema pode ter efeitos variados sobre os fibroblastos, impedindo a multiplicação dos mesmos, limitando a produção do colágeno e regulando os fatores de crescimento, dentre os quais se destaca o transformador de crescimento α (TGF β).

Os tipos de células encontradas na histopatologia, assim como a organização e deposição do colágeno, são compatíveis com o processo de cicatrização descrito pela literatura científica (Stashak, 1991; Ringle, 1997; Arrieta, 2001) e permitem afirmar que 10 dias após a realização da biópsia os animais que foram tratados com o antiinflamatório por via intravenosa apresentaram processo de reparação significativamente mais avançado do que os dos demais tratamentos. O maior paralelismo das fibras, observado no tratamento intravenoso, está de acordo com o menor tempo necessário para a retração da ferida, apresentado pelos animais (Figuras 1 e 2), já que este tipo de organização é o mais favorável para a efetivação do evento, tal como demonstrado por Wilmink & Weeren (2004).

O processo de cicatrização abrange diversos estágios distintos, porém dependentes entre si, logo os estágios tardios sofrem influência do processo inflamatório inicial. Nesse sentido, a deficiência no recrutamento ou função das células inflamatórias pode comprometer todo o processo de cicatrização (Stashak, 1991; Arrieta, 2001). Os monócitos, assim como os polimorfonucleares, são atraídos por substâncias

quimiotáticas, como o TGF β e o fator plaquetário 4, que são ativados até se tornarem macrófagos (Arrieta, 2001). A maior proliferação de fibroblastos, assim como a presença de tecido conjuntivo em maior quantidade e de forma organizada, observada no tratamento IV, sugere que a monofenilbutazona, quando administrada por via intravenosa, atua apenas na fase inicial da resposta inflamatória, não interferindo na fase proliferativa da cicatrização e, conseqüentemente, não influencia de forma negativa na fibroplasia. Este mesmo efeito foi observado por Donner *et al.* (1986) ao utilizar, durante cinco dias consecutivos, flunixin meglumina no pós-operatório de ratos.

Na realidade, a semelhança encontrada na histopatologia durante os tratamentos C e IM demonstra que a aplicação da monofenilbutazona por via intramuscular não apresentou efeito antiinflamatório eficiente, diferindo dos achados histológicos obtidos quando os animais receberam este fármaco pela via intravenosa. Esta via de administração da monofenilbutazona foi mais eficiente no controle dos fenômenos vasculares da inflamação, parecendo estimular a quimiotaxia, sendo benéfica ao processo de cicatrização por segunda intenção.

A via de administração intravenosa tem como vantagem a rápida obtenção do efeito esperado. Por outro lado, o pH do meio é um fator determinante na velocidade de absorção dos fármacos (Florio, 2002). A fenilbutazona realiza extensa ligação com as proteínas do organismo (Perel *et al.*, 1964; Tasaka, 2002), o que lentifica sua absorção. Esta propriedade desfavorece sua aplicação por via intramuscular, já que o medicamento se liga à proteína muscular, retardando sua absorção (Tasaka, 2002). Este retardo pode explicar a maior eficácia da via intravenosa, observada no presente estudo. Adicionalmente, estudos sobre a biodisponibilidade da fenilbutazona mostram que a sua cinética plasmática é dose-dependente (Tobin *et al.*, 1986). Sullivan & Snow (1982), comparando a administração da fenilbutazona pelas vias intramuscular e enteral, observaram que quando fornecida por via muscular, o fármaco apresentou biodisponibilidade muito inferior e taxa de absorção mais lenta. Na opinião dos autores, isto provavelmente seja devido à precipitação da droga em pH muscular neutro. Nesse contexto, é possível que, para se obterem melhores respostas à administração intramuscular da monofenilbutazona, se necessite de uma dose mais elevada do fármaco.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados e com os métodos utilizados no presente estudo, pode-se afirmar que:

1. A via de administração (intramuscular ou intravenosa) da monofenilbutazona não interfere na presença macroscópica de edema e coágulo na ferida cutânea, porém a via intravenosa demonstra à microscopia ser mais eficaz no controle dos fenômenos vasculares da inflamação.
2. O tempo necessário para a completa retração e cicatrização da ferida cutânea é menor quando se administra monofenilbutazona por via intravenosa.

REFERÊNCIAS

- Arrieta LFA (2001) Efeito de alguns fármacos no processo de reparação de feridas cutâneas em cães. Dissertação de mestrado. Viçosa, Universidade Federal de Viçosa. 61p.
- Bond SJ, Klein SA, Anderson & Wittliff JL (2000) Interaction of angiogenesis inhibitor tnp-470 with basic fibroblast growth factor receptors. *The Journal of Surgical Research*, 92:18-22.
- Caron JP (1999) Management of superficial wounds. In: Auer JA & Stick JA (Eds). *Equine surgery*. 2nd ed., v.1, Philadelphia, Saunders. p. 129-140.
- Clark RFA (1993) Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. *The American Journal of the Medical Sciences*, 306:42-48.
- Donner GS, Ellison GW, Peyton LC, Crowley AM, Szempruch N & Williams JW (1986) Effect of flunixin meglumine on surgical wound strength and healing in the rats. *American Journal Veterinary Research*, 47:2247-2251.
- Florio JC (2002) Absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. In: Spinosa HS, Górnaiak SL & Bernardi MM (Eds). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*, 3 ed. Guanabara Koogan S/A, Rio de Janeiro. p. 25-40.
- Hussni CA, Grot TM, Alves ALG, Figueiredo LMA, Nicoletti JLM & Thomassian A (2001) Phenylbutazone effects on equine experimental wound healing. In: 7th WEVA CONGRESS, Sorrento. *Proceedings, Weva*. p. 322.
- Hussni CA, Gianini CG, Alves ALG, Nicoletti JLM, Thomassian A, Crocci AJ & Sequeira JL (2004) Cicatrização cutânea por segunda intenção em equinos tratados com vedaprofeno. *Archives of Veterinary Science*, 9:87-92.
- Lees P & Higgins AJ (1985). Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal antiinflammatory drugs in the horses. *Equine Veterinary Journal*, 17:83-96.
- Loew D, Schuster O, Knoell HE & Graul EH (1985) Pharmacology, toxicology and pharmacokinetics of mofebutazone. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 44:186-192.

- Morrow JD & Roberts II LJ (2001) Lipid-derived autacoids. In: Goldman LMS & Gilman A. (Eds). *Pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. New York, McGraw-Hill. p. 669-686.
- Partsch G (1992) Influence of mofebutazone in comparison the phenylbutazone on the triphosphate level of polymorphonuclear cells and their migration. *Arzneimittelforschung*, 42:1336-1338.
- Perel JM, McMillan Snell M, Chen W & Dayton PG (1964) A study of structure-activity relationships in regard to species difference in the phenylbutazone series. *Biochemical Pharmacology*, 13:1305-1317.
- Prophet EB, Mills B, Arrington JB & Sobim LH (1992) *Laboratory methods in histotechnology*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology. 264p.
- Ringle DJ (1997) Inflamação e reparo. In: Jones TC, Hunt RD & King NW (Eds). *Patologia veterinária*. 6 ed. Lippincott, Williams & Wilkins. p. 119-166.
- Stadelmann WK, Digenis AG & Tobin GR (1998) Impediments to wound healing. *American Journal of Surgery*, 176:39-47.
- Stashak TD (1991) *Equine wound management*. Philadelphia, Lea & Febiger. 278p.
- Steinbrech DS, Longaker MT, Mehrara BJ, Saadeh PB, Chin GS, Gerrets RP, Chau DC, Rowe NM & Gittes GK (1999) Fibroblast response to hypoxia: the relationship between angiogenesis ad matrix regulation. *The Journal of Surgical Research*, 84:127-133.
- Sullivan M & Snow DH (1982) Factors affecting absorption of non-steroidal anti-inflammatory agents in the horse. *The Veterinary Record*, 110:554-558.
- Tasaka AC (2002) Antiinflamatórios não-esteroidais. In: Spinosa HS, Górnaiak SL & Bernardi MM (Eds). *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*, 3 ed. Guanabara Koogan S/A, Rio de Janeiro. p. 212-239, 646.
- Tateshita T, Ono I & Kaneko F (2001) Effects of collagen matrix containing transforming growth factor (TGF)- β 1 on wound contraction. *Journal of Dermatological Science*, 27:104-113.
- Tobin T, Chay S, Karmeling S, Woods WE, Weckman TJ, Blake JW & Lees P (1986) Phenylbutazone in horse: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology Therapy*, 9:1-25.
- Turner AS & McIlwraith CW (1985) Princípio de tratamento de ferimentos e uso de drenos, In: *Técnicas cirúrgicas em animais de grande porte*. São Paulo, Roca Ltda. p. 103-114.
- UFV – Universidade Federal de Viçosa. SAEG (2001) Sistema de análises estatísticas e genéticas. Versão 9.0 (manual do usuário). Viçosa, MG. 301p.
- Vetnil (2005) Antiinflamatório, analgésico e antipirético. Online. Disponível na internet [http:// http://www.vetnil.com.br/monofenew/monofenew.html](http://www.vetnil.com.br/monofenew/monofenew.html). Capturado em 10 de março de 2006.
- Wilmink JM & Weeren RV (2004) Differences in wound healing between horses and ponies: Application of research results to the clinical approach of equine wounds. *Clinical Techniques in Equine Practice* 3;123-133.