

Avaliação do uso tópico do metronidazol no processo de cicatrização de feridas: um estudo experimental

Evaluation of topical metronidazole in the healing wounds process: an experimental study

LILIAN CRISTINE TEIXEIRA TRINDADE¹; MARIA DE LOURDES PESSOLE BIONDO-SIMÕES, TCBC-PR²; CLÁUDIA PARAGUAÇU PUPO SAMPAIO³; ROGÉRIO ESTEVAM FARIAS⁴; RODRIGO JARDIM PIERIN⁵; MIGUEL CHOMISKI NETTO⁵

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a ação do metronidazol em solução a 4%, tópico, em feridas com cicatrização por segunda intenção em ratos. **Métodos:** Fez-se feridas circulares com dois centímetros de diâmetro no dorso de ratos e estudou-se a cicatrização em 3, 7, 14 e 21 dias. A contração da ferida e a epitelização periférica foram avaliadas por planimetria digital e os miofibroblastos pela imunistoquímica com α -SMA. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos em relação à contração ferida. Nas feridas tratadas com metronidazol a epitelização periférica precoce foi evidente no 3º dia ($p < 0,001$) e não houve diferenças nos demais períodos. No grupo controle, o número de miofibroblastos foi maior no 7º dia ($p = 0,003$) e no 14º dia ($p = 0,001$), e no grupo experimento, foi sugestivamente maior no 3º dia ($p = 0,06$). **Conclusão:** O metronidazol, solução a 4%, na dose de 50mg/kg/dia, aplicado de forma tópica nas feridas com cicatrização por segunda intenção, facilita a epitelização periférica precoce, não interfere na contração da ferida e atrasa o aparecimento dos miofibroblastos.

Descritores: Metronidazol. Cicatrização de feridas. Fibroblastos. Ratos.

INTRODUÇÃO

Autores referem que indivíduos idosos apresentam resposta mais lenta do processo de cicatrização de feridas e alto risco de ruptura da pele com aparecimento de lesões ulceradas, sendo as úlceras crônicas de membros inferiores geradoras de aposentadorias precoces¹ e a segunda causa de afastamento do trabalho².

Na maioria das instituições públicas há escassez de recursos para atender a grande demanda da população de baixa renda, que evolui por consequência com afecções de maior gravidade. Para controlar os custos, as instituições privadas e seguradoras estão estabelecendo critérios cada vez mais rígidos para autorizar a utilização de recursos e tecnologias sofisticadas³.

Ashford *et al.* relatam pela primeira vez, em 1984, o uso do metronidazol oral para o controle do odor fétido de lesões neoplásicas ulceradas⁴. Atualmente o metronidazol tópico é recomendado em feridas oncológicas com esta mesma finalidade, pois seu mecanismo de ação ocorre sobre as bactérias anaeróbicas responsáveis pela produção de ácidos voláteis, causadores do odor, sem as reações adversas do uso oral⁵⁻⁷.

Trindade Neto *et al.*⁸ descreveram o uso do metronidazol gel a 0,5% tópico em caso de rosácea granulomatosa com bom resultado e referiram que o metronidazol gel tem sido usado com sucesso em casos de rosácea leve a moderada, mantendo os pacientes em remissão.

Há poucas pesquisas sobre o emprego do metronidazol tópico em feridas benignas em cicatrização por segunda intenção, apesar de ser medicação de baixo custo, de manuseio simples e de fácil acesso à população em geral, podendo devolver ao paciente a independência no seu autocuidado.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a ação do metronidazol em solução a 4% tópico, em feridas com cicatrização por segunda intenção, em ratos, analisando a epitelização, a contração da ferida e a correlação com os miofibroblastos.

MÉTODOS

O projeto deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética no Uso de Animais da Pontifícia Universidade

Trabalho desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) - Curitiba - PR - BR.

1. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da PUC-PR - BR; 2. Professora Titular de Metodologia Científica da PUC-PR - Curitiba - PR - BR; 3. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da PUC-PR - Curitiba - PR - BR; 4. Doutor em Patologia pela Universidade Federal Fluminense - Niterói - RJ - BR; 5. Acadêmico de Medicina da PUC-PR - Curitiba - PR - BR.

Católica do Paraná e aprovado sob nº 232, tendo obedecido às orientações da Lei Federal nº 6.638 e as recomendações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Foram utilizados 80 ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), da linhagem Wistar, adultos jovens com idade de 90 dias e com peso entre 184,28g e 255,56g. Foram mantidos em gaiolas apropriadas para a espécie, em condições ambientais controladas com ciclo claro/escuro de 12 horas e temperatura de $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Tiveram livre acesso à água e à ração padrão para a espécie.

Os animais foram aleatoriamente divididos em dois grupos, controle (GC) e experimento (GE), e avaliados com 3, 7, 14 e 21 dias após a lesão na pele. Foram anestesiados com 0,1 mL/100g de peso do animal de uma mistura de 1 mL de ketamina (50mg) com 1 mL de xilazina 2% (20 mg) por via intramuscular na porção posterior da coxa direita. Foi tricotomizada, na região dorsal de cada animal, uma área de aproximadamente 24 cm². Foram feitas a anti-sepsia com PVPI e a delimitação da área operatória com campo esterilizado fenestrado, realizada a demarcação na pele por rotação da borda cortante de demarcador metálico (punch) com dois centímetros de diâmetro e foi efetuada a ressecção do segmento de pele circular demarcada pelo punch, até expor a fáscia muscular dorsal⁹.

Os ratos do grupo controle tiveram as feridas limpas com solução fisiológica 0,9%, e em seguida ocluídas com gaze seca no pós-operatório. Os ratos do grupo experimento tiveram as feridas limpas igualmente às do grupo controle, e logo após a limpeza, aplicado curativo com gaze embebida em metronidazol solução (benzoilmetronidazol) 40 mg/mL (4%) em veículo q.s.p., sendo que a ferida permaneceu ocluída por 24 horas. Nos demais dias do estudo, todos os animais tiveram as feridas limpas com solução de NaCl 0,9% e o grupo experimento, após a limpeza, recebeu sobre a ferida a dose de 0,3mL de metronidazol solução a 4%, correspondendo a 12,5mg/dia, com frequência de uma vez ao dia.

Os animais foram mantidos em gaiolas separadas, após a recuperação anestésica, e colocadas em prateleiras à igual distância da fonte de luz, recebendo água e ração balanceada ad libitum.

Completados três dias de tratamento 10 animais de cada grupo sofreram eutanásia com dose letal de tiopental sódico intra-peritoneal (120mg/Kg). O mesmo processo ocorreu no 7^o, 14^o e 21^o dia.

Cada animal foi colocado sobre prancha cirúrgica e fotografado por câmera digital, modelo Cyber-Shot P71, Sony®, resolução de 3.2M pixels, mantida em tripé a uma distância constante de 34 cm, logo após a realização da ferida e após a eutanásia no 3^o, 7^o, 14^o e 21^o dia. A imagem obtida foi importada para o programa de computador VeV MD-measurement Documentation®, para avaliar a contração da ferida por planimetria digital. Para o

cálculo da área real, foi utilizado como referência um quadrado de 2x2 cm, material fornecido pelo fabricante do programa, junto ao lado direito da ferida, no momento da fotografia, que auxiliou na conversão da imagem eletrônica para a medida em centímetros.

Após a avaliação da contração, as feridas foram ressecadas com margem de um centímetro de pele íntegra em torno da lesão, com profundidade até a musculatura dorsal do rato. O segmento ressecado foi estendido sobre papel filtro e fixado em formol a 10% por 24 horas e submetido ao preparo histopatológico convencional. Para avaliar a presença de miofibroblastos nas feridas cortes histológicos foram submetidos à técnica de imunistoquímica sob método tissue array com o anticorpo anti- α -SMA, com leitura de 10 campos por corte histológico.

Foi efetuada coleta de material por meio de swab para cultura das feridas dos ratos dos grupos controle e experimento que sofreram eutanásia no 14^o dia. Este procedimento ocorreu em dois momentos, após a limpeza das feridas com solução de NaCl 0,9% no dia 0 e no 14^o dia antes da eutanásia. O resultado foi avaliado pelo teste exato de Fisher.

Para a comparação dos grupos controle e experimento avaliados em cada momento de sacrifício, foi usado o teste t de Student para amostras independentes. Para a comparação dos momentos de eutanásia restritos a cada um dos grupos controle e experimento, foi usada a análise de variância com um fator (ANOVA). A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilks. Variáveis que não apresentaram essa condição foram submetidas à transformação, neste caso raiz quadrada. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os cálculos foram realizados usando o programa computacional Statistica® v.7.

RESULTADOS

Houve o óbito de um animal por acidente anestésico.

Na avaliação macroscópica das feridas não se observou hemorragia ou presença de secreção purulenta em nenhuma, nos dois grupos, durante todo o processo de avaliação. No terceiro dia se tornou evidente a maior epitelação periférica no grupo experimento, enquanto era discreta no grupo controle. No 21^o dia apenas um animal do grupo experimento apresentava ferida completamente epitelizada, no grupo controle todos os animais apresentavam feridas com epitelação incompleta.

A área periférica de re-epitelização, avaliada com a planimetria digital, com 7, 14 e 21 dias não mostrou diferenças significantes, porém no 3^o dia houve diferença ($p < 0,001$), demonstrando precocidade na re-epitelização no grupo experimento (Figura 1).

Na análise da contração das feridas observou-se que as áreas das feridas diminuíram significativamente com

o decorrer do tempo no grupo controle ($p < 0,001$) e experimento ($p < 0,001$). Entretanto, quando ambos os grupos foram comparados entre si, as médias foram similares nos quatro períodos avaliados (Figura 2).

A imunoistoquímica demonstrou maior número de miofibroblastos nas feridas do grupo controle na avaliação do 7º e do 14º dia, com diferença significativa ($p < 0,003$ e $p < 0,001$). No 3º dia não houve diferença, e no 21º dia a diferença não foi significativa, porém foi sugestiva ($p = 0,06$) de haver maior quantidade de miofibroblastos no grupo experimento (Figura 3).

As culturas realizadas com 0 e 14 dias demonstraram não haver diferença significativa ($p = 1$) em relação à presença de bactérias nas feridas nos dois momentos analisados (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Os autores que fizeram trabalhos experimentais em ratos com ferida com cicatrização por segunda intenção, Prasad *et al.*¹⁰ e Rao *et al.*¹¹ com o uso do metronidazol por via oral, e Rao *et al.*¹² com o uso da medicação por via tópica, referiram que houve aumento significativo da epitelização nas feridas dos grupos experimentos, porém este parâmetro foi avaliado, nos três trabalhos, pelo número de dias necessários para a epitelização completa da ferida.

A epitelização, neste estudo, mostrou-se mais precoce no grupo experimento ($p < 0,001$). Entretanto nas avaliações mais tardias não houve diferença entre as feridas dos dois grupos. O metronidazol provavelmente facilita a epitelização inicial, quando usado de forma tópica, na dose de 50 mg/kg/dia

Sobre a contração da ferida aberta no dorso do animal, avaliada por planimetria, Prasad *et al.*¹⁰ e Rao *et al.*¹² referiram aumento da contração com o uso do metronidazol oral, na dose de 160 mg/kg/dia e 180 mg/kg/dia, respectivamente. Borden *et al.*¹³ que fizeram uso de metronidazol intraperitoneal na dose de 20 mg/kg/dia, não encontraram diferença significativa na contração da ferida aberta.

No presente trabalho, observou-se que as feridas dos dois grupos diminuíram sua área de modo

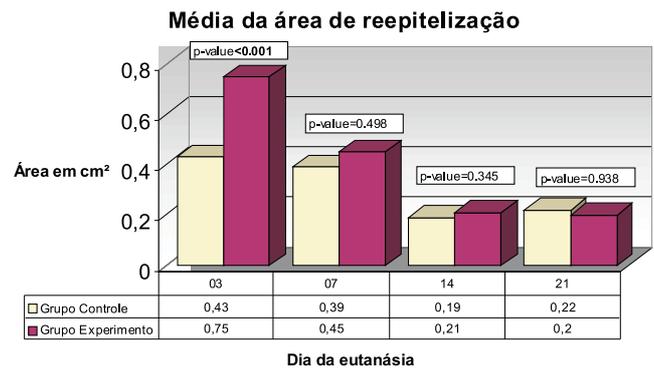


Figura 1 - Área de reepitelização (cm²).

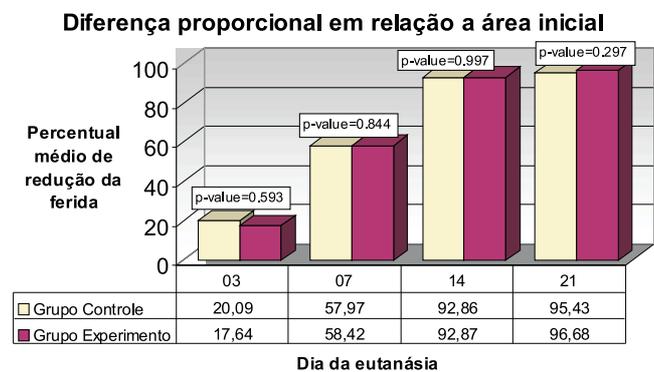


Figura 2 - Porcentagem de contração das áreas das feridas nos quatro tempos estudados.

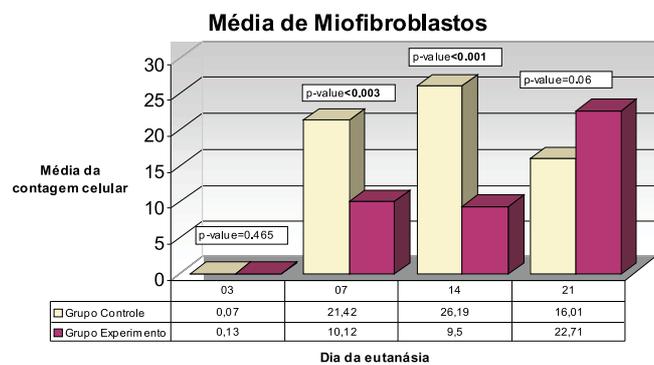


Figura 3 - Média do número de miofibroblastos nas feridas dos grupos controle e experimento.

Tabela 1 - Presença de bactérias nas feridas dos ratos nos dias zero e quatorze.

Bactéria	Dia 0		Dia 14	
	Grupo Controle	Grupo Experimento	Grupo Controle	Grupo Controle
Ausente	9 90,00%	9 90,00%	1 10,00%	9 90,00%
Presente	1 10,00%	1 10,00%	9 90,00%	1 10,00%
Total	10	10	10	10

Valor de $p = 1$ (Teste exato de Fisher, $p < 0,05$).

significante com o evoluir do tempo. Porém quando os grupos foram comparados entre si, não houve diferença em nenhum dos momentos, demonstrando que o metronidazol na dose de 50mg/kg/dia, em uso tópico, não interfere na contração da ferida com cicatrização por segunda intenção, repetindo o resultado de Borden *et al.* apesar de que as vias de administração não foram as mesmas.

No que diz respeito aos miofibroblastos, Grinnell¹⁴ por meio de análise de marcadores do citoesqueleto, e Darby, Skalli e Gabbiani¹⁵ com imunofluorescência marcada com anticorpos para detectar todas as isoformas de actina, afirmaram que estas células são provenientes dos fibroblastos que migraram para ferida.

Masur *et al.*¹⁶ e Grinnell¹⁴ referiram que o fator de crescimento transformador-beta (TGF- β) age como promotor da diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos.

Hinz *et al.*¹⁷ conseguiram aumentar a expressão da α -SMA de fibroblastos de subcutâneo de ratos cultivados em substrato de silicone e matriz colágena, tratando-os com TGF- β , demonstrando a ação efetiva deste fator sobre a atividade contrátil dos fibroblastos.

O TGF- β além da ação sobre a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, age sobre os queratinócitos, a deposição da matriz, a proliferação de fibroblastos e a angiogênese^{3,18}.

No atual estudo houve baixa quantidade de miofibroblastos nas feridas dos animais do grupo experimento nos períodos de 3, 7 e 14 dias, aventando uma possível ação deletéria do metronidazol sobre o TGF- β . Porém este mesmo fator age sobre os queratinócitos responsáveis pela epitelização, e nesta pesquisa o metronidazol apresentou efeito benéfico no que se refere à epitelização inicial avaliada no 3º dia, sugerindo que esta medicação não interfere na ação deste fator de crescimento.

Darby, Skalli e Gabbiani¹⁵ demonstraram que os miofibroblastos só apareceram no 6º dia de avaliação das feridas, e estavam positivamente presentes nas feridas do 12º ao 15º dia. Do 15º ao 20º dia houve declínio intenso da presença dos miofibroblastos, e no 30º dia já não havia nenhuma destas células nas feridas. Estes autores enfatizaram que a primeira fase de contração da ferida é independente dos miofibroblastos.

Berry *et al.*¹⁹ referiram que houve contração efetiva das feridas amplas na ausência de alta densidade de miofibroblastos. Sugeriram que a unidade contrátil possa ser a organização que os fibroblastos realizam das fibrilas colágenas finas na fibra colágena espessa, e a compactação do tecido conjuntivo dentro do tecido de granulação, retraindo a derme e o tecido adiposo ao redor da ferida.

Autores referem que a tensão mecânica existente na matriz extracelular na ferida seria a responsável pela manutenção da presença dos miofibroblastos^{20,21}.

No presente experimento, não houve correlação entre a presença efetiva dos miofibroblastos na lesão e a contração macroscópica da ferida, pois mesmo havendo

diferença significativa dos miofibroblastos, no 7º e 14º dia a favor do grupo controle ($p=0,003$ e $p=0,001$), e no 21º dia sugestivamente maior no grupo experimento ($p=0,06$), nestes mesmos períodos não houve diferenças significantes na contração das feridas na comparação entre os grupos ($p=0,844$, $p=0,997$ e $p=0,297$).

Houve presença mínima de miofibroblastos nas feridas dos grupos controle e experimento no 3º dia, compatível com os achados descritos por Darby, Skalli e Gabbiani¹⁴. Nas feridas dos grupos experimento, no 7º e 14º dia, havia menor quantidade de miofibroblastos em relação aos grupos controle, divergindo destes autores. Contudo, o metronidazol não inibiu o aparecimento dos miofibroblastos na ferida. Isto foi demonstrado no 21º dia, em que a quantidade destas células é sugestivamente maior no grupo experimento ($p=0,06$). Uma amostra maior de feridas poderia confirmar este resultado ou afastá-lo de forma definitiva.

Darby, Skalli e Gabbiani¹⁵ referiram que os fatores que influenciam a expressão da α -SMA nos fibroblastos são desconhecidos. Nas células musculares lisas, a α -SMA pode ser modulada por componentes extracelulares tais como proteoglicanas e heparina, e citocinas como α -interferon. A heparina produz aumento da expressão da α -SMA e o α -interferon diminuição da mesma. Os autores referiram não saber se estas observações se aplicam aos fibroblastos.

Estes mesmos autores investigaram o mecanismo de desaparecimento das células fibroblásticas quando o tecido de granulação evoluiu para cicatriz. Observaram figuras apoptóticas nos fibroblastos e nas células endoteliais entre o 20º e o 25º dia da lesão, sugerindo haver morte programada destas células nos casos de cicatrização de feridas.

Moulin *et al.*²² investigaram a influência dos miofibroblastos na diferenciação e crescimento dos queratinócitos usando um modelo de pele humana *in vitro*. Demonstraram que a presença dos miofibroblastos e/ou ausência de fibroblastos retardaram a re-epitelização, porém quando os fibroblastos estavam presentes a epitelização completa ocorreu no período de 7 a 10 dias.

Na atual pesquisa, talvez o metronidazol solução a 4% tópico tenha apresentado ação direta sobre os fibroblastos, impedindo a expressão inicial da α -SMA, estimulando o crescimento dos queratinócitos e favorecendo a maior re-epitelização que ocorreu no grupo experimento no terceiro dia. Provavelmente tenha atrasado o fenômeno apoptótico dos fibroblastos que ocorre ao redor do 20º dia. Este fenômeno apoptótico foi observado por Darby, Skalli e Gabbiani¹⁵, no período entre o 20º e o 25º dia da pesquisa realizada por estes autores. Esta suposição justificaria os eventos ocorridos no 7º e 14º dia do atual trabalho com o metronidazol, quando as feridas dos grupos experimento apresentaram menor quantidade de miofibroblastos em relação aos grupos controle.

O mecanismo pelo qual o metronidazol atrasa a modificação dos fibroblastos em miofibroblastos ainda necessita ser esclarecido.

Os resultados das culturas realizadas neste estudo sugerem que talvez o metronidazol tópico não interfira na colonização normal das feridas abertas, não sendo este o mecanismo de ação sobre as feridas com cicatrização por segunda intenção.

O metronidazol solução a 4%, na dose de 50mg/kg/dia, aplicado de forma tópica, nas feridas com cicatrização por segunda intenção em ratos, facilita a epitelização periférica precoce, não interfere na contração da ferida e atrasa o aparecimento dos miofibroblastos.

A B S T R A C T

Objective: To assess the efficacy of topical a 4% metronidazole solution in wounds healing by secondary intention in rats.

Methods: We made circular wounds two inches in diameter at the back of rats and studied healing at 3, 7, 14 and 21 days. The wound contraction and epithelialization were assessed by peripheral digital planimetry and myofibroblasts by immunohistochemistry with α -SMA. **Results:** There was no difference between groups regarding wound contraction. In wounds treated with metronidazole peripheral epithelialization was evident early on day 3 ($p < 0.001$) and there were no differences in other periods. In the control group, the number of myofibroblasts was higher on day 7 ($p = 0.003$) and day 14 ($p = 0.001$) and in the experimental group it was suggestively higher on day 3 ($p = 0.06$). **Conclusion:** Metronidazole 4% solution at a dose of 50 mg/kg applied topically to wounds healing by secondary intention facilitates early peripheral epithelialization, does not interfere with wound contraction and delays the appearance of myofibroblasts.

Key words: metronidazole. Wound healing. Fibroblasts. Rats.

REFERÊNCIAS

- Santos MJ, Vianna LAC, Gamba MA. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. *Acta Paul Enferm* 2007; 20(2): 199-204.
- Ereno D. Curativo de Borracha. *Revista Pesquisa Fapesp* [serial on the Internet]. 2003 [cited 2009 Apr 26]. Disponível em, URL: <http://revistapesquisa.fapesp.br/index.php?art=2191&bd=1&pg=3&lg=..>
- Mandelbaun SH, Di Santis EP, Mandelbaun MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares. *An Bras Dermatol* 2003; 78(4): 393-410.
- Ashford R, Plant G, Maher J, Teare L. Double-blind trial of metronidazole in malodorous ulcerating tumours. *Lancet*. 1984;1(8388):1232-3.
- Poletti NAA, Caliri MHL, Simão CDST, Juliani KB, Tácito VE. Feridas malignas: uma revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(3):411-7.
- Kalinski C, Schnepf M, Laboy D, Hernandez L, Nusbaum J, McGrinder B, Comfort C., Alvarez OM. Effectiveness of a topical formulation containing metronidazole for wound odor and exudate control. *Wounds* [serial online] 2005 [cited 2005 Apr 01]; 1(4). Disponível em: URL: <http://www.woundsresearch.com/article/3950>.
- Paul JC, Pieper BA. Topical metronidazole for the treatment of wound odor: a review of the literature. *Ostomy Wound Manage* 2008; 54(3):18-27.
- Trindade Neto PB, Rocha KB, Lima JB, Nunes JCS, Silva ACO. Rosácea granulomatosa: relato de caso – enfoque terapêutico. *An Bras Dermatol* 2006; 81(5 Supl 3):S320-3.
- Branco-Neto MLC, Ribas-Filho JM, Malafaia O, Oliveira-Filho MA, Czezko NG, Aoki S, Cunha R, Fonseca VR, Teixeira HM, Aguiar LRF. Avaliação do extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. *Acta Cir Bras* 2006; Supl 2:15-20. Disponível em, URL: <http://www.scielo.br/pdf/acb/v21s2/32158.pdf>
- Prasad D, Rao CM. Wound healing profiles of ketorolac, metronidazole and tinidazole administered post-surgically. *Indian J Exp Biol* 1995; 33(11):845-7.
- Rao CM, Gosh A, Raghothama C, Bairy KL. Does metronidazole reduce lipid peroxidation in burn injuries to promote healing? *Burns* 2002; 28(5):427-9.
- Rao CM, George KM, Bairy KL, Somayaji SN. An appraisal of the healing profiles of oral and external (GEL) metronidazole on partial thickness burn wounds. *Indian J Pharmacol* 2000; 32(5):282-7.
- Borden EB, Sammartano RJ, Dembe C, Boley SJ. The effect of metronidazole on wound healing in rats. *Surgery* 1985; 97(3):331-6.
- Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *J Cell Biol* 1994; 124(4): 401-4.
- Darby I, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-Smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 1990; 63(1):21-9.
- Masur SK, Dewal HS, Dinh TT, Erenburg DI, Petridou S. Myofibroblasts differentiate from fibroblasts when plated at low density. *J Cell Biol*. 1996; 93(9):4219-23.
- Hinz B, Celetta G, Tomasek JJ, Gabbiani G, Chaponnier C. Alpha-smooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity. *Mol Biol Cell* 2001; 12(9):2730-41.
- Amadeu TP, Coulomb B, Desmouliere A, Alto Costa AM. Cutaneous wound healing: myofibroblastic differentiation and in vitro models. *Int J Low Extrem Wounds* 2003; 2(2):60-8.
- Berry DP, Harding KG, Stanton MR, Jasani B, Ehrlich HP. Human wound contraction: collagen organization, fibroblasts, and myofibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 1998 Jul; 102(1):124-31.
- Hinz B, Mastrangelo D, Iselin CE, Chaponnier C, Gabbiani G. Mechanical tension controls granulation tissue contractile activity and myofibroblast differentiation. *Am J Pathol* 2001; 159(3):1009-20.
- Hinz B, Gabbiani G. Mechanisms of force generation and transmission by myofibroblasts. *Curr Opin Biotechnol* 2003; 14(5):538-46.

22. Moulin V, Auger FA, Garrel D, Germain L. Role of wound healing myofibroblasts on re-epithelialization of human skin. *Burns* 2000; 26(1):3-12.

Recebido em 28/08/2009

Aceito para publicação em 31/10/2009

Conflito de interesse: Nenhum

Fonte de financiamento: Nenhuma

Como citar esse artigo:

Trindade LCT, Biondo-Simões MLP, Sampaio CPP, Farias RE, Pierin RJ, Netto MC. Avaliação do uso tópico do metronidazol no processo de cicatrização de feridas: um estudo experimental. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Lilian Cristine Teixeira Trindade

E-mail: l.trindade@puccpr.br