



A ASSOCIAÇÃO DE TACROLIMUS E MICOFENOLATO MOFETIL ALTERA A CICATRIZAÇÃO DA PAREDE ABDOMINAL? ESTUDO EM RATOS SUBMETIDOS À ISQUEMIA E REPERFUSÃO RENAL

Does the association of tacrolimus and mycophenolate mofetil change the healing of the abdominal wall? Study in rats submitted to ischemia and kidney reperfusion

André Luís Conde **WATANABE**¹✉, Jorge Eduardo Fouto **MATIAS**²✉

RESUMO - Racional: O tacrolimus e o micofenolato mofetil são imunossuppressores amplamente utilizados no pós-operatório dos transplantes de órgãos. **Objetivo:** Avaliar os efeitos deles sobre a cicatrização da parede abdominal em ratos. **Métodos:** Foram utilizados 36 ratos Wistar, distribuídos aleatoriamente em três grupos de 12. No pós-operatório imediato, quatro do grupo controle e três do grupo experimentação morreram. Os três grupos receberam as seguintes denominações: grupo controle (GC, n=8); grupo I (GI, n=11, operação-padrão, micofenolato mofetil e tacrolimus); grupo II (GII, n=10, operação-padrão, micofenolato mofetil e tacrolimus). A operação-padrão consistiu de nefrectomia total à direita, isquemia durante 20 min seguida de reperfusão do rim esquerdo. Solução de NaCl 0,9% e micofenolato mofetil + tacrolimus foram administradas a partir do 1º dia do pós-operatório e mantidas até o dia do sacrifício dos animais, no 14º dia. Na data do sacrifício, foram retirados dois fragmentos da parede abdominal para análise da resistência à ruptura e exame histológico. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa no índice de infecção de ferida operatória (p=0,175), nos valores de resistência de ruptura e nos achados histopatológicos entre os três grupos de animais. **Conclusão:** Os esquemas de imunossupressão empregados associados ao fenômeno da isquemia-reperfusão renal não induzem fraqueza significativa da cicatriz da parede abdominal em ratos no 14º dia de pós-operatório.

DESCRIPTORIOS: Cicatrização. Parede abdominal. Tacrolimo. Ácido Micofenólico

Mensagem central

A associação de tacrolimus e micofenolato mofetil não altera a cicatriz cirúrgica da parede abdominal em ratos submetidos a isquemia e reperfusão renal.

Perspectivas

Esse é o primeiro estudo experimental que avaliou os efeitos da associação de tacrolimus e micofenolato mofetil na cicatrização da parede abdominal em um modelo que simula as condições de um transplante renal. O tacrolimus e o micofenolato mofetil são amplamente utilizados como esquema de imunossupressão e iniciados precocemente no período pós-operatório, tomando-se essencial o conhecimento dos seus efeitos no processo de cicatrização.

ABSTRACT - Background: Tacrolimus and mycophenolate mofetil are immunosuppressive agents widely used on the postoperative period of the transplants. **Aim:** To evaluate the influence of the association of them on the abdominal wall healing in rats. **Methods:** Thirty-six Wistar rats were randomly assigned in three groups of 12. On the early postoperative period, four of the control group and three of the experimental groups died. The three groups were nominated as follow: control group (GC, n=8); group I (GI, n=11, standard operation, mycophenolate mofetil and tacrolimus); group II (GII, n=10, standard operation, mycophenolate mofetil and tacrolimus). The standard operation consisted of right total nephrectomy and 20 min ischemia of the left kidney followed by reperfusion. Both NaCl 0.9% and the immunosuppressive agents were administered starting on the first postoperative day and continuing daily until the day of death on the 14th day. On the day of their deaths, two strips of the anterior abdominal wall were collected and submitted to breaking strength measurement and histological examination. **Results:** There were no significant differences in wound infection rates (p=0,175), in the breaking strength measurement and in the histological examination among the three groups. **Conclusion:** The combination of the immunosuppressive agents used in the study associated with renal ischemia and reperfusion does not interfere in the abdominal wall healing of rats.

HEADINGS: Wound healing. Abdominal wall. Tacrolimus. Mycophenolic acid



www.facebook.com/abcdrevista



www.instagram.com/abcdrevista



www.twitter.com/abcdrevista

Trabalho realizado na ¹Área de Clínica Cirúrgica, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil; ²Departamento de Cirurgia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Como citar esse artigo: Watanabe ALC, Matias JEF. A associação de tacrolimus e micofenolato mofetil altera a cicatrização da parede abdominal? Estudo em ratos submetidos à isquemia e reperfusão renal. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2020;33(4):e1551. DOI: /10.1590/0102-672020200004e1551

Correspondência:

André Luís Conde Watanabe
E-mail: andreluiswatanabe@yahoo.com.br

Financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Conflito de interesse: não há
Recebido para publicação: 30/05/2020
Aceito para publicação: 11/09/2020

INTRODUÇÃO

O aumento significativo do número de transplantes de órgãos tem exigido melhor compreensão de suas complicações precoces e tardias. No período pós-operatório dos transplantes de órgãos sólidos, doses elevadas de imunossuppressores são administradas precocemente para prevenção de rejeição aguda. No entanto, esses agentes inibem a resposta imune que possui papel importante na fase inflamatória e celular da cicatrização, podendo aumentar o risco de deiscência e hérnia incisional. Além disso, os imunossuppressores foram associados com complicações infecciosas no sítio cirúrgico, as quais podem elevar ainda mais o risco de deiscência¹⁴. O tacrolimus e o micofenolato mofetil passaram a ocupar papel de destaque nos esquemas de imunossupressão, sendo amplamente utilizados. Desse modo, tornou-se interessante o conhecimento dos efeitos adversos dessa associação, especialmente no processo de cicatrização, visto que esses imunossuppressores são iniciados precocemente no pós-operatório.

Os distúrbios de cicatrização da ferida operatória foram observados em 4-50% dos transplantados renais, sob diferentes regimes de imunossupressão²⁰. O uso de agentes imunossuppressores foi associado a complicações no processo de cicatrização da ferida operatória; porém, estudos experimentais e clínicos têm produzidos resultados contraditórios, demonstrando a necessidade de pesquisa adicional para auxiliar a prática clínica diária¹⁶. Fikatas et al.³ relataram que ainda não há compreensão do efeito dos imunossuppressores no desenvolvimento da hérnia incisional, o que requer elucidação adicional por estudos complementares.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da associação dos agentes imunossuppressores tacrolimus e micofenolato mofetil sobre a cicatrização da parede abdominal em ratos submetidos à nefrectomia total à direita e isquemia e reperfusão do rim esquerdo.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética no Uso de Animais do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná (n° 386b).

Foram utilizados 36 ratos Wistar, machos, com peso corporal entre 180-410 g, distribuídos, por sorteio, em um grupo controle e dois grupos de experimentação com 12 animais cada. No pós-operatório imediato, quatro animais do grupo controle e três de experimentação morreram por complicações anestésicas ou operatórias e foram excluídos da análise. Os três grupos receberam as seguintes denominações com os respectivos números de animais: grupo controle (GC), oito ratos foram submetidos à operação-padrão e à administração de solução de cloreto de sódio 0,9%; grupo I (GI), 11 animais com operação-padrão, administração de micofenolato mofetil 20 mg/kg/dia e tacrolimus 1 mg/kg/dia; grupo II (GII), 10 animais com operação-padrão e administração de micofenolato mofetil 20 mg/Kg/dia e tacrolimus 0,5 mg/kg/dia. A operação-padrão consistiu em laparotomia mediana, iniciando-se no apêndice xifóide até atingir o púbis, para acesso à cavidade abdominal. Inicialmente, foi realizada nefrectomia total à direita e, após, isquemia durante 20 min seguida de reperfusão do rim esquerdo para reproduzir um modelo clínico de transplante renal. A síntese da parede abdominal foi realizada em plano único musculoponeurótico, sem incluir o peritônio, utilizando-se de sutura do tipo chuleio simples contínua com fio de mononylon 4.0. Em seguida, procedeu-se o fechamento da pele utilizando-se de sutura do tipo chuleio simples contínuo com fio de mononylon 4.0. Solução de NaCl 0,9% e a de micofenolato mofetil + tacrolimus foram administradas por gavagem em dose única diária com volume total de 0,5 ml. A administração dessas soluções foi iniciada no 1º dia de pós-operatório e mantida até o dia do sacrifício, no

14º dia pós-operatório. Nesse momento, foi realizada ainda a coleta de amostra sanguínea de cada animal para a dosagem dos níveis séricos de albumina e tacrolimus no sangue total conforme descrito previamente²⁷.

Após a avaliação macroscópica da cicatriz mediana para diagnóstico de infecção de ferida operatória, procedeu-se a ressecção de fragmento retangular da parede abdominal com 3 cm de largura e 4 cm de comprimento, contendo a cicatriz cirúrgica na sua porção central. Após a retirada cuidadosa da pele, foram obtidos dois fragmentos iguais de 1 cm de largura por 3 cm de comprimento, mediante incisões paralelas e perpendiculares à cicatriz cirúrgica. O fragmento cranial foi fixado em solução de formol tamponada a 10% para estudo histopatológico. No fragmento caudal da parede abdominal, foi realizado o estudo de resistência de ruptura imediatamente após a ressecção e divisão do retalho. Para determinação dessa resistência utilizou-se o equipamento universal de ensaio de tração EMIC®, modelo DL500MF. A intensidade da força necessária para romper completamente a cicatriz cirúrgica da parede abdominal foi aferida em quilograma-força (Kgf). A velocidade utilizada no teste foi de 50 mm por minuto.

O estudo histopatológico foi realizado mediante microscopia óptica por patologista que desconhecia a que grupo de animais pertencia o material analisado. A análise microscópica foi realizada em corte histológico de 4,0 mm de espessura perpendicular à linha de sutura, corado pela técnica de H&E e pelo método tricrômico de Masson. Na avaliação microscópica, foram analisadas as seguintes alterações teciduais: infiltração celular, neoformação vascular, necrose focal, congestão vascular, edema, hemorragia e fibrose. Quanto à intensidade das alterações, atribuiu-se a seguinte classificação: ausente (-); leve (+); moderada (++); intensa (+++).

Análise estatística

Os pesos corporais dos animais, os níveis séricos de albumina e de tacrolimus e os resultados da resistência de ruptura dos três grupos foram inicialmente analisados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Como essas variáveis apresentavam distribuição normal, foi utilizado o teste ANOVA para a comparação entre os grupos com exceção dos níveis séricos de tacrolimus, que foram comparados pelo teste t de Student. Os resultados de infecção de ferida operatória e histopatológicos foram analisados utilizando-se o teste exato de qui-quadrado. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5% ($p < 0,05$). As análises foram conduzidas utilizando-se o programa SAS 9.3.

RESULTADOS

No pós-operatório imediato e antes de receberem os medicamentos, quatro animais do grupo controle e três do grupo experimentação morreram por complicações anestésicas ou decorrentes do procedimento operatório. Os outros animais suportaram bem a intervenção cirúrgica, sem mortes adicionais durante o estudo. Três animais do GI apresentaram infecção da ferida operatória da parede abdominal. Nenhum caso de infecção foi observado no GII ou no GC. Quanto ao índice de infecção, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p = 0,175$) e não houve deiscência da parede abdominal.

A distribuição dos pesos dos animais (Tabela 1) foi estatisticamente equivalente entre os três grupos ($p = 0,076$).

Os níveis séricos de albumina, em g/dl, dos animais dos três grupos (Tabela 2) não diferiram estatisticamente ($p = 0,132$).

Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de tacrolimus (Tabela 3) entre os animais dos grupos GI e GII ($p = 0,069$).

Quanto aos valores médios de resistência à ruptura da cicatriz da parede abdominal, em Kgf, dos animais dos três grupos (Tabela 4) não foram observadas diferenças significativas entre eles ($p = 0,206$).

TABELA 1 - Distribuição dos pesos corporais (g) dos três grupos 10 dias antes do procedimento operatório

n° rato	GRUPOS		
	GC	GI	GII
1	240	206	210
2	219	182	278
3	205	196	198
4	252	244	315
5	219	366	354
6	260	399	364
7	230	340	320
8	208	409	401
9		341	364
10		330	376
11		361	
MÉDIA	229,13	306,72	318,00

TABELA 2 - Níveis séricos de albumina, em g/dl, dos animais dos três grupos no dia do sacrifício

n° rato	GRUPOS		
	GC	GI	GII
1	2,8	2,3	2,8
2	2,8	3,0	2,9
3	2,9	2,8	3,1
4	2,9	2,8	2,4
5	3,0	2,4	3,0
6	2,9	2,8	2,7
7	2,8	2,4	2,9
8	3,0	2,6	2,9
9		2,9	2,9
10		2,8	2,9
11		2,9	
MÉDIA	2,89	2,70	2,85

TABELA 3 - Níveis de tacrolimus no sangue total, em ng/ml, dos animais dos grupos GI e GII

n° ratos	GRUPOS	
	GI	GII
1	0,6	0,2
2	0,2	0,2
3	0,1	0,1
4	0,2	0,4
5	0,6	0,1
6	0,2	0,2
7	0,4	0,5
8	0,5	0,1
9	0,5	0,4
10	0,6	0,2
11	0,3	
MÉDIA	0,38	0,24

TABELA 4 - Valores de resistência à ruptura (Kgf) da cicatriz da parede abdominal dos três grupos

n° rato	GRUPOS		
	GC	GI	GII
1	0,92	0,76	1,00
2	0,92	0,77	1,29
3	0,50	1,08	1,26
4	1,63	0,32	0,25
5	1,10	0,11	0,72
6	0,49	0,93	0,48
7	1,15	0,99	0,35
8	1,24	0,40	0,59
9		0,57	0,84
10		0,82	0,85
11		0,24	
MÉDIA	0,99	0,64	0,76

Os resultados do exame microscópico da ferida da parede abdominal dos animais dos três grupos estão relacionados na Tabela 5. A maioria dos três grupos apresentou predomínio de sinais de processo inflamatório, que variaram de leve a intenso, com exceção de um animal do grupo GI. Quatro do GI apresentaram necrose focal, sendo três de moderada e um de leve intensidade. A necrose focal foi observada em apenas um animal do GII, sendo classificada como de leve intensidade. Nenhum animal do GC apresentou necrose focal. Com exceção de um animal do GI e dois do GII, todos os demais apresentaram proliferação fibroblástica, que variou de leve a intensa. Todos os animais dos três grupos apresentaram neoformação vascular, que variou de leve a intensa. Foi observada a presença de fibrose em todos os animais dos três grupos, com intensidades variando de leve a intensa.

Quando se realizou a análise comparativa dos achados de processo inflamatório da parede abdominal dos três grupos, verificou-se a ausência de diferença estatisticamente significativa (p=0,675). Nenhuma diferença estatística foi observada entre os três grupos quanto à necrose focal (p=0,328), proliferação fibroblástica (p=0,832), neoformação vascular (p=0,787) e fibrose (p=0,053).

TABELA 5 - Achados histopatológicos dos animais dos três grupos

n° rato	ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS*														
	GC					GII					GII				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
1	+	-	++	++	++	++	++	++	++	++	+	-	-	++	+
2	++	-	+	++	+	+	-	+	+	+	++	-	+++	++	++
3	+	-	+	++	++	++	-	+++	+++	++	+	-	-	++	+
4	+	-	++	++	++	+	-	+	+	+	+++	-	++	+++	++
5	+	-	+	+	++	+++	++	++	+++	++	+	-	++	++	+
6	++	-	++	++	++	++	-	++	+++	++	++	+	++	++	++
7	++	-	+++	+++	++	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+
8	++	-	++	++	++	++	-	++	++	++	++	-	++	+++	+++
9						++	+	+++	++	+++	++	-	+++	++	++
10						+++	++	+++	+++	+++	+	-	+	+	+
11						+	-	+	++	++					

*Classificação dos achados em quatro graus: ausente (-); leve (+); moderado (++); e intenso (+++); A=processo inflamatório; B=necrose; C=proliferação fibroblástica; D=neoformação vascular; E=fibrose

DISCUSSÃO

Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e nos cuidados perioperatórios, as complicações associadas à cicatrização da parede abdominal permanecem como desafio clínico e cirúrgico. Após transplante de órgãos, a frequência de deiscência e hérnia incisional variou entre 3,6- 34%^{6,18,19}, com taxa de incidência similar às laparotomias por outras indicações²⁻³. Múltiplos fatores predisponentes foram relacionados com o desenvolvimento da deiscência precoce ou tardia da ferida da parede abdominal^{9,12,17}. Nos pacientes submetidos ao transplante renal ou hepático, os fatores de risco foram semelhantes aos dos submetidos aos procedimentos cirúrgicos abdominais não relacionados com transplantes^{18,24}.

No presente estudo, a escolha da associação dos agentes imunossuppressores tacrolimus (inibidor da calcineurina) e micofenolato mofetil (antiproliferativo) foi fundamentado nas vantagens terapêuticas, sendo a combinação mais amplamente utilizada nos últimos anos para profilaxia de rejeição do órgão transplantado⁵. As doses de tacrolimus e de micofenolato mofetil usadas para os ratos foram similares às doses clínicas usuais em pacientes submetidos à transplantes de órgãos, que variam entre 0,10-0,30 mg/kg de peso corporal por dia e 1-3 g por dia, respectivamente^{1,11}. Somente no GI, a dose de tacrolimus foi maior que as doses clínicas habituais, mas semelhante à utilizada em vários estudos experimentais^{20,26}.

Apesar de não ter diferença estatisticamente significativa, três animais do GI, que receberam o micofenolato mofetil 20 mg/Kg/dia associado ao tacrolimus 1 mg/kg/dia, tiveram infecção de ferida operatória. Diversos autores evidenciaram que a infecção de ferida operatória foi uma das complicações mais frequentes em pacientes submetidos ao transplante renal^{6,28}. Além disso,

a infecção de ferida operatória foi o fator predisponente mais frequente no desenvolvimento de deiscência e hérnia incisional⁹. Os animais tratados com micofenolato mofetil estariam mais propensos às complicações da ferida operatória pelo seu efeito antiproliferativo, pois esses agentes atuam como inibidores da proliferação de fibroblastos e da transdução do sinal celular mediado pela citocina^{1,23}.

No presente estudo, como os valores médios de resistência à ruptura e os achados histopatológicos das cicatrizes cirúrgicas da parede abdominal não diferiram significativamente entre o GC e os dois grupos tratados (GI e GII), indicou-se que não houve interferência de fatores desfavoráveis no processo de cicatrização da parede abdominal, inclusive com a ausência de repercussão clínica, tais como o não desenvolvimento de complicação precoce (evisceração). Por conseguinte, as alterações no processo de cicatrização, se existentes, podem ser reparadas pelo organismo, sendo provavelmente de menor gravidade.

Portanto, com base nos resultados do presente estudo, os tratamentos com a associação de tacrolimus e micofenolato mofetil não alteraram significativamente os valores de resistência à ruptura e os achados histopatológicos da parede abdominal dos animais nesse modelo cirúrgico que procurou reproduzir ou simular as condições clínicas observadas no transplante renal.

Em diversos estudos clínicos, não foi observado que os regimes com tacrolimus^{14,19} e micofenolato mofetil²³ aumentaram o risco de complicações da ferida operatória quando comparados com outros regimes de imunossupressão em transplante renal. Valente et al.²³ demonstraram que o tratamento baseado na associação do micofenolato mofetil/tacrolimus/prednisona tiveram taxa de complicações de ferida operatória significativamente menor (2,4%) do que o grupo tratado com sirolimus/tacrolimus/prednisona (43,2%). Em ensaio clínico prospectivo e randomizado com análise comparativa de dois regimes de imunossupressão, tacrolimus/micofenolato mofetil/prednisona vs. sirolimus/micofenolato mofetil/prednisona, Dean et al.¹ constataram que a taxa de complicações da ferida operatória foi também significativamente menor no grupo baseado no tacrolimus (8%) em relação ao do sirolimus (47%). Nesse estudo, as complicações da ferida operatória incluíram infecção, deiscência e hérnia da parede abdominal. Resultados clínicos obtidos por diferentes autores reforçam os achados experimentais do presente estudo de que a associação do tacrolimus e micofenolato mofetil não interfere no processo de cicatrização da ferida operatória.

Os estudos experimentais disponíveis na literatura analisaram os efeitos individuais do tacrolimus e micofenolato mofetil na cicatrização de diferentes tipos de tecidos e com resultados contraditórios^{13,15,20,25,26}. Willems et al.²⁶ evidenciaram que o uso isolado de tacrolimus não produziu efeitos adversos no processo de cicatrização durante a primeira semana de pós-operatório. Esses autores avaliaram os efeitos do tacrolimus em ratos submetidos à laparotomia mediana, seguida de anastomoses em íleo terminal e cólon, que receberam o tacrolimus por via subcutânea nas doses de 0,5, 2,0 e 5,0 mg/kg/dia, iniciadas no pós-operatório até a data do sacrifício. A ferida da parede abdominal e ambas as anastomoses foram analisadas, porém não houve diferença estatisticamente significativa na resistência à ruptura da parede abdominal e das anastomoses entre os grupos que receberam o tacrolimus e o controle nos períodos analisados (3°, 5° e 7° dias pós-operatório). Em contraste, Raptis et al.¹⁵ evidenciaram a promoção do processo de cicatrização de anastomose cólica com base nos aumentos significativos na pressão intraluminal de ruptura e na concentração de hidroxiprolina tecidual no grupo que recebeu o tacrolimus na dose de 0,1 mg/kg/dia por via subcutânea em comparação ao grupo controle no quarto e oitavo dias pós-operatório. De maneira similar, Kiyama et al.¹⁰ demonstraram que doses subclínicas e terapêuticas de tacrolimus melhoraram a fase precoce do processo cicatricial da anastomose de cólon, comprovada pela elevação da resistência da anastomose à pressão de ruptura em comparação ao grupo controle no quarto dia pós-operatório. Na avaliação microscópica da anastomose cólica, os

autores observaram também que a estrutura das camadas da parede intestinal estava melhor preservada, incluindo a muscular da mucosa, a submucosa e a muscular própria, onde a anastomose foi substituída por tecido de granulação.

Por outro lado, Schäffer et al.²¹ constataram que os valores de pressão intraluminal de ruptura e o conteúdo de colágeno nas anastomoses de cólon foram estatisticamente equivalentes nos grupos de ratos que foram tratados com injeções subcutâneas de 2,0 ou 5,0 mg/kg/dia de tacrolimus e sacrificados no quinto dia pós-operatório. Porém, no mesmo experimento, os autores observaram reduções estatisticamente significativas no conteúdo de hidroxiprolina, no índice de depósito de colágeno e na resistência à ruptura da ferida de pele nos animais que receberam 2,0 mg/kg/dia de tacrolimus e que foram sacrificados no décimo dia pós-operatório em comparação ao grupo controle. Com base nos resultados, os autores concluíram que seriam necessárias altas doses de tacrolimus para afetar o processo de cicatrização da derme e que diferentes tecidos demonstraram suscetibilidade distinta às doses do imunossupressor ou que a restauração da ferida intestinal parece evoluir mais precocemente em comparação com a lesão de pele.

Com o objetivo de avaliar os efeitos da administração de 25 mg/kg/dia de micofenolato mofetil por via intraperitoneal sobre a cicatrização de anastomose cólica em ratos, Zeeh et al.²⁹ evidenciaram que o micofenolato mofetil afetou o processo de reparo da ferida operatória, traduzido por redução significativa na pressão de ruptura e na taxa de proliferação em comparação ao grupo controle no segundo e quarto dias pós-operatório. Resultados concordantes foram obtidos por Inglin et al.⁷, que demonstraram que as pressões de ruptura da anastomose de cólon foram significativamente menores no grupo de animais tratados com micofenolato mofetil em relação ao grupo controle em datas coincidentes de sacrifício. Sikas et al.²² relataram que os valores de pressão de ruptura em anastomoses de cólon foram significativamente menores nos animais tratados com 40 mg/kg/dia de micofenolato mofetil e sacrificados no terceiro e sétimo dias pós-operatório, porém sem diferença estatisticamente significativa nos animais sacrificados no 14º dia.

O presente estudo avaliou os efeitos da associação de tacrolimus e micofenolato mofetil na cicatrização da parede abdominal em um modelo experimental que simula as condições de um transplante renal. Apesar das limitações em relação ao número de animais e a elevada mortalidade perioperatória, esse modelo assemelha-se a prática clínica diária, onde esses imunossupressores são administrados em associação e iniciados precocemente no período pós-operatório.

CONCLUSÃO

Os esquemas de imunossupressão empregados associados ao fenômeno da isquemia-reperfusão renal não induzem fraqueza significativa da cicatriz cirúrgica da parede abdominal em ratos.

REFERÊNCIAS

1. Dean G, Lund WJ, Larson TS, Prieto M, Nyberg SL, Ishitani MB, et al. Wound-healing complications after kidney transplantation: a prospective, randomized comparison of sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2004;77:1555-61.
2. Diener MK, Voss S, Jensen K, Büchler MW, Seiler CM. Elective midline laparotomy closure: the INLINE systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2010;251:843-56.
3. Fikatas P, Schoening W, Lee JE, Chopra SS, Seehofer D, Guckelberger O, et al. Incidence, risks factors and management of incisional hernias in a high volume liver transplant center. *Ann Transplant* 2013;18:223-30.
4. Grim SA, Slover CM, Sankary H, Oberholzer J, Benedetti E, Clark NM. Risk factors for wound healing complications in sirolimus-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:3520-3.
5. Halloran F. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.

6. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001;72:1920-3.
7. Inglin RA, Baumann G, Wagner OJ, Candinas D, Egger B. Insulin-like growth factor I improves aspects of mycophenolate mofetil-impaired anastomotic healing in an experimental model. *Br J Surg* 2008;95:793-8.
8. Irvin TT, Stoddard CJ, Greaney MG, Duthie HL. Abdominal wound healing: a prospective clinical study. *Br Med J* 1977;2:351-2.
9. Israelsson LA, Jonsson T. Incisional hernia after midline laparotomy: a prospective study. *Eur J Surg* 1996;162:125-9.
10. Kiyama T, Tajiri T, Tokunaga A, Yoshiyuki T, Barbul A. Tacrolimus enhances colon anastomotic healing in rats. *Wound Repair Regen* 2002;10:308-13.
11. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009;87:785-94.
12. Mehrabi A, Fonouni H, Wentz M, Sadeghi M, Eisenbach C, Encke J, et al. Wound complications following kidney and liver transplantation. *Clin Transplant* 2006;20(suppl 17):97-110.
13. Paul GM, Tambara Filho R, Repka JC. Qualitative analysis of the deposit of collagen in bladder suture of rats treated with tacrolimus combined with mycophenolate-mofetil. *Int Braz J Urol* 2014;40:257-63.
14. Piazzese E, Montalti R, Beltempo P, Bertelli R, Puviani L, Pacilè V, et al. Incidence, predisposing factors, and results of surgical treatment of incisional hernia after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:3097-8.
15. Raptis D, Mantzoros I, Pramateftakis MG, Despoudi K, Zaraboukas T, Koliakos G, et al. The effects of tacrolimus on colonic anastomotic healing in rats. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:299-308.
16. Raptis D, Pramateftakis MG, Kanellos I. Our 20-year experience with experimental colonic anastomotic healing. *J Med Life* 2018;11:5-14.
17. Riou J, Cohen JR, Johnson H. Factors influencing wound dehiscence. *Am J Surg* 1992;163:324-30.
18. Roine E, Bjork IT, Oyen O. Targeting risk factors for impaired wound healing and wound complications after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:2542-6.
19. Santangelo M, Clemente M, Spiezia S, Grassia S, Di Capua F, La Tessa C, et al. Wound complications after kidney transplantation in nondiabetic patients. *Transplant Proc* 2009;41:1221-3.
20. Schäffer MR, Fuchs N, Proksch B, Bongartz M, Beiter T, Becker HD. Tacrolimus impairs wound healing: a possible role of decreased nitric oxide synthesis. *Transplantation* 1998;65:813-8.
21. Schäffer M, Fuchs N, Völker J, Schulz T, Kapischke M, Viebahn R. Differential effect of tacrolimus on dermal and intestinal wound healing. *J Invest Surg* 2005;18:71-9.
22. Sikas N, Imvrios G, Takoudas D, Gakis D, Papanikolaou V. Mycophenolate mofetil impairs the integrity of colonic anastomosis. *J Surg Res* 2006;134:168-72.
23. Valente JF, Hricik D, Weigel K, Seaman D, Knauss T, Siegel CT, et al. Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1128-34.
24. Vardanian AJ, Farmer DJ, Ghobrial RM, Busuttill RW, Hiatt JR. Incisional hernia after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2006;203:421-5.
25. Willems MC, Hendriks T, Lomme RM, de Man BM, van der Vliet JA. The effect of mycophenolate mofetil on early wound healing in a rodent model. *Transplant Direct* 2016;20:1-6.
26. Willems MCM, Van der Vliet JA, Lomme RM, Hendriks T. Tacrolimus does not affect early wound healing in a rodent model of bowel anastomosis and abdominal wall closure. *Plos One* 2013;8:e76348.
27. Winkler M, Ringe B, Baumann J, Loss M, Wonigeit K, Pichlmayr R. Plasma vs whole blood for therapeutic drug monitoring of patients receiving FK 506 for immunosuppression. *Clin Chem* 1994;40:2247-53.
28. Wszola M, Kwiatkowski A, Ostaszewska A, Górski L, Kuthan R, Sawicka-Grzelak A, et al. Surgical site infections after kidney transplantation - where do we stand now? *Transplantation* 2013;95:878-82.
29. Zeeh J, Inglin R, Baumann G, Dirsch O, Riley NE, Gerken G, et al. Mycophenolate mofetil impairs healing of left-sided colon anastomoses. *Transplantation* 2001;71:1429-35.