

ESTUDO DA AÇÃO DA ESTREPTOQUINASE E DO ALOPURINOL EM RETALHOS CUTÂNEOS EM ILHA SUBMETIDOS À ISQUEMIA PROLONGADA - ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS

TATIANA DE MOURA*¹, ARY DE AZEVEDO MARQUES², SABRINA OLIVEIRA BERNAL³, GUSTAVO DAMAGGIO GAGLIOCCA⁴, ROLF GEMPERLI⁵, MARCUS CASTRO FERREIRA⁶

Trabalho elaborado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Disciplina de Cirurgia Plástica, São Paulo, SP

RESUMO

OBJETIVO. Estabelecer relação entre a sobrevivência de retalhos cutâneos em ilha submetidos à isquemia prolongada e o uso da estreptoquinase e do alopurinol administrados após o período de isquemia prolongado.

MÉTODOS. Foram utilizados 48 ratos machos da raça Wistar, com peso entre 300 e 350g, divididos em quatro grupos com 12 cada um, sendo; grupo controle, alopurinol, estreptoquinase e associação de alopurinol com estreptoquinase, submetidos à dissecação de retalho epigástrico em ilha, seguido de clampeamento do feixe vascular, por oito horas em isquemia mista normotérmica. Após este período, as pinças foram retiradas e cada animal recebeu o esquema terapêutico proposto através de injeção intravenosa. A análise da sobrevivência dos retalhos foi realizada no sétimo dia de pós-operatório. Foram realizadas análises descritivas (% de área necrótica) e de variâncias, bem como comparações múltiplas de Dunnett T3 entre os quatro grupos e o teste da mediana.

RESULTADOS. O grupo controle apresentou em média 79,88% de necrose da área total. Aqueles que receberam alopurinol apresentaram em média 64,05% de necrose e o grupo que recebeu estreptoquinase apresentou em média 55,52% de necrose. Com a associação das duas drogas, os ratos apresentaram 54,30% em média de necrose do retalho. Aplicando o teste Dunnett e o teste da mediana verificou-se de que o grupo estreptoquinase é o com menor percentual de necrose neste estudo.

CONCLUSÃO. A administração sistêmica da estreptoquinase após oito horas de isquemia mista normotérmica resultou em aumento da sobrevivência de retalhos epigástricos em ilha em ratos, quando comparada à administração de alopurinol, associação do alopurinol e estreptoquinase e do grupo controle.

UNITERMOS: Estreptoquinase. Alopurinol. Traumatismo por reperfusão. Retalhos cirúrgicos. Radicais livres.

*Correspondência:

Rua Dr. Arnaldo, 455 -
Laboratório de Microcirurgia
1º andar, sala 1360
CEP: 01246-903
Tel: 3066-7316 / 3088-9729

INTRODUÇÃO

Os mecanismos responsáveis pela necrose celular, decorrente de isquemia prolongada seguida de reperfusão, isto é, lesão de isquemia-reperfusão¹⁻⁸ tornaram-se um desafio da ciência nos últimos anos, visto suas implicações em traumas, transplantes de órgãos e tecidos, infarto agudo do miocárdio, lesões vasculares e cirurgias plásticas reconstrutivas.

A lesão de isquemia-reperfusão ocorre por alterações na microcirculação por meio da liberação de enzimas proteolíticas, produção de radicais livres e obstrução física da microcirculação no nível capilar.

Esquemas terapêuticos são sugeridos visando melhorar os resultados dos transplantes de órgãos e tecidos, reconstruções

microcirúrgicas e infartos do miocárdio⁹. Isquemia secundária em um tecido ou órgão transplantado frequentemente não é detectada nos estágios iniciais e torna-se clinicamente aparente quando a oportunidade de recuperar o tecido não mais existe, apesar da revisão das anastomoses e verificação da permeabilidade dos vasos. O tecido não é perfundido, com consequente necrose. Denomina-se este fenômeno de não perfusão, devido à trombose da microcirculação e não por trombose do pedículo^{30,31}.

O retalho epigástrico foi escolhido no presente estudo, por ter irrigação sanguínea axial através dos vasos epigástricos superficiais inferiores facilmente acessíveis conforme descrito por Sasaki e Pang, sendo um modelo amplamente utilizado em pesquisas científicas^{10-15,37,39-43} relacionadas ao estudo da isquemia/reperfusão.

1. Médica Especialista em cirurgia plástica e voluntária no Hospital das Clínicas, São Paulo, SP
2. Médico - Residente de Cirurgia Plástica do HCFMUSP, São Paulo, SP
3. Médica - Residente em Radiologia no HCFMUSP, São Paulo, SP
4. Médico - Residente em Medicina Esportiva no HCFMUSP, São Paulo, SP
5. Professor Associado da FMUSP - Professor Associado da FMUSP, São Paulo, SP
6. Professor titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da FMUSP, São Paulo, SP

O objetivo do presente estudo é estabelecer relação entre a sobrevivência de retalhos cutâneos em ilha de ratos, submetidos à isquemia prolongada, e o uso da estreptoquinase e do alopurinol, isoladamente ou associados, administrados após oito horas de isquemia, com a possível prevenção dos efeitos deletérios ocorridos no período de isquemia e reperfusão.

MÉTODOS

Foram utilizados 48 ratos machos da raça Wistar, com peso entre 300g e 350g, divididos em quatro grupos:

GRUPO 1: oclusão dos vasos epigástricos inferiores durante oito horas com posterior injeção de 1 ml de cloreto de sódio a 0,9%.

GRUPO 2: oclusão dos vasos epigástricos inferiores durante oito horas com posterior injeção de 1 ml de solução de alopurinol (Sigma-Aldrich A8003) 100mg/kg, diluído em 1N de NaOH e titulado com 2 N de HCl até o ponto de cristalização.

GRUPO 3: oclusão dos vasos epigástricos inferiores durante oito horas com posterior injeção de 1 ml de solução contendo 10.000 unidades internacionais de estreptoquinase (Streptase 1500000 IU -Hoeschst Marion Roussel) diluída em solução salina a 0,9%.

GRUPO 4: oclusão dos vasos epigástricos inferiores durante oito horas com posterior injeção de 1 ml de solução da associação das duas drogas nas doses já estabelecidas.

Os procedimentos cirúrgicos iniciaram-se com a anestesia dos animais com pentobarbital na dose de 35mg/kg, por via intraperitoneal, seguida da tricotomia das regiões abdominal e inguinal direita. Os limites do retalho de 3,0 x 6,0 cm foram demarcados sobre a pele do animal a partir da linha média (limite lateral esquerdo) e região inguinal direita (limite inferior). Para a injeção das drogas, os ratos foram submetidos à anestesia local com xilocaína 2% nos locais de manipulação e inalação com éter etílico. A analgesia durante o período de isquemia do retalho foi realizada com dipirona IM na dose de 30mg/kg.

Realizou-se incisão na região cutânea dos limites demarcados até o plano aponeurótico, com exceção da região inguinal, onde somente a pele foi incisada, seguida da dissecação do retalho no sentido crânio-caudal, com visualização do pedículo vasculo-nervoso, tornando o procedimento mais seguro¹⁶ (Figura 1). Com auxílio de microscópio microcirúrgico foi realizada a dissecação do feixe vasculo-nervoso, seguida do clampeamento dos vasos com clampes microcirúrgicos.

Realizada sutura contínua com fio de nylon monofilamentar 5-0 do retalho ao seu leito, exceto na extremidade inferior direita do retalho, onde foi realizada sutura com pontos simples. Os animais foram novamente anestesiados e os clampes microcirúrgicos retirados após oito horas de isquemia normotérmica e mista (arterial e venosa), pela extremidade inferior direita do retalho. Após a retirada do clamp, realizou-se incisão na região inguinal esquerda e com auxílio do microscópio microcirúrgico, procedeu-se a cateterização da veia femoral esquerda com cateter de silicone de 0,7mm para administração da farmacoterapia correspondente ao grupo determinado.

Os animais foram mantidos em gaiolas individuais com água e ração "ad libitum", sob observação diária até o sétimo dia, quando foram novamente anestesiados, fixados na prancha para transposição gráfica das áreas viáveis e necróticas (Figura

Figura 1 - Artéria e veia epigástricas inferiores superficiais

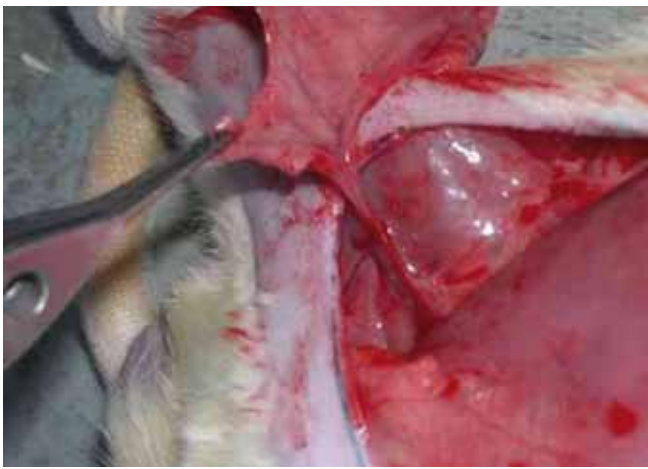


Figura 2 - Necrose parcial observada no sétimo dia pós operatório - rato 6 do grupo 2



2) do retalho para uma folha de acetato transparente sobreposta ao retalho. Estas imagens foram analisadas pela transposição da área de necrose e área total para um papel de acetato e as porcentagens entre as áreas foram comparadas. Os animais foram sacrificados, com uso de anestésicos inaláveis, conforme orientação da Associação Americana de Medicina Veterinária e Conselho Federal de Medicina Veterinária.

Foram realizadas análises descritivas e de variâncias, bem como, foram realizadas as comparações múltiplas de Dunnett T3 entre os quatro grupos.

RESULTADOS

Analisados os retalhos após sete dias, os animais do grupo controle apresentaram em média 79,88% da área total do retalho

epigástrico necrosado, os que receberam alopurinol apresentaram em média 64,05% e os animais do grupo que receberam estreptoquinase apresentaram em média 55,52% de necrose do retalho. Com a associação das duas drogas os ratos apresentaram em média 54,30% de necrose da área total retalho.

Na Figura 3 pode-se observar as medidas descritivas. Notamos que o grupo estreptoquinase apresenta o menor desvio padrão, caracterizando o grupo com resultados menos dispersos em relação aos demais e com média próxima do grupo alopurinol-estreptoquinase.

Aplicando o teste Dunnett constatou-se que o grupo estreptoquinase é diferente do grupo controle ($p=0,008$), ou seja, o grupo estreptoquinase apresenta maior concentração das medidas em torno da média e estas são as menores do estudo.

Aplicando o teste da mediana constatou-se que o grupo estreptoquinase apresentou apenas duas medidas acima da mediana (geral) contra nove medidas do grupo controle, isto é, existe menor número de medidas maiores que a mediana nesse grupo em relação aos demais. O grupo estreptoquinase apresentou menores medidas, ou seja, o menor percentual de necrose neste estudo.

DISCUSSÃO

A elucidação dos eventos responsáveis pela lesão de isquemia e reperfusão auxilia na obtenção de melhores resultados em cirurgias reconstrutivas, minimizando a morbidade cirúrgica.

Nos casos dos retalhos cutâneos, após a dissecação, verifica-se estado hiperadrenérgico decorrente da secção das terminações nervosas do sistema nervoso simpático pelas bordas cutâneas do retalho. Ao mesmo tempo ocorre acúmulo de neurotransmissores, como a noradrenalina, levando a vasoconstricção; ocorre, assim, oclusão completa e temporária dos capilares. O retalho já se encontra submetido a algum grau de isquemia. Quando a ação dos neurotransmissores cessa, os capilares tornam-se dilatados permitindo a reperfusão, e esta dilatação pode durar de 8 a 30 horas¹¹.

Quando ocorre trombose do pedículo, verifica-se rápido aumento da pressão intraluminal, com subsequente edema intersticial¹⁵, que age como uma barreira para a difusão do oxigênio, ocasionando lesão das células endoteliais e destruição das ligações intercelulares, com exposição da matriz subendotelial. Plaquetas aderem à matriz subendotelial mediadas por colágeno, fibronectina e o fator de Von Willebrand¹⁷⁻²⁰.

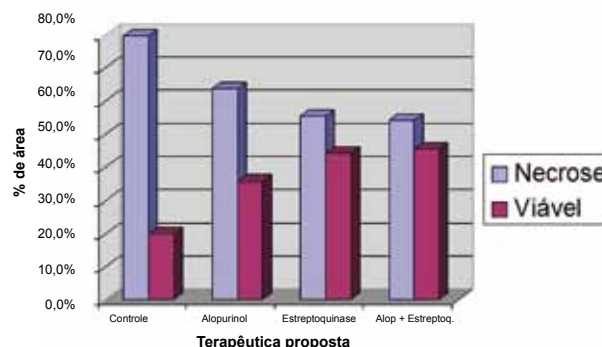
Plaquetas ativadas degranulam, liberando ADP e serotonina, que induzem a agregação de outras plaquetas. Ocorre liberação de trombina levando à conversão de fibrinogênio em trombo.

Além disso, as células endoteliais lesadas perdem suas propriedades antitrombóticas e fibrinolíticas deixando de secretar prostaciclina, que é um potente vasodilatador e antiagregante plaquetário. Desta forma ocorre estado de hipercoagulabilidade local, que contribui para a trombose da microcirculação.

Com a isquemia, as reservas de ATP são consumidas. Existindo acúmulo de hipoxantina, ocorre conversão irreversível da forma fisiológica da enzima xantina desidrogenase em xantina oxidase, e estas substâncias se acumulam enquanto o tecido estiver submetido à isquemia^{21,22}.

Em qualquer estado de hipoperfusão estes mecanismos são ativados normalmente e estão em equilíbrio com mecanismos

Figura 3 - Área de necrose x sobrevivência segundo terapêutica proposta



quelantes de radicais livres, como as enzimas endógenas, superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase.

A xantina oxidase converte a hipoxantina e a xantina em ácido úrico usando como co-fator o oxigênio que adentra os tecidos na reperfusão. Desta reação são liberados os radicais livres derivados do oxigênio²³⁻²⁶. Essas moléculas possuem um elétron não pareado em seu último orbital, o que lhe confere alto poder reativo. Estes radicais, peróxido, superóxido e hidroxila, destroem a integridade da arquitetura microvascular através da peroxidação lipídica dos componentes da membrana celular e organelas; além de lesarem a membrana basal do endotélio através da desagregação do ácido hialurônico²⁷.

A isquemia também leva ao aumento da expressão das moléculas de ICAM-2 responsáveis pela agregação leucocitária ao endotélio^{5,28,29}.

Estes eventos de hipercoagulabilidade, lesão por radicais livres, agregação leucocitária, edema intersticial, vasoespasmo e estase, ocasionam a trombose irreversível da microcirculação. Quanto antes esta cascata for revertida, maior será a chance de viabilidade do tecido, visto que esses fenômenos são tempo dependentes¹².

Neste contexto, alguns fármacos estão sendo empregados na tentativa de minimizar e prevenir estes eventos. O presente estudo visou analisar os efeitos da estreptoquinase (trombolítico) e do alopurinol (inibidor da xantina oxidase) em retalhos cutâneos submetidos à isquemia prolongada.

Acredita-se que a isquemia venosa normotérmica por oito horas leva à necrose irreversível nos retalhos epigástricos em ratos¹², embora haja exceções em modelos experimentais semelhantes³². Já a isquemia mista (venosa e arterial) é melhor tolerada. A baixa tolerância à isquemia venosa deve-se principalmente ao aumento progressivo da pressão sanguínea intraluminal o que aceleraria os processos patológicos da lesão tecidual, com edema endotelial abrupto com dificuldade para difusão gasosa.

Desta forma, determinou-se o período de 8 horas como isquemia prolongada e a administração das drogas no momento da reperfusão, na tentativa de mimetizar casos como amputações, traumas graves, trombozes vasculares e de retalhos microcirúrgicos.

O aumento da sobrevivência dos retalhos em que se aplicou a estreptoquinase demonstrou diferença estatística significativa nesta série. Por outro lado, o uso do alopurinol e a associação de ambas drogas não demonstraram aumento da sobrevivência dos retalhos.

Diversos estudos evidenciaram os efeitos benéficos do alopurinol utilizado como pré-tratamento, ou seja, momentos antes da elevação do retalho, ou antes da reperfusão^{10,11,13,33}. Verificou-se também aumento na tensão da cicatriz através de maior migração de fibroblastos em feridas isquêmicas em ratos³⁴ tratados com alopurinol. Provavelmente, administrando o alopurinol como pré-tratamento, o benefício deve ser maior, prevenindo a formação de radicais livres, uma vez que sua ação é a de inibir a xantina oxidase, não agindo diretamente nos radicais livres.

Vale ressaltar que estudos realizados em porcos não demonstraram diferença estatística significativa quando utilizado o alopurinol, o que se deve ao fato do nível de xantina oxidase ser 40 vezes maior na pele dos ratos, se comparado com a pele de porcos e humanos^{21,35}.

Já a estreptoquinase, consagrada na prática clínica como terapia em infartos do miocárdio, entre outras funções, parece exercer melhor efeito quando utilizada como veículo de desobstrução dos vasos do retalho, com a solução trombolítica sob pressão maior que a do animal na tentativa de reverter os processos que levam a não reperfusão^{36,37,38}.

Uma vez estabelecida a trombose da microcirculação, a pressão arterial do animal parece não ser suficiente para levar as drogas até o tecido isquêmico, o que pode ter sido a causa da pequena melhora, quando utilizado este trombolítico nesta série.

Pesquisas com diferentes esquemas terapêuticos bem como períodos de isquemia e diferentes tecidos tornam-se cada vez mais necessárias para entender e minimizar a lesão de isquemia e reperfusão, obtendo melhores resultados cirúrgicos e, desta forma, o prognóstico dos pacientes com este tipo de lesão.

CONCLUSÃO

A administração sistêmica da estreptoquinase após 8 horas de isquemia mista normotérmica resultou em aumento da sobrevivência de retalhos epigástricos em ilha em ratos, quando comparado à administração de alopurinol, associação do alopurinol e estreptoquinase e do grupo controle.

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

STUDY OF THE EFFECT OF STREPTOKINASE AND ALLOPURINOL IN ISLAND SKIN FLAPS SUBMITTED TO PROLONGED ISCHEMIA - EXPERIMENTAL STUDY IN RATS

BACKGROUND. To establish a relation between the survival rate of island skin flaps submitted to prolonged ischemia and the effect of streptokinase and allopurinol administered after the ischemic period.

METHODS. A total of 48 male Wistar rats, each weighing between 300 and 350 grams, were separated into four groups of twelve as follows: control, allopurinol, streptokinase and association of allopurinol and streptokinase, were submitted

to an epigastric island flap dissection followed by epigastric vessel bundle clamping. Flaps remained this way for 8 hours in normothermic mixed ischemia. After the ischemic period, clamps were removed and each rat received the therapeutical scheme proposed for the group by intravenous injections. Flap survival analysis was performed on the seventh post operative day. Variance and descriptive analyses (as a percentage of the necrotic area) as well as Dunnett-T3 multiple comparisons among the 4 groups and median tests were carried out.

RESULTS. Rats in the control group presented an average of 79.88% of necrosis in the flap total area; those which received allopurinol presented an average of 64.05% of necrosis whereas the group which received streptokinase showed an average of 55.52% of necrosis. With the association of both drugs, rats presented an average of 54.30% of necrosis in the flap total area. By applying Dunnett test and the median test, it could be verified that, in this study the streptokinase group had the lowest necrosis rate.

CONCLUSION. The systemic administration of streptokinase after 8 hours of normothermic global ischemia resulted in an increased survival rate of epigastric island skin flaps in rats, when compared to the administration of allopurinol, association of the two drugs and the control group. [Rev Assoc Med Bras 2009; 55(5): 601-5]

KEY WORDS: Streptokinase. Alopurinol, Reperfusion injury. Surgical flaps. Free radicals.

REFERÊNCIAS

1. Fantone JC. Pathogenesis of ischemia-reperfusion injury: a overview. In: Zelenock GB, ed. Clinical ischemic syndromes. St Louis: CV Mosby; 1990. p.137-45.
2. Zarem HA, Hayden B, Soderberg R, Ringham JM, Gabriel K. Effect of corticosteroid administration in ischemia-ischemic injury. Plast Reconstr Surg. 1988;82:865-71.
3. Breitbart GB, Dillon PK, Suval WD, Padberg FJ Jr, FitzPatrick M, Duran WN, et al. Dexamethasone attenuates microvascular ischemia-reperfusion injury in the rat cremaster muscle. Microvasc Res. 1989;38:115-63.
4. Nichter LS, Sobieski MW, Edgerton MT. Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy. Ann Plast Surg. 1986;16:305-12.
5. Korthuis RJ, Goisham MB, Granger DN. Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. Am J Physiol. 1988;254:H823.
6. Suarez Nieto C, Suarez Garcia MJ, Barthe Garcia P. A comparative study on the effect of various pharmacological agents on the survival of skin flaps in the rat. Br J Plast Surg. 1992;45:113-6.
7. Maeda M, Fukui A, Tamai S. Combined therapy with antithrombotic agents and radical scavengers for reperfusion injury of flaps. J Reconstr Microsurg. 1988;5:344-8.
8. Klein, Matthew B; Chan, Pak H.; Chang, James. Protective effects of superdismutase against Ischemia-Reperfusion injury: development and application of a transgenic animal model. Plast Reconstr Surg. 2003;111:251-5.
9. Libby P, Maroko PR, Bloor CM, et al. Reduction of experimental myocardial infarct size corticosteroid administration. J Clin Invest. 1973;52:599-607.
10. Im MJ, Pak WH, Shen CJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effect of allopurinol on the survival of hyperemic island skin flaps. Plast Reconstr Surg. 1984;73:276-8.
11. Im MJ, Manson PN, Bulkley GB, Hoopes JE. Effect of superoxide dismutase and allopurinol on the survival of acute island skin flaps. Ann Surg. 1985;201:357-9.
12. Tamir G, Yafee B, Pri-Chen S, Hauben DJ, Tsuri H. The effect of Allopurinol on experimental island skin flap survival under prolonged periods of arterial ischemia. Br J Plast Surg. 1994;47:155-7.
13. Prada FS, Arrunategui G, Alves MC, Ferreira MC, Zumiotti AV. Effect of Allopurinol, superoxide dismutase and hyperbaric oxygen on flap survival. Microsurgery. 2002;22:352-60.
14. Cunha M, Silva J, Nakamoto H, Ferreira M. Study of warm ischemia followed by reperfusion on a lower limb model in rats: effect of allopurinol and streptokinase. Clinics. 2005;60:213-20.

15. Harashina T, Shawada Y, Watanabe S. The relationship between venous occlusion time in island skin flaps and survival. *Plast Reconstr Surg.* 1977;60:92-5
16. Petry JJ, Wortham KA. The anatomy of epigastric flap in the experimental rat. *Plast Reconstr Surg.* 1984;74:410-5
17. Kerrigan CI, Stoland MA. Ischemia reperfusion injury: a review. *Microsurgery.* 1993;14:165-75.
18. Jacobs GR, Reinisch JF, Puckett CL. Microvascular fibrinolysis after ischemia: its relation to vascular patency and tissue survival. *Plast Reconstr Surg.* 1981;68:737-41.
19. Hirigoyen MB, Zhang W, Gordon RE, Prabhat A, Urken ML, Weinberg H. Additional benefit of heparin in the thrombolytic salvage of ischemic skin flaps. *Ann Plast Surg.* 1995;35:612-9.
20. Hashimoto I, Nakanishi H, Shono Y, Masharino Y, Maki T. The features of thrombus in a microvessel injury model and the antithrombotic efficacy of heparin, urokinase and prostaglandin E1. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111:2307-14.
21. Picard-Ami LA, Mackay A, Kerrigan CL. Pathophysiology of ischemic skin flaps: differences in xanthine oxidase levels among rats, pigs and humans. *Plast Reconstr Surg.* 1991;87:750-5.
22. Rees R, Smith D, Li TD, Caslmer R, Garner W, Punch J, et al. The role of xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase in skin ischemia. *J Surg Res.* 1994;56:162-7.
23. Menger MD, Lehr HA, Messmer K. Role of oxygen radicals in microcirculatory manifestations of postischemic injury. *Klin Wochenschr.* 1991;69:1050-5.
24. McCord JM. Oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985;312:152-63.
25. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM. The critical relationship between free radicals and degrees of ischemia. Evidence for tissue intolerance of marginal perfusion. *Plast Reconstr Surg.* 1988;81: 233-9.
26. Parks DA, Bulkey GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia and organ preservation. *Surgery.* 1983;94:428-32.
27. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Furtrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1987;79:990-7.
28. Till GO, Friedl HP, Ward PA. Phagocytic cell-mediated injury: relationship to ischemic injury. In: Zelenock GB, editor. *Clinical ischemic syndromes.* St Louis: CV Mosby; 1990. p.337-45.
29. Mellow C, Knight K, Angel M, Coe S, O'Brien B. The biochemical basis of secondary ischemia. *J Surg Res.* 1992;52:226-32.
30. May JW, Chait LA, O'Brien BM, Hurley JV. The no reflow phenomenon in experimental free flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1978;61:256-67.
31. Ames A III, Wright R, Kowoda M, Thurston JM, Majno G. Cerebral ischemia II. The no reflow phenomenon. *Am J Pathol.* 1968;52:437-53.
32. Cooley BC, Gould JS. Experimental models for evaluating antithrombotic therapies in replantation microsurgery. *Microsurgery.* 1987;8:230-3.
33. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Narayanan K, Basford RE, Furtrell JW. Augmentation of skin flap survival with allopurinol. *Ann Plast Surg.* 1987;18:494-7
34. Senel O, Centikale O, Ozbay G, Ahçioğlu F, Bulan R. Oxygen free radicals impair wound healing in ischemic rat skin. *Ann Plast Surg.* 1997;39:516-523.
35. Picard-Ami LA, Mackaay A, Kerrigan CL. Effects of Allopurinol on the survival of experimental pig flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1992;89:1098-103.
36. Goldeberg JA, Pederson WC, Baewick WJ. Salvage of free tissue transfer using thrombolytic agents. *J Reconstr Microsurg.* 1989;5:351-6.
37. Besteiro JM, Ferreira MC, Tariqi JY. Circulação de retalhos em ilha: estudo experimental em ratos. *Rev Paul Med.* 1980;96:56-60.
38. Schubert W, Hunter D, Guzman-Stein G, Ahrenholz DH, Solem LD, Dressel TD, et al. Use of streptokinase for the salvage of a free flap case report and review of use of thrombolytic therapy. *Microsurgery.* 1987;8:117-21.
39. Gemperli R. Estudo da sobrevivência de retalhos em ilha após ligadura seriada dos diferentes elementos do pedículo vascular: estudo experimental [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1985.
40. Fontana C. Efeito da N2-mercaptopropioniglicina na sobrevivência de retalhos cutâneos submetidos à oclusão temporária do pedículo vascular: estudo experimental em ratos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1992.
41. Chem RC, Perin EC, Maracajá PF. Estudo de revascularização em ratos. *Rev Assoc Med Rio Grande Sul.* 1982;26:22-6.
42. Pokorny AT, Bright DA, Cumming CW. The effects of allopurinol and superoxide dismutase in a rat model of skin flap necrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115:207-11.
43. Fontana C, Komatsu CA, Pigozzi E, Gemperli R, Ferreira MC. The use of MPG in preventing the post-reperfusion injury of na epigastric flap: an experimental study in rats. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1992;47:264-8.

Artigo recebido: 19/06/08
Aceito para publicação: 23/01/09
