

Examinar a associação entre imunossupressores e a cicatrização de feridas: uma revisão narrativa

RESUMO

Objetivo Uma revisão da literatura recente para fornecer aos clínicos um entendimento da forma como as diferentes classes de imunossupressores afetam a cicatrização de feridas.

Fontes de dados Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na PubMed, no Google Scholar e na Biblioteca de Ciências da Saúde da Universidade de Calgary.

Seleção de estudos Os estudos escolhidos para inclusão foram inicialmente selecionados com base no título, utilizando palavras-chave como "medicação imunossupressora, cicatrização de feridas e imunossupressão". Se o título e/ou resumo contivessem estas palavras-chave e abordassem a cicatrização de feridas relacionada com medicamentos imunossupressores e tivessem sido publicados após 2000, estes eram incluídos na revisão. Quando não existiam dados humanos disponíveis para um imunossupressor (classe), foram incluídos estudos em animais.

Extração de dados Os artigos selecionados foram submetidos a uma revisão integral do texto e resumidos.

Síntese dos dados Os dados foram sintetizados de forma descritiva. Os corticosteroides e os inibidores de alvo mecanicista da rapamicina (mTOR) demonstram, de forma mais consistente, efeitos prejudiciais na cicatrização de feridas. Relativamente a outras classes de imunossupressores, as evidências são limitadas, encontrando-se descritos efeitos variáveis na cicatrização de feridas.

Conclusões São necessários estudos de maior qualidade para compreender melhor os efeitos dos imunossupressores na cicatrização de feridas, particularmente com o desenvolvimento de novas classes destes fármacos, de modo a identificar aqueles que apresentam um maior risco de prejudicar a cicatrização de feridas.

Palavras-chave Inibidores da calcineurina, glucocorticóides, imunossupressores, anticorpos monoclonais, inibidores da mTOR, cicatrização de feridas

Como referência Appoo A, Christensen BL and Somayaji R. Examining the association of immunosuppressants and wound healing: a narrative review. WCET® Journal 2023;43(4):32-39.

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.43.4.32-39>

Submetido a 1 Fevereiro 2023, Aceite a 23 Maio 2023

INTRODUÇÃO

Os imunossupressores são medicamentos com uma variedade de indicações, incluindo transplantes de órgãos sólidos e hematopoiéticos, bem como em doenças autoimunes. Funcionam suprimindo a atividade de vários dos componentes do sistema imunitário adaptativo, diminuindo assim a cascata

de resposta inflamatória ao tecido normal do hospedeiro ou modulando a resposta de rejeição natural a materiais transplantados.¹ As principais classes de imunossupressores são os corticosteroides/glucocorticóides,^{2,3} os inibidores da calcineurina,^{2,4,5} os inibidores de alvo mecanicista da rapamicina (mTOR),^{2,4} os anticorpos policlonais,^{2,4} os anticorpos monoclonais,^{2,4} e os agentes antiproliferativos.² Para efeitos desta revisão, as feridas são definidas como uma abertura na pele resultante de uma cirurgia, traumatismo ou de doença suscetível de infeção.

O sistema imunitário desempenha um papel importante na prevenção de infeções, mas também no processo de cicatrização de feridas, com os efeitos inflamatórios a conduzirem à proliferação celular e à secreção de importantes componentes intra e extracelulares.⁶ Com os imunossupressores, o sistema imunitário é modulado, afetando potencialmente o tempo de cicatrização de uma ferida e a suscetibilidade a infeções.⁷ Com um número crescente de pacientes a tomar medicamentos imunossupressores, particularmente pacientes pós-cirúrgicos

Aria Appoo

Estudante de Medicina, Universidade de Oxford, Oxford, Reino Unido

Brandon L Christensen

BMSc MD

Médico residente, Universidade de Calgary, Divisão de Doenças Infecciosas, Calgary, Alberta, Canadá

Ranjani Somayaji

BScPT MD MPH

Professor Assistente, Universidade de Calgary, Departamentos de Medicina, Microbiologia, Imunologia e Doenças Infecciosas e Ciências da Saúde Comunitária, Calgary, Alberta, Canadá

de transplantes, o efeito dos imunossupressores na cicatrização de feridas constitui uma questão importante a considerar. Este artigo de revisão tem como objetivo facultar aos médicos um entendimento da forma como as diferentes classes de imunossupressores afetam a cicatrização de feridas.

MATERIAIS/MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica entre 2000 e 2021, utilizando os nomes genéricos de uma série de imunossupressores utilizados habitualmente (glucocorticóides/corticosteroides, inibidores da mTOR, metotrexato, anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, inibidores da calcineurina, micofenolato, azatioprina), bem como os termos "cicatrização de feridas" e "imunossupressão". A principal base de dados pesquisada foi a PubMed. Esta informação foi complementada pelo Google Scholar e pela base de dados da Biblioteca de Ciências da Saúde da Universidade de Calgary. Sempre que possível, a pesquisa foi efetuada no seguinte formato "nome do imunossupressor [Termo MeSH]" e "cicatrização de feridas [Termo MeSH]". Se o nome do imunossupressor não estivesse disponível como um termo MeSH, então o termo foi pesquisado sem qualquer restrição. Os títulos dos artigos foram então analisados no que se refere à sua relevância para a revisão, com base no facto de a cicatrização de feridas ter sido descrita em relação à medicação/classe de imunossupressores. O resumo foi analisado de forma semelhante e incluído em conformidade na revisão. Se o artigo comparasse vários imunossupressores, discutisse os seus efeitos na cicatrização de feridas, medisse a cicatrização de feridas ou os efeitos deletérios nas feridas, era considerado relevante. Se os termos de pesquisa não identificaram estudos em seres humanos, foram incluídos estudos que se utilizaram animais para avaliar os efeitos imunossupressores na cicatrização de feridas. Quando não existiam dados disponíveis a partir de 2000, foi realizada uma pesquisa histórica para os medicamentos imunossupressores relevantes.

Todos os estudos incluídos foram resumidos descritivamente, incluindo o mecanismo de ação imunossupressor, os sujeitos do estudo e as evidências dos efeitos na cicatrização de feridas.

RESULTADOS

Os estudos selecionados relevantes para esta revisão foram utilizados para informar as várias categorias seguidamente descritas. Um total de 200 títulos e resumos de artigos foram inicialmente selecionados e 61 artigos foram incluídos para revisão. Os quadros de síntese que destacam os resultados dos estudos clínicos e em animais encontram-se resumidos na Tabela 1. As indicações específicas para vários imunossupressores, incluindo os seus possíveis impactos nas feridas, encontram-se descritas na Tabela 2.

Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina (CNI) são utilizados como imunossupressores para uma variedade de doenças autoimunes, transplantes de órgãos, doenças dermatológicas e feridas crónicas.⁸ Existem três tipos principais de CNI: ciclosporina (sistémica), tacrolimus (sistémica e tópica), pimecrolimus (tópica).⁹ Os CNI actuam ligando-se à parte da molécula de calcineurina que se encontra nas células humanas, impedindo assim a libertação de determinadas citocinas responsáveis pela ativação das células T.⁸ Por conseguinte, os CNI desativam um

dos principais braços da resposta imunitária adaptativa do organismo.

Sistémico

Faltam estudos que incidam diretamente sobre os efeitos dos CNI na cicatrização de feridas em seres humanos; no entanto, foram realizados em animais muitos estudos científicos básicos. Dois desses estudos, realizados em ratos, compararam o efeito de várias doses de tacrolimus sistémico com um controlo, testando a resistência à rutura das feridas criadas durante a cirurgia. Um dos estudos efetuado em ratos concluiu que o tacrolimus não afecta a cicatrização de feridas¹⁰, enquanto que o outro estudo concluiu que o tacrolimus é prejudicial para a cicatrização de feridas.¹¹ Ao mesmo tempo, os relatos de casos que utilizaram tacrolimus sistémico como tratamento para úlceras numa pessoa com líquen plano e pioderma gangrenoso demonstraram o sucesso do tratamento com esta terapêutica.¹²

Não foram encontrados estudos recentes em humanos sobre o efeito da ciclosporina sobre a cicatrização de feridas. Dois outros estudos efetuados com ratos também produziram resultados contraditórios. Estes estudos em ratos centraram-se nos efeitos da ciclosporina em diferentes marcadores do organismo que significam uma eficaz cicatrização das feridas. Um estudo que comparou a ciclosporina com a metilprednisona, demonstrou que a ciclosporina não teve qualquer efeito supressor nos vários marcadores inflamatórios e bioquímicos, em comparação com a terapêutica com glucocorticóides¹³, ao passo que um outro estudo demonstrou que a ciclosporina teve um efeito negativo nos marcadores¹⁴ Num estudo diferente, após receberem um transplante de pulmão, os cães foram designados para um fármaco imunossupressor específico ou para nenhum fármaco imunossupressor e, à semelhança do controlo, a ciclosporina A não demonstrou ter qualquer efeito significativo na cicatrização da ferida cirúrgica, medida pela força de rutura, em comparação com a imunossupressão com glucocorticóides e azatioprina.¹⁵ Em termos gerais, a literatura sobre os inibidores sistémicos da calcineurina e a cicatrização de feridas apresenta dados com uma heterogeneidade de comparadores e com resultados mistos na cicatrização de feridas.

Tópicos

Os inibidores da calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) são utilizados como pomadas tópicas mais frequentemente em doenças dermatológicas como a dermatite atópica, mas também em doenças dermatológicas crónicas como o pioderma gangrenoso.¹⁶⁻¹⁸ Alguns estudos de caso demonstraram que o tacrolimus é eficaz na cicatrização de úlceras complexas das pernas, no contexto de insuficiência venosa ou necrobiose lipoídica, quando as estratégias de tratamento regulares demonstraram ser ineficazes.^{19,20} Além disso, um estudo realizado em ratos com lesões cutâneas agudas, demonstrou que as feridas tratadas com tacrolimus tópico cicatrizaram tão rapidamente como o controlo (petrolato).²¹

Anticorpos monoclonais:

Existe uma variedade de diferentes terapias com anticorpos monoclonais (mAb), com indicações em transplantes e doenças auto-imunes, como a artrite reumatoide e a psoríase.²² De forma geral, os mAb funcionam ligando-se a diferentes recetores e a antigénios para inibir o efeito das citocinas e de outras vias de sinalização que ativam o sistema imunitário.²² Um pequeno estudo de coorte prospetivo entre pacientes com

Tabela 1. Estudos que comparam os efeitos de diferentes imunossuppressores nas feridas

Medicamento 1	Medicamento 2	Medicamento 3	Objetivo do medicamento	Resultado	Conclusão
Ciclosporina 4-400 mg/kg/dia ⁴⁸	Prednisolona 0,75 -75 mg/kg/dia para		Tratar o pioderma gangrenoso	Velocidade de cicatrização (cm ² /dia)	Nenhuma diferença mensurável entre os medicamentos
Tacrolimus sistêmico 3 mg duas vezes por dia ³⁵	Sirolimus 10 mg por dia x 2 dias e depois 5 mg por dia		Imunossupressor após transplante renal	Deiscência, acumulação de fluidos, infecção superficial ou profunda, ou celulite	As complicações da ferida foram mais elevadas com sirolimus do que com tacrolimus
Everolimus para manter a concentração no sangue total de 4-8 ng/ml e globulina antitímocito em dose única de 3 mg/kg ³⁰	Everolimus para manter a concentração no sangue total de 4-8ng/ml e Basiliximab 2 doses de 20 mg no dia 0, 4	Micofenolato de sódio 1440 mg por dia e Basiliximab 2 doses de 20 mg nos dias 0, 4	Imunossupressor após transplante renal	Eventos adversos na cicatrização de feridas (por exemplo, deiscência, infecção na cicatrização, hérnia, acumulação de fluidos, etc.)	A incidência de acontecimentos adversos relacionados com a cicatrização de feridas foi mais baixa no micofenolato de sódio e no basiliximab e mais elevada no everolimus e no Basiliximab
Basiliximab 2 doses de 20 mg ³¹	Globulina antitímocito (3-5 mg/kg)		Imunossupressor após transplante renal	Infecções de feridas	A incidência de infecções da ferida foi aproximadamente igual entre os dois grupos
Tacrolimus sistêmico 3 mg duas vezes por dia e, em seguida, níveis mínimos visados ³⁶	Sirolimus 10 mg por dia x 2 dias e depois 5 mg por dia		Imunossupressor após transplante renal	Complicações na cicatrização de feridas	Taxa de complicações da ferida significativamente mais elevada no caso do sirolimus
MMF 1000 mg de 12 em 12 horas ⁴⁶	Sirolimus 15 mg no pós-operatório, depois 5 mg/dia, com objetivo de um valor mínimo de 10-20 ng/mL		Imunossupressor após transplante renal	Complicações na cicatrização de feridas	A incidência de complicações da ferida foi muito mais elevada no sirolimus (43,2%) do que no MMF (2,4%)
Sirolimus 15 mg carga seguida de 5 mg/dia, MMF 1000 mg/dia, Prednisona (doses variadas) ⁴⁹	Ciclosporina A 6-8 mg/kg/dia, MMF 1000 mg/dia, Prednisona (doses variadas)	Azatioprina 2-3 mg/kg/dia , Ciclosporina A 6-8 mg/kg/dia, Prednisona (doses variadas)	Imunossupressor após transplante renal	Uma ferida é considerada cicatrizada se, após ser efetuada a remoção de todas as suturas/agrafos, houver pele/tecido intactos sem drenagem (apenas no local da cirurgia primária)	Quando se mediram os problemas de cicatrização de feridas as diferenças não foram estatisticamente significativas
Dose de everolimus para alcançar uma concentração mínima de 3-8 ng/mL e reduzir a exposição ao CNI ⁵⁰	MPA 1440 mg/dia e exposição padrão a CNI		Imunossupressor após transplante renal	Eventos adversos: acumulações de fluidos, complicações da ferida ou dor na ferida	Em ambos os grupos a incidência de eventos adversos na cicatrização de feridas foi relativamente semelhante
MMF 500-1000 mg/dia ⁴⁷	Sirolimus 1-3 mg/dia para alcançar um valor mínimo de 5-10 ng/mL		Imunossupressor após transplante cardíaco	Complicações na cicatrização de feridas pós-cirúrgicas ou acumulações de fluidos	A incidência de complicações pós-cirúrgicas e profundas da ferida cirúrgica foi muito mais elevada no sirolimus do que no MMF

Tabela 2. Visão Geral das Indicações e dos Efeitos nas Feridas de Vários Imunossupressores

Classe de medicamento	Medicamento	Indicações	Efeito sobre as feridas
Corticosteroides*	Múltiplos, incluindo hidrocortisona e prednisona	Múltiplas utilizações, incluindo transplantes, doenças endócrinas e doenças auto-imunes ⁵¹	Prejudicial para a cicatrização de feridas
Inibidores da calcineurina	Ciclosporina	Transplante renal ⁵² Doenças auto-imunes ⁵²	Desconhecido, diferentes estudos demonstram resultados variados
	Tacrolimus sistêmico	Transplante de coração, rim, fígado ⁵³ Doenças auto-imunes ⁵³ Doença dermatológica ⁵³ Doença inflamatória intestinal ⁵³	Desconhecido, diferentes estudos demonstram resultados variados
	Tacrolimus tópico	Dermatite atópica ¹⁷ Doenças oculares ⁵³	Evidências de baixa qualidade demonstram que o tacrolimus tópico é possivelmente benéfico para a cicatrização de feridas
	Pimecrolimus	Dermatite atópica ¹⁷	Não foram encontradas evidências
Inibidores de mTOR	Sirolimus ²²	Transplante de coração ⁵⁴ e renal ⁵⁵	Prejudicial para a cicatrização de feridas
	Everolimus ²²	Transplante de rim, coração e fígado ⁵⁶ Tratamento do cancro ⁵⁷	Prejudicial para a cicatrização de feridas
Anticorpos monoclonais	Muromonab-CD3 ²²	Transplante de fígado, coração e rim ⁵⁸	Não foram encontradas evidências
	Daclizumab (Zenapax) ²²	Transplante de fígado, coração, rim e pulmão ⁵⁹ Esclerose múltipla ⁵⁹	Não foram encontradas evidências
	Basiliximab (Simulect) ²²	Transplante de fígado, coração, rim e pulmão ⁶⁰ Doenças auto-imunes ⁶⁰	Não foram encontradas evidências
	Infliximab (Remicade) ²²	Doença inflamatória intestinal ⁶¹	Desconhecido, diferentes estudos demonstram resultados variados
	Adalimumab (Humira) ²²	Doenças autoimunes como a artrite, a doença de Crohn e a psoríase ⁶²	Não há evidências suficientes para concluir
Anticorpos policlonais	Globulina antitimócito ²²	Transplante renal ²²	Não há evidências suficientes para concluir
	Rho (D) Imunoglobulina ²²	Doença Rh ²²	Não foram encontradas evidências
Agentes antiproliferativos	MMF ²	Transplantes de coração, rim e pulmão ^{3,40}	Não há evidências suficientes para concluir
	MPS ²	Transplantes renais ⁴⁰	Não há evidências suficientes para concluir
	Azatioprina ²	Transplante renal ²² Doenças autoimunes como a doença de Crohn, artrite reumatoide, esclerose múltipla ^{22,41} Doenças dermatológicas ⁶³	Não foram encontradas evidências

*Para os corticosteroides, os resultados da pesquisa incluíram artigos de 1980 a 2021

artrite reumatoide submetidos a cirurgia ortopédica demonstrou não existir um risco acrescido de infecções da ferida cirúrgica ou complicações de cicatrização em pacientes que tomavam infliximab, em comparação com a terapêutica convencional.²³ Além disso, um relato de caso alega que o infliximab tópico foi útil na cicatrização de úlceras de perna resistentes ao tratamento padrão, sugerindo que a inibição do fator de necrose tumoral alfa é útil na cicatrização de feridas.²⁴ Num relatório de um caso de tratamento de pioderma gangrenoso com infliximab, foram obtidos resultados semelhantes, resultando na melhora da úlcera.²⁵ A inibição do fator de necrose tumoral alfa demonstrou estar ainda mais associada à cicatrização de feridas em úlceras de perna venosas através da utilização de Adalimumab por via sistêmica.²⁶ No entanto, outro estudo que utilizou infliximab em feridas abdominais de ratazanas demonstrou que a resistência à tração era significativamente inferior nas feridas das ratazanas que tinham recebido infliximab, em comparação

com as de controlo.²⁷ Em geral, a até à data limitada literatura sobre o assunto, sugere que os resultados clínicos até agora são favoráveis em termos de cicatrização de feridas.

Anticorpos policlonais

Os anticorpos policlonais (pAb) são muito semelhantes aos mAb em termos de função, com um mecanismo de ação ligeiramente diferente.^{28,29} Ao contrário dos mAb, um grupo de anticorpos policlonais é criado a partir de muitas linhas diferentes de células B e dentro do grupo, diferentes pAb ligam-se a diferentes epítomos de um antigénio. Em contraste, os mAb provêm de uma única linha de células B e podem ligar-se apenas a um antigénio.^{28,29} Existem dois pAb principais: A globulina antitimócito e a globulina imunitária Rho (D).²² A globulina antitimócito, também conhecida como globulina antitimócito humano, é utilizada mais frequentemente como imunossupressor após o transplante renal e atua ligando-se

a uma variedade de linfócitos e assim reduzindo o número de células T no organismo.²² A globulina imunitária Rho (D) é utilizada em gravidezes em que a mãe é Rh- e o feto é Rh+ e impede essencialmente a formação na mãe de anticorpos anti-Rh+.²²

Foram encontrados poucos estudos sobre os efeitos dos pAb's na cicatrização de feridas. Dois estudos descreveram os efeitos da globulina antitimócito e do Basiliximab. O primeiro estudo, em pacientes com transplantes renais, em que ambos os fármacos foram combinados com everolimus, mostrou taxas mais elevadas de efeitos adversos na cicatrização de feridas com Basiliximab.³⁰ O segundo estudo demonstrou que a incidência de infecções de feridas após o transplante renal era igual nos pacientes que tomavam Basiliximab versus globulina antitimócito.³¹ Uma vez que os glóbulos brancos desempenham um papel fundamental na cicatrização de feridas através da secreção das citocinas necessárias e da prevenção de infecções,³² seria razoável colocar a hipótese de a globulina antitimócitos poder afetar a cicatrização de feridas, uma vez que reduz o número de glóbulos brancos, assim como os seus mecanismos reguladores.

Inibidores de mTOR

Os inibidores de alvo mecanicista da rapamicina (mTOR) são fármacos imunossupressores que atuam através da interação com proteínas em vias de sinalização complexas de forma a impedir que as células passem para a fase S do ciclo celular e por conseguinte, suprimir a sua proliferação.^{3,22} O mTOR tem como alvo predominante as células T, mas também pode afetar as células B.³ Curiosamente, o mTOR pode causar um aumento da produção de determinadas citocinas inflamatórias, como a interleucina-6, e diminuir a produção de interleucina-10, uma citocina anti-inflamatória.³ Existem dois inibidores principais do mTOR: o sirolimus e o everolimus.^{3,22} Em geral, os inibidores do mTOR têm uma variedade de aplicações, incluindo a terapia do cancro.^{3,22} Como imunossupressores, são utilizados após os transplantes.^{3,22} O everolimus demonstrou inibir a proliferação de fibroblastos em modelos *in vitro*³³, sugerindo que o everolimus poderia originar consequências negativas na cicatrização de feridas, uma vez que os fibroblastos são essenciais para a criação de uma matriz extracelular e para a criação de uma estrutura para outras células.³⁴ Num estudo que comparou o sirolimus com o tacrolimus sistémico, o sirolimus apresentou uma taxa de complicações da ferida de 47%, em comparação com o tacrolimus, com apenas 8%.³⁵ Isto é consistente com outro estudo de Larson et al, que demonstrou complicações da ferida mais elevadas com o sirolimus em comparação com o tacrolimus.³⁶ Curiosamente, os pacientes obesos a tomar sirolimus tiveram taxas muito elevadas de complicações da ferida, o que levou o estudo a excluir todos os pacientes com obesidade.³⁶ Em linha com os resultados anteriores, um estudo em ratos demonstrou que o aumento das doses de sirolimus diminui a resistência da ferida, sendo que os autores supõem que este efeito se deve a níveis mais baixos de VEGF e de óxido nítrico em ratos que recebem doses mais elevadas de sirolimus.³⁷ Numa revisão, os autores concluíram que os inibidores do mTOR são prejudiciais para a cicatrização de feridas em doses elevadas, mas aparentam possuir um efeito neutro em doses baixas.³⁸ Dadas as preocupações iniciais com os inibidores do mTOR e a cicatrização de feridas, os regimes que utilizam estes agentes imunossupressores evoluíram para doses mais baixas dos inibidores do mTOR e para terapia combinada. No grande

ensaio de controlo aleatório TRANSFORM, os investigadores compararam o everolimus mais uma dose reduzida de CN1 com o ácido micofenólico mais uma dose padrão de CN1 (tratamento padrão) em pacientes com transplantes renais, demonstrando que os eventos adversos relacionados com a ferida não eram estatisticamente diferentes (20,6% vs 17,3%; RR 1,19 CI 95% 0,99 a 1,43).³⁹ Uma limitação deste estudo foi a monitorização rigorosa das concentrações de everolimus e as dificuldades em atingir as concentrações plasmáticas pretendidas C_0 entre 3 e 8 ng/mL.³⁹ Em geral, a revisão da literatura atual sugere que os inibidores mTOR têm um efeito prejudicial na cicatrização de feridas, especialmente em doses mais elevadas e que regimes de dosagem melhorados podem diminuir ou atenuar este risco.

Agentes antiproliferativos

Existem três agentes antiproliferativos regularmente utilizados: O micofenolato mofetil (MMF) e o micofenolato de sódio (MPS) (ambos inibidores da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH)) e a azatioprina.^{2,40} Os inibidores da IMPDH têm um efeito semelhante ao dos inibidores da mTOR, em termos do seu mecanismo de imunossupressão. No organismo, o MMF e o MPS são convertidos em ácido micofenólico, o qual bloqueia uma parte de uma via crucial para a síntese de ADN, para diminuir a proliferação de células T e de células B.^{2,5,40} O MMF é utilizado pelo seu efeito imunossupressor em transplantes de coração, de rins e de pulmões.^{3,40} O MPS é utilizado em transplantes de rins.⁴⁰ A azatioprina é utilizada como fármaco imunossupressor em transplantes renais e em doenças auto-imunes, incluindo artrite reumatoide, doença de Crohn e esclerose múltipla.^{22,41} No organismo, a azatioprina reage com o glutatião e é convertida em 6-mercaptopurina, após o que são gerados metabolitos adicionais que acabam por bloquear a síntese de purinas e também a estimulação das células T.^{3,22}

Quando um estudo comparou duas doses diferentes de MMF em recetores de transplante renal, a incidência de feridas que necessitaram de intervenção cirúrgica não foi significativamente diferente, sendo similar às feridas tratadas com cuidados locais.⁴² Com base na revisão dos títulos dos artigos e como parte da nossa pesquisa, não foram encontrados estudos relativos ao efeito exclusivo da azatioprina na cicatrização de feridas externas em humanos. Num estudo com ratos, quando a azatioprina foi comparada com um placebo, as feridas dos ratos que tomaram a azatioprina demoraram mais tempo a cicatrizar do que as dos que tomaram o placebo, o que sugere que a azatioprina poderá apresentar efeitos prejudiciais na cicatrização de feridas, mas não é claro em que medida afetaria os seres humanos.⁴³

Anti-metabolito

O metotrexato é um agente imunossupressor antagonista do folato comumente utilizado, com indicações em muitas doenças reumatológicas. Em doses mais elevadas tem também atividade antineoplásica. Ao ser absorvido, entra na célula e é convertido em poliglutamatos de metotrexato, passando a competir com a dihidrofolato redutase, impedindo assim a transformação do ácido fólico para a sua utilização na construção dos ácidos nucleicos.⁶ À semelhança de outros dos agentes descritos, existem estudos experimentais em animais, com estudos *in vitro*, que sugerem uma diminuição da cicatrização de feridas, mas estes efeitos não foram confirmados em estudos clínicos, nomeadamente em feridas pós-cirúrgicas.⁶ Por este motivo, recomenda-se a continuação deste fármaco no pós-operatório.

Corticosteroides/Glucocorticóides

Os glucocorticóides impedem a formação de substâncias químicas inflamatórias, como as citocinas, as moléculas de adesão celular e os fatores do complemento.³ Ao inibir a formação de interleucina-2, os glucocorticóides também impedem a proliferação e a ativação das células T.²² Também prejudicam os monócitos e as células B.^{3,22} Os glucocorticóides foram o primeiro fármaco anti-rejeição criado, mas, com o passar do tempo, tem havido um movimento para gradualmente os eliminar devido aos seus graves efeitos secundários.^{3,22} É consensual que os glucocorticóides são altamente prejudiciais para a cicatrização de feridas, uma vez que interferem com muitas fases-chave da cicatrização de feridas, tais como a deposição e a síntese de colagénio, angiogénese, proliferação de fibroblastos, fatores de crescimento e a fagocitose, entre outros.^{2,3,44,45}

Considerações práticas para os prestadores de cuidados de saúde

As pessoas com sistemas imunitários comprometidos (devido a medicamentos, comorbilidades ou extremos etários) requerem considerações adicionais para o tratamento de feridas crónicas. Especificamente em relação aos medicamentos imunossupressores, os prestadores de cuidados de saúde devem elaborar um historial cuidadoso não só dos medicamentos e da dosagem (incluindo alterações na dosagem), mas também das doenças subjacentes que requerem estes medicamentos (por exemplo, doenças autoimunes, transplante de órgãos). Uma vez que muitos medicamentos imunossupressores podem prejudicar a cicatrização de feridas, é fundamental que numa fase inicial os prestadores de cuidados de saúde avaliem o potencial de cicatrização para definir e gerir as expectativas dos pacientes. Dada a complexidade acrescida destes indivíduos, o encaminhamento precoce para especialistas médicos ou cirúrgicos para auxiliar no tratamento de feridas e uma abordagem baseada em equipas será essencial. Nalguns casos em que as feridas não estão a cicatrizar, pode ser necessário definir objetivos alternativos para o tratamento da ferida (por exemplo, manutenção ou não cicatrização) se as doses de imunossupressores não puderem ser reduzidas (partindo do princípio de que estão a contribuir para uma cicatrização deficiente), o que deverá ser feito em consulta com os seus prestadores de cuidados primários ou especializados. À medida que os indivíduos e as populações com comorbilidades vivem durante mais tempo, cuidar de pessoas com feridas crónicas que tomam medicamentos imunossupressores tornar-se-á cada vez mais comum e deverá ser reconhecido precocemente pelos clínicos responsáveis pelo tratamento de feridas.

DISCUSSÃO

Devido aos avanços contínuos da medicina, aumentou a necessidade de imunossupressão no contexto de transplantes, doenças autoimunes e malignidades. Na nossa revisão, salientámos a pobreza de estudos sólidos neste campo e destacámos os efeitos mistos de várias imunossupressões na cicatrização de feridas. Existem evidências da elevada qualidade na cicatrização de feridas relativamente aos efeitos deletérios da terapêutica com glucocorticóides, bem como da terapêutica com mTOR, em particular o sirolimus. Além disso, quando 4 estudos compararam o sirolimus com o MMF ou com o tacrolimus sistémico, todos os estudos demonstraram que o sirolimus estava associado a um aumento da incidência de complicações da ferida.^{35,36,46,47}

A literatura sobre agentes como os CNIs sistémicos é mista, com alguns a sugerir efeitos adversos nas feridas e outros a sugerir benefícios, sendo necessário um estudo adicional que possa incidir diretamente sobre esta questão. Os CNIs tópicos mais recentes demonstraram ter pouco impacto na cicatrização retardada de feridas e, em alguns casos, benefícios, mas é necessária uma investigação adicional para a sua utilização direta em feridas crónicas. É tranquilizador o facto de os agentes antiproliferativos, os antimetabolitos e os antibióticos monoclonais mais recentes não terem mostrado sinais de diminuição da cicatrização. No entanto, dada a pobreza das evidências sobre a cicatrização de feridas na terapia com mAB são necessários estudos adicionais. Em geral, a nossa análise concluiu que as evidências nesta área se encontram desatualizadas, com conclusões variáveis sobre os efeitos do imunossupressor na cicatrização de feridas. Além disso, encontrámos poucas evidências que utilizassem seres humanos. Em geral, quando após os transplantes são prescritos imunossupressores para prevenir a rejeição, os pacientes tomam mais do que um medicamento para prevenir eficazmente a rejeição. Por conseguinte, existem desafios na realização de estudos em seres humanos que consigam avaliar os efeitos de medicamentos individuais isoladamente.

Como não realizámos uma revisão sistemática, alguns artigos podem ter sido excluídos. Antes de realizar a pesquisa identificámos algumas revisões-chave e garantimos que estavam presentes na pesquisa como uma forma de validação. Além disso, dada a escassez de literatura nesta área, particularmente no que diz respeito ao campo do tratamento de feridas, uma revisão narrativa acrescenta valor, para educar e aumentar a sensibilização, quando se trabalha com indivíduos que tomam estes medicamentos.

Com a crescente necessidade de imunossupressão, é fundamental um estudo adicional neste domínio. As direções futuras incluem a realização de mais estudos em animais com novas classes de imunossupressores para poder identificar potenciais vias para o atraso na cicatrização de feridas e potenciais formas de atenuar esses efeitos. Além disso, são necessários mais estudos de alta qualidade para avaliar imunoterapias individuais e combinadas, para compreender melhor os riscos e a forma como os diferentes imunossupressores podem afetar a cicatrização de feridas. A fim de explorar os imunossupressores como um potencial tratamento para feridas crónicas ou complexas, é importante que os estudos futuros sejam conduzidos em maior escala e controlem os fatores clínicos de confusão, por exemplo, através de ensaios de controlo aleatórios.

CONCLUSÕES

Em conclusão, na cicatrização de feridas os imunossupressores variam entre o possivelmente benéfico e o floridamente deletério. Embora neste campo existam poucas evidências conclusivas, vale a pena explorar os efeitos dos imunossupressores na cicatrização de feridas, de forma a adaptar melhor a imunossupressão aos pacientes em risco ou com feridas crónicas que não cicatrizam. Os nossos resultados sugerem que nem todos os imunossupressores são prejudiciais e que alguns podem apresentar benefícios no tratamento de feridas quando as terapias convencionais falham, abrindo a possibilidade de uma nova opção de tratamento para feridas.

Agradecimentos

Programa de verão para Jovens Investigadores do Ensino Secundário da Universidade de Alberta.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existirem conflitos de interesse.

FINANCIAMENTO

Os autores não receberam financiamento para este estudo.

REFERÊNCIAS

1. Fireman M, DiMartini AF, Armstrong SC, Cozza KL. Immunosuppressants. *Psychosomatics*. 2004;45(4). doi:10.1176/appi.psy.45.4.354
2. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1). doi:10.1016/j.critrevonc.2005.03.012
3. Weltz A, Scalea J, Popescu M, Xu J, Bromberg JS. Mechanisms of Immunosuppressive Drugs. In: *Kidney Transplantation*. Springer New York; 2014. doi:10.1007/978-1-4939-0342-9_12
4. Subramanian S, Trence DL. Immunosuppressive Agents: Effects on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(4). doi:10.1016/j.ecl.2007.07.003
5. Mika A, Stepnowski P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review. *J Pharm Biomed Anal*. 2016;127. doi:10.1016/j.jpba.2016.01.059
6. Pountos I, Giannoudis P V. Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(5):535-545. doi:10.1080/14740338.2017.1310839
7. Willems MCM, van der Vliet JA, Lomme RMLM, Hendriks T. Tacrolimus Does Not Affect Early Wound Healing in a Rodent Model of Bowel Anastomoses and Abdominal Wall Closure. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0076348
8. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin Inhibitors: 40 Years Later, Can't Live Without *The Journal of Immunology*. 2013;191(12). doi:10.4049/jimmunol.1390055
9. Safarani OA, Patel J. *Calcineurin Inhibitors*. StatPearls Publishing; 2021.
10. Willems MCM, van der Vliet JA, Lomme RMLM, Hendriks T. Tacrolimus Does Not Affect Early Wound Healing in a Rodent Model of Bowel Anastomoses and Abdominal Wall Closure. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0076348
11. Schäffer MR, Fuchs N, Proksch B, Bongartz M, Beiter T, Becker HD. TACROLIMUS IMPAIRS WOUND HEALING. *Transplantation*. 1998;65(6). doi:10.1097/00007890-199803270-00008
12. The Effect of Tacrolimus on Lower Extremity Ulcers: A Case Study and Review of the Literature. *Wound Manag Prev*. 2008;54(4).
13. Nemlander A, Ahonen J, Wiktorowicz K, et al. Effect of Cyclosporine on Wound Healing An Analysis With Viscous Cellulose Sponges. *Transplantation*. 1983;36(1):1-5.
14. Petri J, Schurk S, Gebauer S, Hausteiner U. Cyclosporine A delays wound healing and apoptosis and suppresses activin beta-A expression in rats. *European Journal of Dermatology*. 1998;8(2):104-113.
15. Goldberg M, Lima O, Morgan E, et al. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;85(6). doi:10.1016/S0022-5223(19)37469-0
16. Sussman G. The use of topical calcineurin inhibitors in chronic wound management. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*. 2000;26(3):140-145.
17. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590-598.
18. Lyon C, Stapleton M, Smith A, Mendelsohn S, Beck M, Griffiths C. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *Journal of Dermatological Treatment*. 2001;12(1). doi:10.1080/095466301750163518
19. Ginocchio L, Draghi L, Darvishian F, Ross FL. Refractory Ulcerated Necrobiosis Lipoidica: Closure of a Difficult Wound with Topical Tacrolimus. *Adv Skin Wound Care*. 2017;30(10). doi:10.1097/01.ASW.0000521867.98577.a5
20. Mackelfresh J, Soon S, Arbiser JL. Combination Therapy of Doxycycline and Topical Tacrolimus for Venous Ulcers. *JAMA Dermatol*. 2005;141(11). doi:10.1001/archderm.141.11.1476
21. Namkoong S, Chung J, Yoo J, et al. Topical tacrolimus does not negatively impact acute skin wound healing. *Exp Dermatol*. 2013;22(5). doi:10.1111/exd.12131
22. Khan MM. *Immunopharmacology*. Springer US; 2008. doi:10.1007/978-0-387-77976-8
23. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and Healing Complications after Elective Orthopaedic Foot and Ankle Surgery during Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibition Therapy. *Foot Ankle Int*. 2004;25(5). doi:10.1177/107110070402500510
24. Streit M, Belezny Z, Braathen LR. Topical application of the tumour necrosis factor-alpha antibody infliximab improves healing of chronic wounds. *Int Wound J*. 2006;3(3). doi:10.1111/j.1742-481X.2006.00233.x
25. Hewitt D, Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australasian Journal of Dermatology*. 2007;48(2). doi:10.1111/j.1440-0960.2007.00344.x
26. Fox JD, Baquerizo-Nole KL, Keegan BR, et al. Adalimumab treatment leads to reduction of tissue tumor necrosis factor-alpha correlated with venous leg ulcer improvement: a pilot study. *Int Wound J*. 2016;13(5). doi:10.1111/iwj.12497
27. Lopes JV, Freitas LAM de, Marques RD, Bocca AL, Sousa JB de, Oliveira PG de. Analysis of the tensile strength on the healing of the abdominal wall of rats treated with infliximab. *Acta Cir Bras*. 2008;23(5). doi:10.1590/S0102-86502008000500009
28. Larrañaga MD, Lewis S, Richard J, Robert A, eds. *Polyclonal Antibodies*. In: *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 16th ed. Wiley; 2016.
29. Johnson M. *Monoclonal Antibodies*. In: Longe JL, ed. *Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health*. 4th ed. Credo Reference; 2018.
30. Ueno P, Felipe C, Ferreira A, et al. Wound Healing Complications in Kidney Transplant Recipients Receiving Everolimus. *Transplantation*. 2017;101(4). doi:10.1097/TP.0000000000001392
31. Patel S, Pankewycz O, Kohli R, et al. Obesity in Renal Transplantation: The Role of Induction Therapy on Long-Term Outcomes. *Transplant Proc*. 2011;43(2). doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.040
32. Kordestani SS. *Atlas of Wound Healing*. (Abyaneh S, Fayyazbakhsh, eds.) Elsevier; 2019.
33. Azzola A, Havryk A, Chhajed P, et al. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation*. 2004;77(2). doi:10.1097/01.TP.0000101822.50960.AB
34. P. B. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care*. 2013;22(8). doi:10.12968/jowc.2013.22.8.407
35. Dean PG, Lund WJ, Larson TS, et al. Wound-Healing Complications After Kidney Transplantation: A Prospective, Randomized Comparison Of Sirolimus And Tacrolimus. *Transplantation*. 2004;77(10). doi:10.1097/01.TP.0000123082.31092.53
36. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete Avoidance of Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation: A Randomized Trial Comparing Sirolimus and Tacrolimus. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(3). doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01177.x

37. Schäffer M, Schier R, Napirei M, Michalski S, Traska T, Viebahn R. Sirolimus impairs wound healing. *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392(3). doi:10.1007/s00423-007-0174-5
38. Nashan B, Citterio F. Wound Healing Complications and the Use of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2012;94(6). doi:10.1097/TP.0b013e3182551021
39. Citterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: Insights from the 24 month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf.* Published online 2020:1339-1348. doi:10.1080/14740338.2020.1792441
40. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1). doi:10.2165/00003088-200746010-00002
41. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Published online October 17, 2007. doi:10.1002/14651858.CD003982.pub2
42. Flechner SM, Feng J, Mastroianni B, et al. The Effect of 2-Gram Versus 1-Gram Concentration Controlled Mycophenolate Mofetil on Renal Transplant Outcomes Using Sirolimus-Based Calcineurin Inhibitor Drug-Free Immunosuppression. *Transplantation.* 2005;79(8). doi:10.1097/01.TP.0000155430.52845.51
43. Ginestal R, Pérez-Köhler B, Pérez-López P, et al. Comparing the influence of two immunosuppressants (fingolimod, azathioprine) on wound healing in a rat model of primary and secondary intention wound closure. *Wound Repair and Regeneration.* 2019;27(1). doi:10.1111/wrr.12685
44. Wicke C. Effects of Steroids and Retinoids on Wound Healing. *Archives of Surgery.* 2000;135(11). doi:10.1001/archsurg.135.11.1265
45. Anstead G. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 1998;11(6):277-285.
46. Valente JF, Hricik D, Weigel K, et al. Comparison of Sirolimus vs. Mycophenolate Mofetil on Surgical Complications and Wound Healing in Adult Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2003;3(9). doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00185.x
47. Kuppahally S, Al-Khalidi A, Weisshaar D, et al. Wound Healing Complications with De Novo Sirolimus Versus Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Cardiac Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(5p1). doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01282.x
48. Ormerod AD, Thomas KS, Craig FE, et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum: results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;350(jun 12 3). doi:10.1136/bmj.h2958
49. Flechner SM, Zhou L, Derweesh I, et al. The impact of sirolimus, mycophenolate mofetil, cyclosporine, azathioprine, and steroids on wound healing in 513 kidney-transplant recipients. *Transplantation.* 2003;76(12). doi:10.1097/01.TP.0000093502.26208.42
50. Citterio F, Henry M, Kim DY, et al. Wound healing adverse events in kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced calcineurin inhibitor exposure or current standard-of-care: insights from the 24-month TRANSFORM study. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(10). doi:10.1080/14740338.2020.1792441
51. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthopaedic Nursing.* 2019;38(5):336-339. doi:10.1097/NOR.0000000000000595
52. Ponticelli C. Cyclosporine: From Renal Transplantation to Autoimmune Diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051(1):551-558. doi:10.1196/annals.1361.099
53. Akar Y, Yucel G, Durukan AH, Yucel I, Arici G. Laboratory Science. Systemic toxicity of tacrolimus given by various routes and the response to dose reduction. *Clin Exp Ophthalmol.* 2005;33(1):53-59. doi:10.1111/j.1442-9071.2005.00942.x
54. Kurian K, Addisu A. Sirolimus: A Novel Immunosuppressive Drug in Heart Transplantation. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2009;4(3):187-191. doi:10.2174/157489009789152294
55. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc.* 2003;35(3):S7-S14. doi:10.1016/S0041-1345(03)00211-2
56. van Gelder T, Fischer L, Shihab F, Shipkova M. Optimizing everolimus exposure when combined with calcineurin inhibitors in solid organ transplantation. *Transplant Rev.* 2017;31(3):151-157. doi:10.1016/j.trre.2017.02.007
57. Falkowski S, Woillard JB. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus in Oncology: Evidences and Perspectives. *Ther Drug Monit.* 2019;41(5):568-574. doi:10.1097/FTD.0000000000000628
58. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury;* 2020.
59. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury;* 2017. Accessed February 10, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.lib.ucalgary.ca/books/NBK548018/>
60. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury;* 2017. Accessed February 10, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.lib.ucalgary.ca/books/NBK548587/>
61. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 2015;9(9):806-815. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv096
62. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117(2):244-279. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.10.001
63. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2020;95(6):731-736. doi:10.1016/j.abd.2020.05.003