

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

SUMÁRIO

Objetivo Analisar a 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 do estudo Inicialmente os investigadores analisaram os títulos dos artigos utilizando palavras-chave como "medicação imunossupressora", "cicatrização de feridas" e "imunossupressão". Se o título e/ou sumário contivessem estas palavras-chave e abordassem a cicatrização de feridas relacionada com medicamentos imunossupressores e ainda tivessem sido publicados após 2000, estes eram incluídos na revisão. Foram incluídos estudos em animais quando não existiam dados humanos disponíveis para um imunossupressor (classe).

Extração de dados Os 61 artigos incluídos foram submetidos a uma revisão e resumo do texto integral.

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

Conclusões Os corticosteróides e os inibidores da rapamicina de alvo mecanicista demonstram, de forma mais consistente, efeitos nocivos na cicatrização de feridas. Relativamente a outras classes de imunossupressores, as evidências são limitadas, encontrando-se descritos efeitos variáveis na cicatrização de feridas. São necessários estudos de maior dimensão e de alta qualidade para se compreender melhor os efeitos dos imunossupressores, incluindo aqueles com novos mecanismos de ação, para identificar os que têm maior impacto na cicatrização de feridas.

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

Como referência Appoo A, Christensen BL, Somayaji R. Examining the association of immunosuppressants and wound healing: a narrative review. *WCET® Journal* 2024;44(3):12-19.

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.44.3.12-19>

INTRODUÇÃO

Os imunossupressores são medicamentos com uma variedade de indicações, incluindo transplantes de órgãos sólidos e hematopoiéticos, bem como para doenças autoimunes. Funcionam suprimindo a atividade de vários dos componentes do sistema imunitário adaptativo, dessa forma diminuindo a cascata de reação inflamatória ao tecido normal do hospedeiro ou modulando a resposta de rejeição natural a materiais

transplantados.¹ As principais classes de imunossupressores são os corticosteróides/glucocorticóides,^{2,3} os inibidores da calcineurina (CNIs),^{2,4,5} os inibidores de alvo mecanicista da rapamicina (mTOR),^{2,4} os anticorpos policlonais (pAbs),^{2,4} os anticorpos monoclonais (mAbs),^{2,4} e os agentes antiproliferantes.² Para efeitos desta revisão, as feridas são definidas como uma abertura na pele resultante de uma cirurgia, traumatismo ou de uma 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 sua suscetibilidade a infeções.⁷ Com um número crescente de pacientes a tomar medicamentos imunossupressores, particularmente pacientes pós-cirúrgicos 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 clínicos um entendimento da forma como as diferentes classes de imunossupressores afetam a cicatrização de feridas.

Aria Appoo

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

Brandon L Christensen*

MD

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

Ranjani Somayaji

BScPT MD MPH

Professor Assistente, Departamentos de Medicina, Microbiologia
Imunologia e Doenças Infecciosas e Ciências da Saúde Comunitária

*Autor correspondente

MÉTODOS

Os autores efetuaram uma pesquisa bibliográfica utilizando os nomes genéricos de vários imunossuppressores comuns (glucocorticóides/corticosteróides, inibidores de mTOR, metotrexato, mAbs, pAbs, CNIs, micofenolato, azatioprina), assim como os termos "cicatrização de feridas" e "imunossupressão". A principal base de dados pesquisada foi a PubMed, 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 formatada da seguinte forma: "nome do imunossupressor [Termos MeSH] E "cicatrização de feridas [Termos MeSH]" Se o nome do imunossupressor não estivesse disponível como um termo MeSH, então o termo foi pesquisado sem qualquer restrição. A pesquisa foi limitada a artigos em inglês publicados entre 2000 e 2021.

Os investigadores analisaram os títulos e os resumos dos artigos para verificar a sua relevância. Os artigos foram considerados relevantes se comparassem vários imunossuppressores, discutissem os seus efeitos na cicatrização de feridas e medissem a cicatrização de feridas ou se relatassem efeitos deletérios nas feridas. Se os termos de pesquisa não identificassem quaisquer estudos com participantes humanos, então os autores incluíram estudos que utilizaram animais para avaliar os efeitos imunossuppressores de uma determinada classe de fármacos na cicatrização de feridas. Quando não existiam dados disponíveis a partir de 2000, foi realizada uma pesquisa histórica para as medicações imunossupressoras relevantes.

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

RESULTADOS

Os autores examinaram 200 títulos e resumos de artigos e destes, 61 artigos foram incluídos na revisão. A Tabela 1 destaca os resultados de estudos clínicos e de estudos de animais selecionados. Na Tabela 2 encontram-se descritas as indicações específicas para vários imunossuppressores, incluindo os seus possíveis impactos nas feridas.

Inibidores da calcineurina

Os inibidores da calcineurina (CNI) são utilizados como imunossuppressores para uma variedade de doenças autoimunes, transplantes de órgãos, doenças dermatológicas e para feridas crónicas.³² Existem três tipos principais de CNIs: ciclosporina (sistémica), tacrolimus (sistémica e tópica), pimecrolimus (tópica).³³ 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.³² Por conseguinte, os CNIs desativam um dos principais mecanismos da resposta imunitária adaptativa do organismo.

Sistémico. Faltam estudos que incidam diretamente sobre os efeitos dos CNIs na cicatrização de feridas em seres humanos; no entanto, em animais foram realizados muitos estudos científicos básicos. Dois destes estudos, realizados em ratos, compararam o efeito de várias doses de tacrolimus sistémico versus um controlo, testando a resistência à rutura das feridas criadas através de cirurgia.^{7, 34} Willems et al⁷ concluíram que o tacrolimus não afeta a cicatrização de feridas, enquanto Schäffer et al³⁴ concluíram que o tacrolimus é prejudicial à cicatrização de feridas. Num

relato de caso que utilizou tacrolimus sistémico como tratamento para úlceras numa pessoa com líquen plano e com pioderma gangrenoso, Miller³⁵ demonstrou o sucesso do tratamento com esta terapêutica.

Em relação ao efeito da ciclosporina na cicatrização de feridas não foram efetuados estudos recentes em seres humanos, sendo que dois estudos realizados em modelos de ratos produziram resultados contraditórios. Estes estudos em ratos centraram-se nos efeitos da ciclosporina em diferentes marcadores do corpo que significam uma cicatrização efetiva das feridas.^{36, 37} Nemlander et al³⁶ compararam a ciclosporina com a metilprednisolona e concluíram que a ciclosporina A não tinha qualquer efeito supressor em vários marcadores inflamatórios e bioquímicos, em comparação com a terapia com glucocorticóides. Em contraste, Petri et al³⁷ verificaram que a ciclosporina A tinha um efeito negativo noutros marcadores existentes nos fibroblastos de granulação, nomeadamente a activina A entre o procologénio 1, a integrina 1, a interleucina 6, o fator de crescimento transformador 1 e o fator de crescimento dos queratinócitos. Noutro estudo com animais, Goldberg et al³⁸ atribuíram a cães um de três grupos - sem imunossupressão, metilprednisolona mais azatioprina ou ciclosporina A - após um transplante pulmonar. Verificaram que a ciclosporina A não teve qualquer efeito significativo na cicatrização da ferida cirúrgica, medida pela força de rutura, em comparação com a imunossupressão com glucocorticóides e com azatioprina. Em geral, a literatura sobre os CNIs sistémicos e a cicatrização de feridas é limitada, com uma heterogeneidade de comparativos e com resultados mistos sobre a 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.^{20, 39, 40} Alguns estudos de caso demonstraram que o tacrolimus é eficaz na cicatrização de úlceras complexas das pernas, no contexto de insuficiência venosa ou de necrobiose lipoídica, quando as estratégias de tratamento regulares demonstraram ter sido ineficazes.^{41, 42} 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).⁴³

Anticorpos monoclonais

Há uma variedade de diferentes terapias com mAb com indicações para transplantes e para doenças auto-imunes, tais como a artrite reumatoide e a psoríase.²¹ Em geral, os mAbs funcionam ligando-se a diferentes recetores e antígenos para inibir o efeito das citocinas e de outras vias de sinalização que ativam o sistema imunitário.²¹ Num pequeno estudo de coorte prospetivo entre pacientes com artrite reumatoide submetidos a cirurgia ortopédica, Bibbo e Goldberg⁴⁴ verificaram que não havia um risco acrescido de infeções da ferida cirúrgica ou de complicações de cicatrização nos pacientes que tomavam infliximab, em comparação com a terapêutica convencional. Além disso, Streit et al⁴⁵ relataram um caso em que o infliximab tópico foi útil para a cicatrização de úlceras da perna que demonstravam ser resistentes ao tratamento padrão, sugerindo que a inibição do fator de necrose tumoral α é útil para a cicatrização de feridas. Da mesma forma, foi relatado um caso em que o pioderma gangrenoso foi tratado com infliximab, resultando numa melhoria da úlcera.⁴⁶ A inibição do fator de necrose tumoral α foi ainda associada à cicatrização de feridas em úlceras venosas da perna, através da utilização sistémica de adalimumab.⁴⁷ No entanto, um estudo que utilizou infliximab em

Tabela 1. Estudos que comparam os efeitos de diferentes imunossupressores na cicatrização de feridas

Autor/ano	Medicamentos Comparados	Objetivo do medicamento	Resultados Medidos	Conclusão
Ormerod et al, 2015 ⁸	1) Ciclosporina 4 -400 mg/kg/d 2) Prednisolona 0,75 -75 mg/kg/d	Tratamento do pioderma gangrenoso	Velocidade de cicatrização (cm ² /dia)	Nenhuma diferença mensurável entre os medicamentos
Dean et al, 2004 ⁹	1) Tacrolímus sistêmico 3 mg duas vezes por dia 2) 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 tacrolímus
Ueno et al, 2017 ¹⁰	1) Everolimus para manter a concentração no sangue total de 4-8 ng/ml e globulina anti-timócitos em dose única de 3 mg/kg 2) Everolimus para manter a concentração no sangue total de 4-8 ng/ml e Basiliximab 2 doses de 20 mg no dia 0, 4 3) Micofenolato de sódio 1,440 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 reduzida no micofenolato de sódio e no basiliximab e mais elevada no everolimus e no Basiliximab
Patel et al, 2011 ¹¹	1) Basiliximab, 2 doses de 20 mg 2) Globulina anti-timócitos (3-5 mg/kg)	Imunossupressor após transplante renal	Infeções da ferida	A incidência de infeções da ferida foi aproximadamente igual entre os dois grupos
Larson et al, 2006 ¹²	1) Tacrolímus sistêmico 3 mg duas vezes por dia e em seguida, os níveis selecionados 2) 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
Valente et al, 2003 ¹³	1) MMF 1.000 mg a cada 12 h 2) Sirolimus 15 mg no pós-operatório, depois 5mg/d com um objetivo 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%) em comparação com o MMF (2,4%)
Flechner et al, 2003 ¹⁴	1) Sirolimus 15 mg carga seguida de 5 mg/dia, MMF 1000 mg/dia, Prednisona (doses variadas) 2) Ciclosporina A 6-8 mg/kg/dia, MMF 1,000 mg/dia, Prednisona (doses variadas)	Imunossupressor após transplante renal	Após a remoção de todas as suturas/agrafos, uma ferida foi considerada cicatrizada se o local da cirurgia primária estivesse intacto, sem drenagem	As diferenças na cicatrização de feridas não foram estatisticamente significativas
Citterio et al, 2020 ¹⁵	1) Dose de everolimus para alcançar uma concentração mínima de 3-8 ng/mL e reduzir a exposição ao CNI 2) MPA 1440 mg/d e exposição padrão a CNI	Imunossupressor após transplante renal	Eventos adversos: 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 similar
Kuppahally et al, 2006 ¹⁶	1) MMF 500-1.000 mg/d 2) 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 com o sirolimus do que com o MMF

Abreviatura: CNI, inibidor da calcineurina; MMF, micofenolato de mofetil; MPA, ácido micofenólico.

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

Classe de medicamento	Medicamento	Indicações	Efeito sobre as feridas
Corticosteróides ^a	Múltiplos, incluindo hidrocortisona e prednisona	Múltiplas utilizações, incluindo transplantes, doenças endócrinas e doenças autoimunes ¹⁷	Prejudicial para a cicatrização de feridas
Inibidores da calcineurina	Ciclosporina	Transplante renal ¹⁸ Doenças auto-imunes ¹⁸	Desconhecido; diferentes estudos demonstram resultados variados
	Tacrolímus sistêmico	Transplante de coração, rim, fígado; ¹⁹ doenças autoimunes; ¹⁹ doença dermatológica; ¹⁹ doença inflamatória intestinal ¹⁹	Desconhecido; diferentes estudos demonstram resultados variados
	Tacrolímus tópico	Dermatite atópica ²⁰ doenças oculares ¹⁹	Evidências de baixa qualidade demonstram que o tacrolímus tópico é possivelmente benéfico para a cicatrização de feridas
	Pimecrolimus	Dermatite atópica ²⁰	Não foram encontradas evidências
Inibidores de mTOR	Sirolimus ²¹	Transplante de coração ²² e renal ²³	Prejudicial para a cicatrização de feridas
	Everolimus ²¹	Transplante de rim, coração e fígado ²⁴ Tratamento do cancro ²⁵	Prejudicial para a cicatrização de feridas
Anticorpos monoclonais	Muromonab-CD3 ²¹	Transplante de fígado, coração e rim ²⁶	Não foram encontradas evidências
	Daclizumab (Zenapax) ²¹	Transplante de fígado, coração, rim e pulmão; ⁶ esclerose múltipla ²⁶	Não foram encontradas evidências
	Basiliximab (Simulect) ²¹	Transplante de fígado, coração, rim e pulmão; ⁶ doenças autoimunes ²⁶	Não foram encontradas evidências
	Infliximab (Remicade) ²¹	Doença inflamatória intestinal ²⁷	Desconhecido, diferentes estudos demonstram resultados variados
	Adalimumab (Humira) ²¹	Doenças autoimunes como a artrite, a doença de Crohn e a psoríase ²⁸	Não há evidências suficientes para concluir
Anticorpos policlonais	Globulina antitimócito ²¹	Transplante renal ²¹	Não há evidências suficientes para concluir
	Rho (D) Imunoglobulina ²¹	Doença Rh ²¹	Não foram encontradas evidências
Agentes antiproliferantes	MMF ²	Transplantes de coração, rim e pulmão ^{3,29}	Não há evidências suficientes para concluir
	MPS ²	Transplantes renais ²⁹	Não há evidências suficientes para concluir
	Azatioprina ²	Transplante renal; ²¹ doenças autoimunes como a doença de Crohn, a artrite reumatoide, a esclerose múltipla; ^{21,30} doenças de pele ³¹	Não foram encontradas evidências

Abreviatura: MMF, micofenolato de mofetil; MPS, micofenolato de sódio; mTOR, alvo mecanístico da rapamicina.

^aPara os corticosteróides, os resultados da pesquisa incluíram artigos de 1980 a 2021

feridas abdominais de ratos concluiu que a resistência à tração era significativamente inferior nas feridas dos ratos que tinham recebido infliximab, em comparação com o controlo.⁴⁸ De modo geral, a literatura é limitada, mas sugere que os resultados clínicos podem ser favoráveis em termos de cicatrização de feridas.

Anticorpos policlonais

Os anticorpos policlonais (pAbs) são muito semelhantes aos mAbs em termos de função, com um mecanismo de ação ligeiramente diferente.^{49, 50} Ao contrário dos mAbs, um grupo de pAbs é criado a partir de muitas linhas diferentes de células B e dentro do grupo, sendo que diferentes pAbs ligam-se a diferentes epítomos de um antigénio. Em contraste, os mAbs têm origem em uma única linha de células B e podem ligar-se apenas a um antigénio.^{49, 50}

Existem dois pAbs principais: A globulina anti-timócitos e a globulina imunitária Rho (ρ).²¹ A globulina anti-timócito, também conhecida como globulina anti-timócitos humanos, é utilizada mais frequentemente como imunossupressor após o transplante renal e atua ligando-se a uma variedade de linfócitos, dessa forma reduzindo o número de células T no organismo.²¹ A globulina imunitária Rho é utilizada em gestações em que a mãe é Rh- e o feto é Rh+ e essencialmente impede a formação na mãe de anticorpos anti-Rh+.²¹

Foram encontrados poucos estudos sobre os efeitos dos pAbs na cicatrização de feridas. Dois estudos descreveram os efeitos da globulina anti-timócitos e do Basiliximab. Ueno et al¹⁰ investigaram a utilização destes fármacos em combinação com

everolimus, em pacientes com transplante renal. Relataram taxas mais elevadas de efeitos adversos na cicatrização de feridas com basiliximab.¹⁰ Patel et al¹¹ demonstraram que a incidência de infecções da ferida era igual em pacientes a tomar basiliximab versus globulina anti-timócitos após transplante renal. Os glóbulos brancos desempenham um papel fundamental na cicatrização de feridas, segregando as citocinas necessárias e prevenindo a infecção⁵¹; assim, é razoável colocar a hipótese de que a globulina anti-timócitos possa afetar a cicatrização de feridas porque reduz o número de glóbulos brancos e os seus mecanismos reguladores.

Inibidores de mTOR

Os inibidores da rapamicina de alvo mecanístico interagem com proteínas em cadeias de transmissão complexas para dessa forma impedir que as células passem para a fase S do ciclo celular, suprimindo assim a proliferação.^{3, 21} Embora o mTOR vise predominantemente as células T, também pode afetar as células B.³ Curiosamente, o mTOR pode aumentar a produção de certas citocinas inflamatórias, como a interleucina 6 e diminuir a produção de interleucina 10, uma citocina anti-inflamatória.³ Existem dois inibidores principais de mTOR: o sirolimus e o everolimus.^{3, 21} Em geral, os inibidores de mTOR têm uma variedade de aplicações, incluindo a terapia do cancro e após transplantes.^{3, 21} O everolimus inibe a proliferação de fibroblastos em modelos *in vitro*,⁵² o que sugere que poderá ter consequências negativas na cicatrização de feridas, uma vez que os fibroblastos são essenciais para a criação de uma matriz extracelular e para a construção de suportes para outras células.⁵³ Num estudo que comparou o sirolimus e o tacrolimus sistêmico, o sirolimus teve uma taxa de complicações da ferida de 47%, enquanto a taxa com o tacrolimus foi de apenas 8%.⁹ Estes resultados são consistentes com outro estudo de Larson et al¹², o qual demonstrou complicações da ferida mais frequentes com o sirolimus, quando comparado com o tacrolimus. Estes autores descobriram que os pacientes com obesidade e que estavam a tomar sirolimus apresentavam taxas muito elevadas de complicações de feridas; como resultado, os autores excluíram do estudo todos os pacientes com obesidade.¹² Em linha com descobertas anteriores, um estudo realizado em ratos demonstrou que o aumento das doses de sirolimus diminuía a resistência à rutura.⁵⁴ Os autores colocaram a hipótese de este efeito poder ser causado por níveis mais baixos de fator de crescimento endotelial vascular e de óxido nítrico em ratos que receberam doses mais elevadas de sirolimus.⁵⁴ Num artigo de revisão, Nashan e Citterio⁵⁵ concluíram que os inibidores de mTOR são prejudiciais para a cicatrização de feridas em doses elevadas, mas em doses baixas parecem ter um efeito neutro. Dadas as preocupações iniciais com os inibidores de mTOR e a cicatrização de feridas, os regimes que utilizam estes agentes imunossupressores evoluíram para doses mais baixas dos inibidores de mTOR e para terapia combinada. No grande ensaio aleatório controlado TRANSFORM (Advancing renal TRANSplant eFFicacy and safety Outcomes with an eveRoliMus-based regimen), Citterio et al¹⁵ compararam o everolimus associado a CNI em dose reduzida com o ácido micofenólico combinado com CNI em dose padrão (tratamento padrão) em pacientes com transplantes renais. Descobriram que os eventos adversos relacionados com a ferida não diferiram entre os grupos (20,6% vs 17,3%; rácio de risco, 1,19; CI 95%, 0,99 a 1,43).¹⁵ Uma limitação deste estudo foi a medição rigorosa das concentrações de everolimus e as dificuldades em atingir as concentrações plasmáticas pretendidas, C₀ entre 3 e 8 ng/mL.¹⁵ Em geral, a literatura atual sugere que os inibidores de mTOR têm um efeito nocivo na cicatrização de feridas, especialmente em doses mais elevadas e que regimes de

dosagem melhorados podem permitir diminuir ou atenuar este risco.

Agentes antiproliferantes

Existem três agentes antiproliferantes regularmente utilizados: micofenolato de mofetil (MMF), micofenolato de sódio (MPS) e azatioprina.^{2, 29} Tanto o MMF como o MPS são inibidores da inosina monofosfato desidrogenase. Em termos do seu mecanismo de imunossupressão têm um efeito semelhante ao dos inibidores de mTOR. No organismo, o MMF e o MPS são convertidos em ácido micofenólico, o qual bloqueia uma parte de uma cadeia crucial na síntese de DNA, para diminuir a proliferação de células T e de células B.^{2, 5, 29} Pelo seu efeito imunossupressor o MMF é utilizado em transplantes de coração, de rins e de pulmões.^{3, 29} O MPS é utilizado em transplantes renais.²⁹ A azatioprina é utilizada como fármaco imunossupressor em transplantes renais e em doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide, a doença de Crohn e a esclerose múltipla.^{21, 30} No organismo, a azatioprina reage com o glutatião e é convertida em 6-mercaptopurina. São então gerados metabolitos adicionais, os quais acabam por bloquear a síntese de purinas e a estimulação das células T.^{3, 21}

Num estudo que comparou duas doses diferentes de MMF em recetores de transplante renal, Flechner et al⁵⁶ não encontraram qualquer diferença significativa na incidência de feridas que necessitassem de intervenção cirúrgica, de forma semelhante às feridas tratadas com cuidados locais. Ao analisar os títulos dos artigos para a presente revisão, os autores não encontraram quaisquer estudos relativos ao efeito exclusivo da azatioprina relativamente à cicatrização de feridas externas em seres humanos. No entanto, Ginestal et al⁵⁷ num estudo com ratos compararam os efeitos da azatioprina com os de um placebo. Descobriram que as feridas dos ratos que tomavam azatioprina demoravam mais tempo a cicatrizar do que as dos que tomavam placebo, o que sugere que a azatioprina pode ter efeitos prejudiciais na cicatrização de feridas, mas não é claro até que ponto poderia afetar os seres humanos.⁵⁷

Antimetabolito

O metotrexato é um agente imunossupressor antagonista do folato frequentemente 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 que é utilizado na produção 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 esta razão, recomenda-se a continuação deste fármaco no pós-operatório.

Corticosteróides/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.²¹ Também afetam os monócitos e as células B.^{3, 21} Os glucocorticóides foram o primeiro fármaco anti-rejeição criado, mas, com o passar do tempo, tem existido uma tendência para gradualmente os eliminar devido aos seus graves efeitos secundários.^{3, 21} É consensual que os glucocorticóides são

altamente prejudiciais para a cicatrização de feridas, uma vez que, entre outros, interferem com muitas fases-chave da cicatrização de feridas, tais como a deposição e a síntese de colágeno, angiogênese, proliferação de fibroblastos, fatores de crescimento e a fagocitose.^{2,3,58,59}

Considerações práticas para os prestadores de cuidados de saúde

As pessoas com sistemas imunitários comprometidos (devido a medicamentos, comorbidades ou extremos etários) requerem considerações adicionais para a gestão de feridas crônicas. Especificamente em relação às medicações imunossupressoras, os prestadores de cuidados de saúde devem elaborar um historial cuidadoso não só dos medicamentos e da dosagem (incluindo alterações na mesma), mas também das doenças subjacentes que possam requerer estes medicamentos (por exemplo, doenças autoimunes, transplante de órgãos). Uma vez que muitas medicações imunossupressoras podem prejudicar a cicatrização de feridas, é fundamental que numa fase inicial os prestadores de cuidados de saúde avaliem o potencial de cicatrização, para poderem definir e gerir as expectativas dos pacientes. Dada a complexidade acrescida destes indivíduos, será essencial uma abordagem baseada em equipas e um encaminhamento precoce para especialistas médicos ou cirúrgicos para auxiliar nos cuidados de feridas. 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 qual deverá ser realizado em consulta com os seus prestadores de cuidados primários ou especializados. À medida que os indivíduos e as populações com comorbidades vivem durante mais tempo, cuidar de pessoas com feridas crônicas que também tomam medicações imunossupressoras tornar-se-á cada vez mais comum e deverá ser reconhecido de forma proactiva pelos clínicos responsáveis pelos cuidados de feridas.

DISCUSSÃO

Devido aos avanços contínuos da medicina, aumentou a necessidade de imunossupressão no contexto de transplantes, doença autoimune e de malignidades. Esta revisão realça a escassez de estudos sólidos neste domínio e 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 glucocorticoides, bem como da terapêutica com mTOR (em particular o sirolimus). Além disso, quando 4 estudos compararam o sirolimus com o MMF ou com o tacrolímus sistémico, todos os estudos demonstraram que o sirolimus estava associado a um aumento da incidência de complicações da ferida.^{9, 12, 13, 16}

A literatura sobre agentes como os CNIs sistémicos é mista, com alguns a sugerir efeitos adversos nas feridas e outros a sugerir benefícios; é necessária investigação adicional centrada nesta questão. Os mais recentes CNIs tópicos demonstraram ter pouco impacto na cicatrização retardada de feridas e, em alguns casos, podem beneficiar a cicatrização, mas é necessária uma investigação adicional para a sua utilização direta em feridas crônicas. Os estudos indicam que os agentes antiproliferantes, os antimetabolitos e os novos mABs não têm um impacto negativo na cicatrização de feridas. No entanto, dada a escassez das evidências sobre a cicatrização de feridas na terapia com mAB são necessários estudos adicionais.

De um modo geral, as provas neste domínio são limitadas e

permitem tirar conclusões variáveis sobre os efeitos dos imunossupressores na cicatrização de feridas. Em particular, poucos estudos incluíram participantes humanos. Em geral, quando após os transplantes são prescritos imunossupressores como prevenção da 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 possam permitir avaliar os efeitos de medicamentos específicos separadamente.

Como não se tratou de uma revisão sistemática, os autores poderão não ter identificado todos os artigos relevantes. No entanto, como forma de validação, os autores identificaram algumas revisões-chave antes de efetuarem a pesquisa bibliográfica e, em seguida, certificaram-se de que esses artigos estavam incluídos na pesquisa como esperado. Além disso, dada a escassez de literatura nesta área, particularmente no que diz respeito ao campo dos cuidados de feridas, uma revisão narrativa acrescenta valor, para educar e aumentar a sensibilização, quando se trabalha com indivíduos que tomam esta medicação.

Considerando a crescente necessidade de imunossupressão, é fundamental um estudo adicional neste domínio. A investigação futura deve investigar novas classes de imunossupressores em modelos animais para identificar potenciais causas 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 poderão afetar a cicatrização de feridas. A fim de explorar os imunossupressores como um potencial tratamento para feridas crônicas ou complexas, é importante que os estudos futuros sejam conduzidos em maior escala e que controlem os fatores clínicos de interferência, por exemplo, através de ensaios de controlo aleatórios.

CONCLUSÕES

Os imunossupressores variam de possivelmente benéficos a claramente deletérios em termos de cicatrização de feridas. Embora neste campo existam poucas evidências conclusivas, vale a pena explorar os efeitos dos imunossupressores na cicatrização de feridas, de forma a poder adaptar melhor a imunossupressão aos pacientes em risco ou com feridas crônicas que não cicatrizam. Alguns imunossupressores podem oferecer benefícios no tratamento de feridas quando as terapias convencionais falharam, abrindo a possibilidade de uma nova opção de tratamento de feridas.

AGRADECIMENTOS

Alberta Innovates High School Youth Research Summer (HYRS) Program, que concedeu uma bolsa de estudo à autora principal pelo seu trabalho neste e em outros projetos.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não existirem conflitos de interesse.

FINANCIAMENTO

Os autores não revelaram quaisquer relações financeiras relacionadas com este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Fireman M, DiMartini AF, Armstrong SC, Cozza KL. Immunosuppressants. *Psychosomatics* 2004;45(4):354-60.
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):23-46.
3. Weltz A, Scalea J, Popescu M, Xu J, Bromberg JS. Mechanisms of immunosuppressive drugs. In: *Kidney Transplantation*. New York: Springer; 2014:127-42.
4. Subramanian S, Trence DL. Immunosuppressive agents: effects on glucose and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36(4):891-905.
5. Mika A, Stepnowski P. Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: a review. *J Pharm Biomed Anal* 2016;127:207-31.
6. Pountos I, Giannoudis P V. Effect of methotrexate on bone and wound healing. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(5):535-45.
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):e76348.
8. 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:h2958.
9. 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):1555-61.
10. Ueno P, Felipe C, Ferreira A, et al. Wound healing complications in kidney transplant recipients receiving everolimus. *Transplantation* 2017;101(4):844-50.
11. 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):469-71.
12. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006;6(3):514-22.
13. Valente JF, Hricik D, Weigel K, et al. Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(9):1128-34.
14. 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):1729-34.
15. 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):1339-48.
16. 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. *Am J Transplant* 2006;6(5Pt1):986-92.
17. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs* 2019;38(5):336-9.
18. Ponticelli C. Cyclosporine: from renal transplantation to autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005;1051(1):551-8.
19. Akar Y, Yucel G, Durukan AH, Yucel I, Arici G. Systemic toxicity of tacrolimus given by various routes and the response to dose reduction. *Clin Exp Ophthalmol* 2005;33(1):53-9.
20. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2020;101(10):590-8.
21. Khan MM. *Immunopharmacology*. New York, NY: Springer US; 2008.
22. Kurian K, Addisu A. Sirolimus: a novel immunosuppressive drug in heart transplantation. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2009;4(3):187-91.
23. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003;35(3):S7-14.
24. 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):151-7.
25. Falkowski S, Woillard JB. Therapeutic drug monitoring of everolimus in oncology: evidences and perspectives. *Ther Drug Monit* 2019;41(5):568-74.
26. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. LiverTox*. 2012. February 5, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>. Last accessed January 25, 2024.
27. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J Crohns Colitis* 2015;9(9):806-15.
28. 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):244-79.
29. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(1):13-58.
30. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(4):CD003982.
31. 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):731-6.
32. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol* 2013;191(12):5785-91.
33. Safarani OA, Patel J. *Calcineurin Inhibitors*. StatPearls Publishing; 2021.
34. 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(6):813-8.
35. Miller S. The effect of tacrolimus on lower extremity ulcers: a case study and review of the literature. *Wound Manag Prev* 2008;54(4):36-42.
36. 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.
37. Petri J, Schurk S, Gebauer S, Hausteil U. Cyclosporine A delays wound healing and apoptosis and suppresses activin beta-A expression in rats. *Eur J Dermatol* 1998;8(2):104-13.
38. 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):821-6.
39. Sussman G. The use of topical calcineurin inhibitors in chronic wound management. *Wound Pract Res* 2000;26(3):140-5.
40. Lyon C, Stapleton M, Smith A, Mendelsohn S, Beck M, Griffiths C. Topical tacrolimus in the management of peristomal pyoderma gangrenosum. *J Dermatol Treat* 2001;12(1):13-7.
41. 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):469-72.
42. Mackelfresh J, Soon S, Arbiser JL. Combination therapy of doxycycline and topical tacrolimus for venous ulcers. *JAMA Dermatol* 2005;141(11):1476-7.
43. Namkoong S, Chung J, Yoo J, et al. Topical tacrolimus does not negatively impact acute skin wound healing. *Exp Dermatol* 2013;22(5):369-71.

44. 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):331-5.
45. Streit M, Belezney Z, Braathen LR. Topical application of the tumour necrosis factor-alpha antibody infliximab improves healing of chronic wounds. *Int Wound J* 2006;3(3):171-9.
46. Hewitt D, Tait C. Use of infliximab in pyoderma gangrenosum. *Australas J Dermatol* 2007;48(2):95-8.
47. 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):963-6.
48. De Lopes JV, Freitas LAM, Marques RD, Bocca AL, de Sousa JB, de Oliveira PG. Analysis of the tensile strength on the healing of the abdominal wall of rats treated with infliximab. *Acta Cir Bras* 2008;23(5):441-6.
49. Larrañaga MD, Lewis S, Richard J, Robert A, eds. Polyclonal antibodies. In: *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 16th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2016.
50. Johnson M. Monoclonal antibodies. In: Longe JL, ed. *Gale Encyclopedia of Nursing and Allied Health*. 4th ed. Credo Reference; 2018.
51. Kordestani SS. Wound healing process. In: *Atlas of Wound Healing*. Abyaneh MS, Fayyazbakhsh F, eds. Elsevier; 2019:11-22.
52. 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):275-80.
53. Bainbridge, P. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care*, 2013;22(8):407-412.
54. Schäffer M, Schier R, Napirei M, Michalski S, Traska T, Viebahn R. Sirolimus impairs wound healing. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392(3):207-303.
55. Nashan B, Citterio F. Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplantation. *Transplantation* 2012;94(6):547-61.
56. 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):926-34.
57. 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 Regen* 2019;27(1):59-68.
58. Wicke C. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg* 2000;135(11):1265-70.
59. Anstead G. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 1998;11(6):277-85.