

COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES REGIMES IMUNOSSUPRESSORES NA SOBREVIDA DE ALOENXERTOS CUTÂNEOS

Comparison of different immunosuppressive regimens on skin allograft survival

Diva Novy Barbosa Chaves, Andy Petroianu, Luiz Ronaldo Alberti

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da talidomida como droga isolada ou associada a doses subterapêuticas de ciclosporina na imunossupressão de aloenxertos de pele em coelhos, comparando seu efeito ao de doses terapêuticas de ciclosporina e ao do diclofenaco de sódio. **Métodos:** 42 coelhos foram distribuídos em seis grupos (n = 6): Grupo 1 – controle com auto-enxerto; Grupo 2 – controle com aloenxerto; Grupo 3 – aloenxerto sob efeito de talidomida (100 mg/kg/dia); Grupo 4 – aloenxerto sob efeito de diclofenaco de sódio (2 mg/kg/dia); Grupo 5 – aloenxerto sob efeito de ciclosporina (10 mg/kg/dia); Grupo 6 – aloenxerto sob efeito de ciclosporina (5 mg/kg/dia); Grupo 7 – aloenxerto sob efeito de ciclosporina (5 mg/kg/dia) associada a talidomida (100 mg/kg/dia). Foram retirados enxertos circulares de pele total do dorso de uma das orelhas do animal. Os medicamentos foram administrados através de cateter orogástrico a partir do dia anterior ao transplante. Os enxertos foram trocados entre coelhos de raças diferentes. **Resultados:** A ciclosporina a 10 mg/kg/dia prolongou a sobrevida dos enxertos de pele, sendo seu efeito comparável ao obtido com a ciclosporina em dose subterapêutica (5 mg/kg/dia) associada a talidomida a 100 mg/kg/dia. A talidomida isoladamente, mesmo em concentração de 100 mg/kg/dia e o diclofenaco tiveram efeito mínimo na sobrevida média dos aloenxertos cutâneos. **Conclusão:** A talidomida associada a doses subterapêuticas de ciclosporina foi tão efetiva quanto a ciclosporina em doses terapêuticas na preservação de aloenxertos cutâneos em coelhos

Descritores: Talidomida, Ciclosporina, Diclofenaco sódico, Enxerto de pele, Sobrevida, Aloenxerto cutâneo.

INTRODUÇÃO

Pacientes com queimaduras extensas apresentam sobrevida maior quando se realiza a cobertura da superfície corpórea no menor prazo possível.^{1,2} Entre as alternativas terapêuticas para solucionar essa situação, destaca-se a utilização de transplantes homogêneos de pele. O aloenxerto tem sido considerado a melhor alternativa de transplante cutâneo por suas qualidades biológicas e disponibilidade nos bancos de pele.³ O desenvolvimento vascular ocorre nos aloenxertos de forma semelhante à dos auto-enxertos; entretanto a resposta imunitária leva à rejeição desses transplantes em prazo geralmente inferior a vinte dias.⁴

Diversos estudos experimentais e clínicos em grandes queimados mostraram que drogas imunossupressoras são capazes de prolongar a sobrevida dos aloenxertos cutâneos até que ocorra a recuperação de áreas doadoras.^{4,5}

Estudos clínicos e experimentais comprovaram a eficácia da ciclosporina na sobrevida de aloenxertos cutâneos.⁶ Essa droga, entretanto, apresenta diversos efeitos colaterais, tais como: nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hiperplasia gengival, convulsões, hipertricose, osteoporose, infecções, oncogenicidade e outras complicações dose-dependentes, além de ser um medicamento de alto custo.⁷ Para reduzir a toxicidade

Instituição:

Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte – MG – Brasil

Correspondência:

Prof. Andy Petroianu
Av. Afonso Pena, no 1626, Apto 1901.
CEP 30130-005 - Belo Horizonte - MG
Tel/Fax: 55 31 3274-7744
e-mail: petroian@medicina.ufmg.br

Recebido em: 20.06.2006

Aceito em: 30.10.2006

da ciclosporina sem interferir na rejeição de aloenxertos têm sido tentadas doses subterapêuticas, associando essa droga a outros medicamentos, como corticóides e antiinflamatórios.⁸ Todavia, esses fármacos também apresentam efeitos colaterais. Outros agentes imunossupressores ou que possam ser associados aos já existentes para reduzir-lhes a toxicidade são continuamente pesquisados.⁸

Nessa linha de investigação em transplante de tecidos observou-se a partir de 1989 que a talidomida associada a doses subterapêuticas de ciclosporina é tão efetiva quanto a ciclosporina em doses terapêuticas no controle da rejeição e no aumento da sobrevivência de transplantes cardíacos heterotópicos em coelhos.⁹ Resultados semelhantes com essa associação foram obtidos (1988) em transplantes de medula óssea em ratos.¹⁰ Por ser seu mecanismo de ação diferente de muitos outros imunossupressores, a talidomida oferece possibilidade de tratamento combinado com outros agentes, sem a superposição de suas toxicidades. Em 1988 foi verificado que ratos receptores de alotransplantes de medula óssea e tratados com talidomida desenvolveram quimerismo, ou seja, não rejeitaram enxertos de pele dos animais doadores de medula, mas rejeitaram enxertos de pele de outros animais. Esse efeito foi atribuído ao desenvolvimento de células T supressoras específicas.¹⁰

As propriedades imunodepressoras da talidomida já foram documentadas em diversas condições auto-imunes e inflamatórias, dentre as quais no tratamento da reação de enxerto-contrahospedeiro em transplantes de medula óssea. Contudo, sua utilização em trabalhos experimentais com enxertos homogêneos de pele mostrou resultados controversos.¹¹ Por seu custo reduzido e baixa toxicidade, é possível que a talidomida seja uma opção para aumentar a eficácia imunodepressora em aloenxertos de pele, quando associada a doses menores de ciclosporina, reduzindo os efeitos adversos daquele medicamento.

Apesar de conhecer-se o efeito benéfico dos antiinflamatórios nos resultados de aloenxertos, o estudo desses medicamentos isoladamente em transplante de tecidos ainda é muito restrito.

Entre as drogas antiinflamatórias, o diclofenaco é conhecido por sua potência terapêutica, mesmo não havendo relatos a respeito de seu efeito como droga isolada em presença de aloenxertos cutâneos.¹²

O objetivo do presente trabalho foi verificar se a talidomida é capaz de evitar a rejeição de aloenxertos de pele em coelhos como droga isolada ou melhorar a eficácia de doses subterapêuticas de ciclosporina. Para compreender melhor sua ação imunodepressora ou antiinflamatória, comparou-se seu efeito ao de doses terapêuticas de ciclosporina e também ao papel antiinflamatório do diclofenaco de sódio.

MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado de acordo com recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais e do Código Brasileiro de Experimentação Animal (1988) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).¹³

Foram estudados 42 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) do sexo masculino de idades semelhantes (cerca de dois meses), sendo 21 da raça Califórnia e 21 da raça Nova Zelândia Branco. Os animais

foram mantidos em gaiolas individuais, onde receberam ração para coelhos e água à vontade. Eles permaneceram em adaptação e observação do estado de saúde por 20 dias.

No início do experimento, todos os coelhos estavam com quatro meses de idade, sexualmente maduros e com peso variando entre 1,6 e 2,4 kg.

Os coelhos foram aleatoriamente distribuídos em sete grupos, com metade dos animais pertencentes a cada uma das raças:

Grupo 1 (n = 6): controle com auto-enxerto.

Grupo 2 (n = 6): controle com aloenxerto.

Grupo 3 (n = 6): aloenxerto sob efeito de talidomida na dose de 100 mg/kg/dia.

Grupo 4 (n = 6): aloenxerto sob efeito de diclofenaco na dose de 2 mg/kg/dia.

Grupo 5 (n = 6): aloenxerto sob efeito de ciclosporina na dose de 10 mg/kg/dia.

Grupo 6 (n = 6): aloenxerto sob efeito de ciclosporina na dose de 5 mg/kg/dia.

Grupo 7 (n = 6): aloenxerto sob efeito de ciclosporina, na dose de 5 mg/kg/dia, associada a talidomida na dose de 100 mg/kg/dia.

Os aloenxertos foram trocados entre um coelho Califórnia e um coelho Nova Zelândia Branco, de forma que cada animal foi doador e ao mesmo tempo receptor de enxerto.

Os medicamentos foram administrados por cateter orogástrico no dia anterior à operação, imediatamente antes de iniciar o ato cirúrgico e em todos os dias pós-operatórios do período de acompanhamento, no mesmo horário.

A anestesia com cloridrato de quetamina a 5% foi induzida com injeção intramuscular na região glútea, na dose de 35 mg/kg associado ao cloridrato de xilazina a 2%, na dose de 6 mg/kg e maleato de acepromazina a 1%, na dose de 2mg/kg. Quando necessário, foi aplicada adicionalmente metade da dose inicial dos anestésicos.

Durante todo período anestésico, foram observadas as frequências cardíaca e a respiratória, além da movimentação voluntária dos coelhos, com vista a detectar possíveis complicações.

O procedimento cirúrgico, com técnica asséptica, foi realizado em dois coelhos de raças diferentes: procedeu-se incisão para a retirada de um enxerto circular de pele total com 2 cm de diâmetro no dorso de uma das orelhas; como de rotina nos enxertos de pele total, foi feito um desbaste da gordura hipodérmica no enxerto retirado. Em seguida, foi colocado em solução de cloreto de sódio a 0,9%, à temperatura ambiente; a área doadora foi recoberta com gaze umedecida em solução salina a 0,9%; retirou-se o enxerto auricular do outro coelho seguindo a mesma técnica; o enxerto retirado do segundo coelho foi fixado à área doadora do primeiro coelho e o enxerto retirado do primeiro coelho foi colocado na área doadora do segundo coelho, ambos com sutura contínua, utilizando fio de mononáilon 5-0. Não foram feitos curativos.

Após a operação, os animais foram observados em suas gaiolas até a recuperação da anestesia.

No pós-operatório, os animais continuaram recebendo água e ração sem restrições, e foram observados diariamente quanto a seu estado geral e aspecto do enxerto, além de serem pesados semanalmente.

Para observar o aspecto de necrose total do aloenxerto ou após o trigésimo dia pós-operatório, o coelho era anestesiado com injeção intramuscular, com cloridrato de quetamina a 5% (35 mg/kg), cloridrato de xilazina a 2% (6 mg/kg) e maleato de acepromazina a 1% (2mg/kg), na região glútea. Foram retirados fragmentos incluindo o enxerto e a pele normal adjacente, corados com hematoxilina e eosina (HE) para exame histológico e avaliação do número de eosinófilos. Utilizando ocular reticulada e aumento de 400 vezes, quantificou-se o número de eosinófilos encontrados em cinco campos microscópicos consecutivos de permeio ao exsudato inflamatório reacional na área do leito receptor do enxerto. Considerou-se necrose total do enxerto o escurecimento e a induração de toda a superfície tissular transplantada.

Para comparar os grupos, o peso inicial dos coelhos, o número de eosinófilos e o tempo decorrido entre o início da rejeição e a necrose total utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. O tempo até o início da rejeição do tecido e a necrose total do enxerto foi analisado pelo método de Kaplan-Meier e pelo teste logrank. Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão da média. As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a $p < 0,05$.

RESULTADOS

Todos os animais recuperaram-se espontaneamente das operações e sobreviveram durante os nove meses do experimento, sem intercorrências. O peso dos animais aumentou uniformemente em todos os grupos e não houve diferença entre eles ($p = 0,806$).

O tempo entre a operação e a ocorrência dos primeiros sinais de rejeição foi diferente entre grupos ($p < 0,0001$ – teste de logrank). A rejeição foi mais rápida nos grupos 2 (controle com aloenxerto) e 6 (aloenxertos que receberam ciclosporina 5 mg/kg/dia). Os enxertos dos grupos 5 (aloenxertos que receberam ciclosporina a 10 mg/kg/dia) e 7 (que receberam ciclosporina 5 mg e talidomida 100 mg) permaneceram viáveis por mais tempo, sem diferença entre si.

Os resultados dos animais do Grupo 1 (controle com auto-enxerto) foram excluídos da análise estatística por não apresentarem o evento estudado (rejeição dos enxertos) até o trigésimo dia, sendo considerado dado censurado pelo método de Kaplan-Meier. (Figura 1).

Os enxertos dos coelhos do Grupo 5 (ciclosporina a 10 mg/kg/dia) permaneceram viáveis por mais tempo em relação aos demais grupos (17,7 ± 8,6 dias). A diferença não foi significativa somente quando comparada com a média do Grupo 7 (ciclosporina associada a talidomida), que foi 9,4 ± 2,7 dias. Nesse período, todos os animais do Grupo 2 (controle com aloenxerto) já haviam apresentado necrose, que ocorreu em 6,8 ± 1,3 dias ($p < 0,0001$ – teste de logrank). (Tabela 1)

Dois animais do Grupo 5 (ciclosporina 10 mg/kg/dia) com sobrevida de 25 e 30 dias apresentaram um padrão de necrose diferente, com

Tabela 1: Média dos tempos (dias) entre a operação e a necrose total do enxerto e entre os primeiros sinais de rejeição e a necrose total dos enxertos em cada grupo de coelhos.

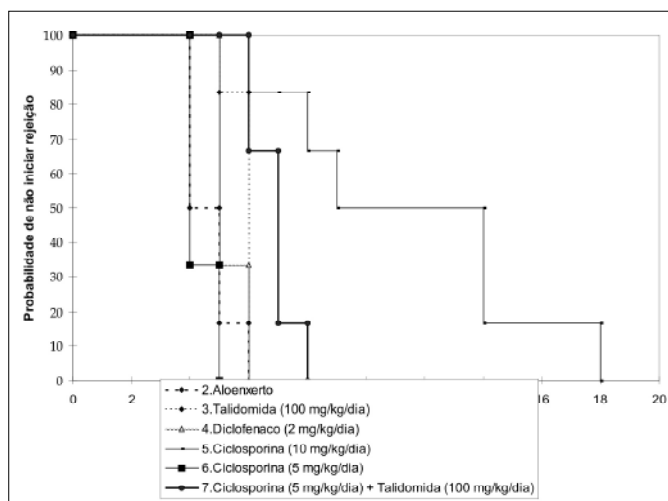
Grupos	Tempo (dias)	
	Necrose total enxerto *1	Entre início rejeição e necrose *2
Auto-enxerto *	-	-
Aloenxerto	6,8 ± 1,3	2,2 ± 1,5
Talidomida (100mg/kg/dia)	7,8 ± 0,8	2,0 ± 0,9
Diclofenaco (2mg/kg/dia)	7,5 ± 1,0	2,2 ± 1,0
Ciclosporina (10mg/kg/dia)	17,7 ± 8,6	6,2 ± 5,0
Ciclosporina (5mg/kg/dia)	9,0 ± 3,7	4,7 ± 3,7
Ciclosporina (5mg/kg/dia) + Talidomida (100mg/kg/dia)	9,4 ± 2,7	2,6 ± 2,5

*: Nos animais do Grupo 1 (controle com auto-enxerto) não houve rejeição, ficando os enxertos viáveis até o trigésimo dia.

*1: teste logrank ($p < 0,0001$): Grupo 5 > (Grupos 2, 3, 4 e 6) / Grupo 7 > Grupo 2

*2: $p = 0,534$ (teste de Kruskal-Wallis)

Gráfico 1: Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier estimando a probabilidade do tecido não iniciar rejeição ao longo do tempo (dias) em cada grupo de coelhos



Conclusão do teste logrank ($p < 0,0001$):
(Grupo 5 = Grupo 7) > (Grupo 3 = Grupo 4) > (Grupo 2 = Grupo 6)

induração e contração do enxerto sem escurecimento, sugerindo a ocorrência de rejeição lenta.

Quanto ao tempo decorrido entre o início da rejeição do tecido e a necrose total do enxerto não foram constatadas diferenças entre grupos ($p = 0,534$). (Tabela 1)

Em relação à avaliação histológica, no Grupo 1 (controle com auto-enxerto) o infiltrado inflamatório foi menor do que nos demais grupos. Em alguns casos, ocorreram poucos focos circunscritos de exsudato inflamatório. Nesse grupo, todos os animais após 30 dias apresentaram fibrose bem desenvolvida, com morfologia de cicatrização normal.

Em todos os fragmentos obtidos da área de enxerto com necrose total (grupos 2 a 7), observou-se infiltrado inflamatório de moderado a intenso, constituído por linfócitos, plasmócitos e polimorfonucleares, disperso em toda a derme e tecido subcutâneo do leito receptor, entremeado por focos hemorrágicos. No leito receptor e na derme da pele adjacente ao enxerto, foi encontrada neoformação fibrosa de intensidade variável em todo caso com mais de oito dias de sobrevida. Nos casos em que o enxerto teve sobrevida menor (quatro a sete dias), houve menor desenvolvimento de fibrose.

Os grupos 4 (diclofenaco) e 6 (ciclosporina 5 mg/kg/dia) apresentaram maior quantidade de eosinófilos por mm² na região do enxerto do que encontrado nos demais grupos. No Grupo 7 (ciclosporina associada a talidomida) foi encontrada a menor eosinofilia tecidual de todos os grupos, exceto o Grupo 1 (controle com auto-enxerto) ($p = 0,001$ - teste Kruskal-Wallis) (Grupo 4 = Grupo 6 > (Grupos 2, 3 e 5) > Grupo 7 > Grupo 1).

DISCUSSÃO

As pesquisas com talidomida iniciaram-se em 1987 numa linha de pesquisa de transplante de órgãos.^{9,14,15} As pesquisas com coração iniciadas em 1989 mostraram que a talidomida isolada ou em associação com a ciclosporina prolongava a sobrevida de transplantes cardíacos heterotópicos.⁹ Posteriormente, foram estudados transplantes de ovário em leporinos. Esses trabalhos resultaram na fertilização experimental e nascimento de coelhos saudáveis de coelhas com ovários transplantados.¹⁶

Os estudos referentes ao efeito da talidomida em aloenxertos de pele são controversos. Foi verificada em 1965 a propriedade de retardar a rejeição de aloenxertos da talidomida principalmente quando eles haviam sido incubados com a droga ou quando os animais doadores, além dos receptores, também foram tratados com talidomida.¹⁷ A literatura relata aumento na sobrevida de transplantes de pele com a administração da talidomida duas vezes ao dia.¹⁰ Outros autores observaram aumento na sobrevida de aloenxertos de pele em animais tratados com esse medicamento.^{18,19}

Vários trabalhos experimentais e clínicos já haviam mostrado que a ciclosporina prolonga a sobrevida de aloenxertos de pele.^{6,16} No entanto, não foram encontrados na literatura relatos quanto ao efeito do diclofenaco em aloenxertos cutâneos.

Optou-se pelo emprego de coelhos, devido à facilidade de obtenção dos enxertos no dorso das orelhas, local pouco acometido por traumas decorrentes da manipulação do próprio animal ou de acidentes na gaiola. Essa região também pode ser examinada sem dificuldades. Em investigações preliminares, verificou-se que os enxertos de pele em ratos são muito trabalhosos devido à pilosidade cutânea e traumatismo do enxerto pelo próprio animal.

O presente trabalho mostrou que a talidomida, como droga isolada, prolongou a sobrevida dos aloenxertos em relação ao grupo controle em cerca de 24 horas, o que concorda com relatos anteriores.^{9,17} Estatisticamente, seu efeito foi comparável ao do antiinflamatório diclofenaco. Tal ação, pequena e transitória, poderia até ser esperada, pois várias drogas não imunossupressoras

podem aumentar a sobrevida de aloenxertos em 30% a 40%, por mecanismos não específicos.¹⁹

No caso da talidomida, pode-se destacar a redução da fagocitose e da quimiotaxia, reduzindo a resposta inflamatória no tecido transplantado.^{19,20}

O estudo da talidomida associada à ciclosporina para profilaxia da rejeição de aloenxertos cutâneos parece ter testado apenas a linha de pesquisa à qual pertence este trabalho. A associação de talidomida com doses subterapêuticas de ciclosporina resultou em sobrevida do aloenxerto comparável à obtida com a dose habitual de ciclosporina utilizada em transplantes. Essa constatação reforça a possibilidade da talidomida atuar sinergicamente ou potencializar a função da ciclosporina. Outro efeito desejável dessa associação é a redução do custo terapêutico e a provável diminuição de suas adversidades.

A associação entre o uso do diclofenaco e a eosinofilia no infiltrado inflamatório circunjacente ao aloenxerto necrosado foi um achado ocasional desta investigação. Sabe-se que o diclofenaco pode desencadear alergias como crises asmáticas, reações cutâneas por hipersensibilidade retardada e anafilaxia, caracterizadas por eosinofilia.²¹ Esses efeitos são atribuídos à inibição da síntese de prostaglandinas. Entretanto, a ação imunorreguladora dos antiinflamatórios não esteróides na inflamação alérgica ainda não é bem conhecida.²¹

A eosinofilia tecidual é dependente da produção de IL-5 e IL-4 pelos linfócitos T auxiliares tipo 2. A IL-4, e além de promover a produção de IL-5, também participa do recrutamento tecidual dos eosinófilos, induzindo à produção de eotaxina pela pele. A maioria das manifestações fisiopatológicas de pacientes alérgicos é atribuída direta ou indiretamente à produção de IL-4 e IL-5. Contudo, a eosinofilia pode ocorrer na ausência de mRNA de IL-5, por vias alternativas. O IFN-gama inibe a produção de IL-5 provavelmente atuando na função das células T auxiliares tipo 2.²²

Em 2002, demonstrou-se que o diclofenaco induz à reação linfonodal dependente de células T com aumento de IL-4, sem alterar o IFN-gama.²³ Esses resultados mostram que as interações entre as citocinas são complexas e maiores estudos são necessários para explicar a maior concentração de eosinófilos teciduais induzida pelo diclofenaco. Talvez as citocinas imunomoduladoras liberadas pelos eosinófilos no local da inflamação expliquem a capacidade do diclofenaco em prolongar por 24 horas a sobrevida dos aloenxertos. Essa hipótese, no entanto, não encontra respaldo ao observar-se a eosinofilia tecidual no grupo tratado com ciclosporina em doses subterapêuticas e sua sobrevida, semelhante à dos controles de aloenxertos.

Embora a ciclosporina reduza a produção de IFN-gama, ela inibe a expressão de IL-5.²⁴ Esse paradoxo provavelmente refletiu-se na maior e menor eosinofilia nos grupos tratados com diferentes doses do medicamento, em relação ao grupo controle, sugerindo mecanismos de ação diversos e dose-dependentes.

Por outro lado, a ação da talidomida na produção de IFN-gama não está bem estabelecida, tendo sido descrito aumento, redução ou manutenção dos níveis dessa citocina. Verificou-se que a talidomida apresenta efeitos dicotômicos na modulação de citocinas, dependendo do tipo de célula-alvo e das vias de ativação

celular.²⁵ No presente estudo, observou-se que a associação de talidomida com ciclosporina reduz a concentração de eosinófilos teciduais e aumenta a sobrevida dos enxertos. A associação entre menor eosinofilia e maior sobrevida de transplantes já fora verificada anteriormente.^{21,26,27}

Este trabalho mostra que drogas com efeito imunossupressor reduzido e em uso isolado podem ser bons imunossupressores, quando combinadas a outros medicamentos, como foi enfatizado em relação à talidomida nesta linha de pesquisa. Os resultados apresentados estimulam a pesquisa dessas associações medicamentosas, que trazem novas perspectivas nos transplantes em geral.

CONCLUSÕES

A talidomida associada a doses subterapêuticas de ciclosporina foi tão efetiva quanto a ciclosporina em doses terapêuticas na preservação de aloenxertos cutâneos em coelhos. A talidomida e o diclofenaco utilizados isoladamente são pouco eficazes para manter a sobrevida de aloenxertos cutâneos em coelhos. Portanto, a combinação da talidomida com doses subterapêuticas de ciclosporina representa uma possível alternativa no tratamento medicamentoso da doença do enxerto-contra-hospedeiro em alotransplantes de pele.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq e FAPEMIG os auxílios financeiros que permitiram a realização do presente trabalho.

ABSTRACT

Purposes: Allograft is one of the major therapeutic options to treat extensive burn victims with insufficient skin donor areas. The present research studied the effects of cyclosporine, as an immunosuppressant model, thalidomide and diclofenac on skin allograft. **Methods:** Forty-two rabbits were divided into the following groups (n = 6): Group 1 - autografting control; Group 2 - allografting control; Group 3 - allografts under effect of thalidomide (100 mg/kg/day); Group 4 - allografts under effect of sodium diclofenac (2 mg/kg/day); Group 5 - allografts under effect of cyclosporine (10 mg/kg/day); Group 6 - allografts under effect of cyclosporine (5 mg/kg/day); Group 7 - allografts under effect of cyclosporine (5 mg/kg/day) plus thalidomide (100 mg/kg/day). Drugs were given via an orogastric tube one day before the transplant and daily along the postoperative period. The circular total ear skin grafts were changed between the California and White New Zealand rabbits. **Results:** Cyclosporine 10 mg/kg/day increased the allograft survival, and this effect was comparable to the association of cyclosporine 5 mg/kg/day plus thalidomide 100 mg/kg/day. Thalidomide as an isolated drug and diclofenac had a minimum effect on the average survival of the skin allografts. **Conclusion:** Thalidomide associated to cyclosporine in a subtherapeutic dose was effective to treat skin allografts.

Keywords: Thalidomide, Cyclosporine, Diclofenac, Skin Allograft.

REFERÊNCIAS

- Elias BG, Meunier DI, Squifflet JP, Marot L, Weynand B, VanWijck RR et al. Immunologic tolerance to skin allograft after graft-versus-host disease. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119:40e-44e.
- Wang YB, Kusumoto K, Kakudo N, Ogawa Y. The use of skin allograft with donor-specific tolerance in a rabbit model of full-thickness burn. *Burns* 2006;32:737-43.
- Koller J, Orsag M. Skin grafting options at the Burn and Reconstructive Surgery Department of the Faculty Hospital in Bratislava. *Acta Chir Plast.* 2006;48:65-71.
- Coruh A, Tosun Z, Ozbebit U. Close relative intermingled skin allograft and autograft use in the treatment of major burns in adults and children. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:471-7.
- Earle SA, El-Haddad A, Patel MB, Ruiz P, Pham SM, Majetschak M. Prolongation of skin graft survival by exogenous ubiquitin. *Transplantation.* 2006; 82:1544-6.
- Mindikoglu AN, Cetinkale O. Prolonged allograft survival in a patient with extensive burns using cyclosporin. *Burns.* 1993;19:70-2.
- Eldad A, Benmeir P, Weinberg A, Neuman A, Chaout M, Ben-Bassat H et al. Cyclosporin A treatment failed to extend skin allograft survival in two burn patients. *Burns.* 1994;20:262-4.
- Tamura F, Vogelsang GB, Reitz BA, Baumgartner Wa, Herskowitz A. Combination thalidomide and cyclosporine for cardiac allograft rejection. *Transplantation.* 1990;49:20-5.
- Carvalho JBV, Petroianu A, Alberti LR. Effects of immunosuppression induced by thalidomide and cyclosporine in heterotopic heart transplantation in rabbits. *Transpl Proceed.* 2007;39:1640-1.
- Vogelsang GB, Hess AD, Santos GW. Thalidomide for treatment of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 1988;3:393-8.
- Laffitte E. The revival of thalidomide: an old drug with new indications. *Rev Prat.* 2006;30;56:1977-83.
- Van den Akker JM, Hene RJ, Hoitsma AJ. Inferior results with basis immunosuppression with sirolimus in kidney transplantation. *Neth J Méd.* 2007;65:23-8.

13. Petroianu A. Pesquisa experimental. In: PETROIANU A. *Ética, Moral e Deontologia Médicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 185-90.
14. Petroianu A. Interposição traqueal na reconstrução do esôfago cervical de cão. *Rev Col Bras Cir*. 1992;19:156-9.
15. Petroianu A. Transplante intestinal. *Revista de Cirurgia do Hospital Mater Dei*. 1988;1:1-2.
16. Petroianu A, Vasconcellos LS, Alberti LR, Castro LPF, Leite JMB. Natural pregnancy in rabbits that underwent oophorectomy and orthotopic allogeneic or autologous ovarian transplantation. *Fertil Steril*. 2002;77:1298-9.
17. Hellmann K, Duke DI, Tucker DF. Prolongation of skin homograft survival by thalidomide. *Br Med J*. 1965;2:687-9.
18. Playfair JHL, Leuchars E, Davies AJS. Effect of thalidomide on skin graft survival. *Lancet*. 1963;1:1003-4.
19. Floersheim GL. Another chance for thalidomide. *Lancet*. 1966;1:207.
20. Voegelsang GB, Farmer ER, Hess AD, Altamonte V, Beschorner WE, Jabs DA et al. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1992;326:1055-8.
21. Lee A, Cooper M, Craig J, Knight J, Keneally J. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18:CD002765.
22. Le Moine A, Flamand V, Demoor FX, Noel JC, Surquin M, Kiss R et al. Critical roles for IL-4, IL-5, and eosinophils in chronic skin allograft rejection. *J Clin Invest*. 1999;103:1659-67.
23. Gutting BW, Updyke LW, Amacher DE. Diclofenac activates T cells in the direct popliteal lymph node assay and selectively induces IgG and IgE against co-injected TNP-OVA. *Toxicol Lett*. 2002;131:167-80.
24. Martinez OM, Ascher NL, Ferrell L, Villanueva J, Lake J, Roberts JP et al. Evidence for a nonclassical pathway of graft rejection involving interleukin 5 and eosinophils. *Transplantation* 1993;55:909-18.
25. Corral LG, Kaplan G. Immunomodulation by thalidomide and thalidomide analogues. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58 Suppl I:107-13.
26. Sato T, Kobayashi R, Nakajima M, Iguchi A, Ariga T. Significance of eosinophilia after stem cell transplantation as a possible prognostic marker for favorable outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:985-91.
27. Martinez OM, Ascher NL, Ferrell L, Villanueva J, Lake J, Roberts JP et al. Evidence for a nonclassical pathway of graft rejection involving interleukin 5 and eosinophils. *Transplantation*. 1993;55:909-18.