

# A UTILIZAÇÃO DO TUBO DE ÁCIDO POLIGLICÓLICO E FK506 NA REGENERAÇÃO DE NERVOS PERIFÉRICOS

USE OF POLYGLICOLIC ACID TUBE ASSOCIATED WITH FK506 IN REGENERATION OF PERIPHERAL NERVES

MÁRCIO PAULINO COSTA<sup>1</sup>, ARMANDO DOS SANTOS CUNHA<sup>2</sup>, CIRO FERREIRA DA SILVA<sup>3</sup>,  
TARCÍSIO E. P. BARROS FILHO<sup>4</sup>, MARCUS CASTRO FERREIRA<sup>5</sup>

## RESUMO

Grandes perdas de tecido neural não permitem a reparação através de anastomose primária. Nesses casos, a auto-enxertia de nervo é considerada tratamento de escolha. O tubo sintético à base de ácido poliglicólico é uma opção para enxertia de nervo. O FK506 é um imunossupressor que aumenta a taxa de regeneração neural "in vivo" e "in vitro". O objetivo deste trabalho foi comparar, em ratos, o grau de regeneração neural, utilizando análise histológica, contagem do número de axônios mielinizados regenerados e análise funcional, obtida com a interposição de enxerto autólogo (grupo A), tubo de ácido poliglicólico (grupo B) e da associação do tubo de ácido poliglicólico à administração de FK506 (grupo C) em defeitos de 5 mm no nervo ciático. Foi observado a formação de neuroma apenas no grupo A. Os grupos B e C apresentaram padrões histológicos semelhantes. A avaliação quantitativa do número de axônios mielinizados regenerados determinou que: 1) o grupo B apresentou em média um menor número em relação aos demais grupos; 2) não houve diferença significativa entre o grupo controle A e o grupo C. Na recuperação funcional, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, a despeito das diferenças histológicas qualitativas e quantitativas verificadas.

**Descritores:** Nervos periféricos/cirurgia; Regeneração nervosa; Ácido poliglicólico/ uso terapêutico; Imunossupressores/uso terapêutico.

## SUMMARY

Extensive losses of neural tissue preclude the repair performed by means of primary anastomosis. In those cases, nerve autograft is considered as the treatment of choice. The synthetic tube constituted by polyglycolic acid is an option for nerve graft. The FK506 is an immunosuppressive agent, which increases the neural regeneration rates in vivo and in vitro. The purpose of this study was to compare, in rats, the degree of neural regeneration, by using histological analysis, a count of the number of regenerated myelinated axons, and a functional analysis, obtained by interposing the autogenous graft (group A), polyglycolic acid tube (group B) and a combination of polyglycolic acid tube with FK506 (group C) in 5-cm defects of the sciatic nerve. Neuroma formation was observed only in group A. Groups B and C presented similar histological patterns. The quantitative analysis of the number of regenerated myelinated axons has determined that: 1) group B presented, in average, a lower number when compared to the other groups; 2) there was no significant difference between control group A and group C. For functional recovery, there was no statistically significant change between the three groups, despite the qualitative and quantitative histological differences seen.

**Keywords:** Peripheral nerves / surgery; Nerve regeneration; Polyglycolic acid/ therapeutic use; Immunosuppressive Agents/ therapeutic use.

## INTRODUÇÃO

Traumas e ressecções tumorais freqüentemente levam à grandes perdas de tecido neural, impossibilitando muitas vezes, a anastomose primária. Para esses casos, o enxerto de nervo é considerado tratamento de escolha. Ele guia o crescimento axonal e une as extremidades do coto distal e proximal, reduzindo a tensão na linha de sutura, fator esse que inibiria a regeneração neural<sup>(1)</sup>.

Com a utilização da auto-enxertia, alguns fatores devem ser considerados: 1) sempre produz morbidade da área doadora; 2) extensas perdas de tecido neural demandam grande quantidade de tecido autólogo, às vezes insuficiente; 3) a utilização de materiais sintéticos reduz o tempo de cirurgia<sup>(2,3)</sup>.

Estudos sobre grandes perdas de tecido neural e a necessidade de pontes conectando as extremidades proximais e distais foram realizados durante a segunda metade do século dezenove<sup>(4)</sup>. Alguns autores utilizaram outros materiais para

substituir o enxerto de nervo, tais como vasos<sup>(5,6)</sup>, fascia<sup>(7)</sup>, tubos plásticos<sup>(8)</sup>, tubos absorvíveis, tubos de silicone<sup>(9)</sup>, músculo<sup>(10)</sup> e tubos sintéticos<sup>(11)</sup>.

O uso do tubo absorvível de ácido poliglicólico já foi amplamente investigado na literatura<sup>(12)</sup> e não foram observadas diferenças estatisticamente significativa entre este e o enxerto de nervo na reparação de nervos periféricos<sup>(13)</sup>.

Muitas substâncias têm sido avaliadas no tratamento das lesões de nervos periféricos. Entre essas, o FK506 (Tacrolimus), um antibiótico isolado em 1984 da bactéria *Streptomyces tsukubaensis*<sup>(14)</sup>. Utilizado em terapia imunossupressora primária, é a droga de escolha como substituto da ciclosporina para imunossupressão<sup>(15)</sup>. Sua principal vantagem é seu alto potencial imunossupressor associado a pequenos efeitos colaterais<sup>(16)</sup>. Em 1994 foi demonstrado que o FK506 também aumentava a regeneração neural "in vivo"<sup>(17)</sup> e "in vitro"<sup>(18)</sup>. Não há estudos na literatura em relação o uso dos neurotubos associados a essa droga.

Trabalho desenvolvido no Laboratório de Microcirurgia da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da USP

Endereço para correspondência: Rua Gabriel dos Santos, 759 12 andar - Santa Cecília - CEP: 01231-011 São Paulo Brasil - E-mail: marciopaulinoc@aol.com

1. Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da USP

2. Residente da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da USP

3. Professor Titular do Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas USP

4. Professor Titular do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da USP

5. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Plástica da Faculdade de Medicina da USP

Trabalho recebido em: 19/07/05 aprovado em 08/08/05

## MATERIAL E MÉTODO

Quinze ratos da raça Lewis com 8 semanas, peso entre 200g e 300g foram utilizados. Com técnica microcirúrgica, foram criados defeitos de 5mm de extensão em nervo ciático da pata direita. Os animais foram divididos em 3 grupos de cinco animais. Nos animais do grupo A (grupo controle), a correção do defeito foi realizada através da sutura do segmento de nervo retirado (auto-enxerto), mantendo a orientação original. Nos animais do grupo B, um segmento de 10mm de tubo de ácido poliglicólico com 2.3mm de diâmetro (Neurotube, manufactured by Neurogen L.L.C., Baltimore/U.S.A.) foi interposto entre os segmentos seccionados. No grupo C, um segmento de tubo de ácido poliglicólico com as mesmas características dos utilizados no grupo B associado a injeção subcutânea de 5mg/kg de FK506 na região dorsal do pescoço, foi interposto. As doses eram iniciadas uma hora após a lesão e realizadas diariamente até o dia do sacrifício<sup>(19)</sup> (Tabela 1).

Para o procedimento cirúrgico, os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico (5m/kg) injetados intra-peritonealmente. Através de acesso dorsal da pata direita, o nervo ciático foi dissecado e 5mm de segmento de nervo removido (Figuras 1,2 e 3). No grupo A, o segmento removido foi suturado em sua posição normal com 4 pontos epineurais separados de mononylon 10.0 (Figura 4). No grupo B, o tubo de ácido poliglicólico foi posicionado a 2.5 mm de cada extremidade, permanecendo um defeito neural de 5 mm (Figuras 5, 6 e 7). No grupo C, a mesma técnica de interposição do tubo de ácido poliglicólico no grupo B foi utilizada e, uma hora após a lesão, o FK506 (5 mg/Kg) foi injetado no subcutâneo na região dorsal do pescoço; procedimento que foi repetido diariamente até o dia do sacrifício<sup>(19)</sup> (Figura 7).

Os animais receberam água e comida ad libitum e sacrificados 6 semanas após a cirurgia para realizar análise histológica e contagem do número de axônios mielinizados regenerados. A avaliação da recuperação funcional foi realizada através da técnica que analisa a impressão das patas posteriores durante uma caminhada ("walking track analysis") no pré e pós-operatório, na terceira semana e no momento do sacrifício (6 semanas).

## RESULTADOS

Durante as 6 semanas do estudo, todos os animais se mantiveram

saudáveis, sem infecção da ferida cirúrgica ou úlceras neuro-distróficas plantares.

## Análise Histológica

A análise microscópica das lâminas do Grupo A (auto-enxerto) demonstrou que o enxerto apresentava-se bem delimitado por epineuro formado por células com perfil fusiforme. Internamente ao epineuro, apresentava-se grande quantidade de axônios mielinizados, com diâmetros variados e distribuídos de forma homogênea. A reação tecidual em volta do enxerto foi maior se comparada com a dos demais grupos. Foi detectado escape de fibras regeneradas para fora dos limites do epineuro nos 5 animais. Observaram-se discreta quantidade de agrupamentos axonais (menor, se comparado aos grupos B e C e sinais de de-

generação walleriana maior, se comparado aos grupos B e C (Figuras 8,9 e 10). Cortes histológicos da porção média do nervo regenerado (ósmio e azul de toluidina), com 6 semanas de pós-operatório.

Nos Grupos B (tAPG) e C (tAPG+FK506), os achados histológicos foram semelhantes. Nos 10 animais, os tubos tinham aspecto fusiforme, continham, em seu interior, tecido com padrão de estroma neural, com grande quantidade de axônios mielizados, de diâmetros variados, agrupados em minifascículos de tamanhos variados e distribuídos de forma heterogênea, apresentando tecido conjuntivo entre eles. Entre o tubo e o tecido neural, observou-se intensa neoangiogênese por toda a sua circunferência, com vasos sanguíneos que penetravam transversalmente à "malha" do tubo de ácido poliglicólico. Demonstrou-se a presença de

grande quantidade de neoangiogênese no interior do nervo regenerado, fato este não encontrado no Grupo A (auto-enxerto). Os Grupos B (tAPG) e C (tAPG+FK506) se diferenciavam por haver menor neoangiogênese entre o tubo e o nervo regenerado no Grupo C (tAPG+FK506) em relação ao Grupos B (tAPG). A fibrose reacional ao redor dos tubos foi menor, se comparada com a do Grupo A (auto-enxerto). Não foi detectado escape de fibras regeneradas para fora do tubo. (Figuras 11,12,13,14,15 e 16). Não houve diferença de diâmetro nas fibras e no grau de mielinização apresentado pelos Grupos A (auto-enxerto), B (tAPG) e C (tAPG+FK506).

Grupo	Defeito	Tratamento	Momento do sacrifício
A (n = 5)	5 mm	Auto-enxerto (controle)	6 semanas
B (n = 5)	5 mm	tAPG	6 semanas
C (n = 5)	5 mm	TAPG + FK506	6 semanas

Tabela 1: Caracterização dos grupos experimentais.

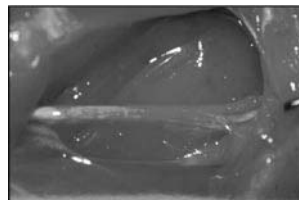


Figura 1 - Exposição do nervo ciático

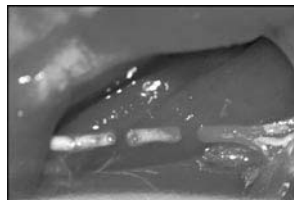


Figura 2 - Realização do defeito de 5mm no nervo ciático

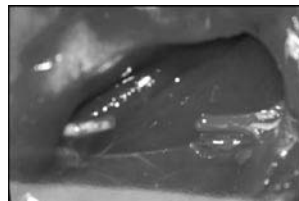


Figura 3 - Defeito de 5mm no nervo ciático

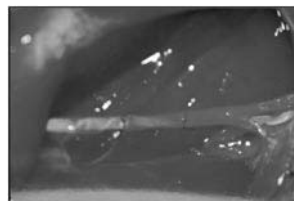


Figura 4 - Grupo A (auto-enxerto)

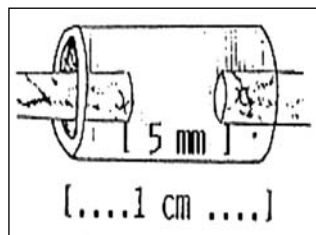


Figura 5 - Interposição do tubo de ácido poliglicólico

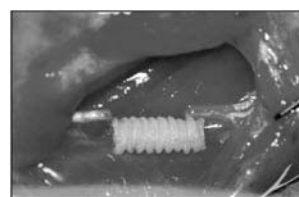


Figura 6 - Tubo de ácido poliglicólico

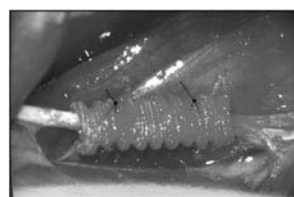


Figura 7 - Grupos B (tAPG) e Grupo C (tAPG + FK506)

## CONTAGEM DO NÚMERO DE AXÔNIOS MIELINIZADOS REGENERADOS

A média do número de axônios mielinizados regenerados, desvio e erro padrão de cada grupo são representados no Gráfico 1 (média e erro padrão).

No grupo A foi contado em média 7,225.6±617.5 de axônios mielinizados regenerados. Nos grupos B e C foi observado em média 4,225.2±376.8 e 6,459.8±630.9 de axônios mielinizados regenerados, respectivamente. Análise de variância seguido por múltiplas comparações pelo método de Tukey ( $p < 0.05$ ), foi utilizada para avaliação dos dados. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos A e C em relação ao número de axônios regenerados após 6 semanas de secção dos nervos. O grupo B apresentou, em média, um número de axônios mielinizados regenerados maior e estatisticamente significativo se comparados aos grupos A e C. Esses dados são sumarizados na Tabela 2.

## ESTUDO FUNCIONAL

A Figura 17 mostra o aspecto das pegadas dos ratos no pré e no pós-operatório dos 4 grupos.

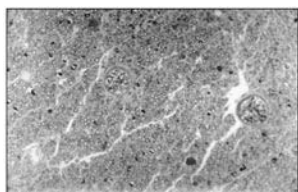
Os IFC observados no pré-operatório foram: no Grupo A, em média de -8,002±5,26; no Grupo B de -5,928±13,144; no Grupo C de -6,489±7,011. A análise estatística pelo método de Kruskal-Wallis, com nível de significância ( $p < 0,05$ ), não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos em relação ao índice de função ciática (IFC) no pré-operatório.

Os valores médios dos IFC (índice de função ciática), no pós-operatório (imediate, 3 e 6 semanas), calculados para cada grupo estão apresentados na Tabela 3 (média e erro padrão).

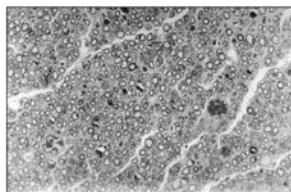
Os IFC do pós-operatório imediato foram, respectivamente, em média: Grupo A (auto-enxerto) -83,149±4,236; Grupo B (tAPG) -73,378 ±1,109; Grupo C (tAPG+FK506) -81,050±6,002 e no Grupo D (tAPG+enxerto) -77,891±1,379.

Os IFC do pós-operatório de 3 semanas foram, respectivamente, em média: Grupo A (auto-enxerto) -71,017±6,240; Grupo B (tAPG) -53,139±4,681; Grupo C (tAPG+FK506) -72,598±7,665 e no Grupo D (tAPG+enxerto) -69,486±0,810.

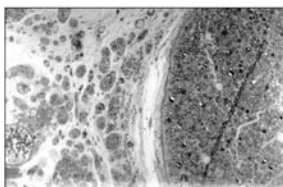
Os IFC do pós-operatório de 6 semanas foram, respectivamente, em média: Grupo A (auto-enxerto) -51,052±4,994; Grupo B



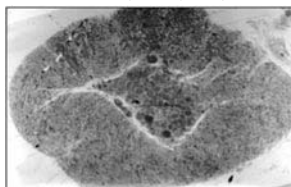
**Figura 8 - Grupo A (auto-enxerto):** axônios do estroma neural no auto-enxerto (200X).



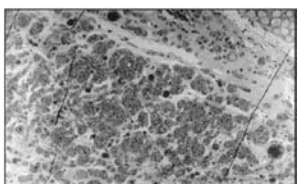
**Figura 9 - Grupo A (auto-enxerto):** grande quantidade de axônios mielinizados no auto-enxerto, com diâmetros variados e distribuídos de forma homogênea (400X).



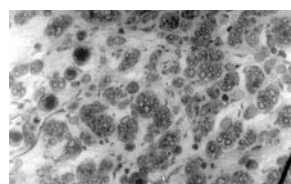
**Figura 10 - Grupo A (auto-enxerto):** escape de fibras regeneradas para fora dos limites do epineuro do auto-enxerto (200X).



**Figura 11 - Grupo B (tAPG):** tubo de aspecto fusiforme, contendo em seu interior tecido com padrão de estroma neural (50X).



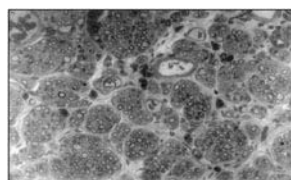
**Figura 12 - Grupo B (tAPG):** grande quantidade de axônios mielinizados, de diâmetros variados, agrupados em minifascículos de tamanhos variados (200X).



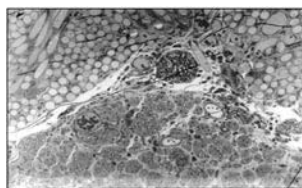
**Figura 13 - Grupo B (tAPG):** axônios mielinizados, agrupados em minifascículos (400X).



**Figura 14 - Grupo C (tAPG+FK506):** tubo de aspecto fusiforme contendo em seu interior tecido com padrão de estroma neural (50X).



**Figura 15 - Grupo C (tAPG+FK506):** axônios mielinizados, agrupados em minifascículos de tamanhos variados (400X).



**Figura 16 - Grupo C (tAPG+FK506):** transição entre o tubo e o tecido neural (200X).

(tAPG) -44,658±2,870; Grupo C (tAPG+FK506) -53,811±3,648 e no Grupo D (tAPG+enxerto) -50,298±1,585.

Utilizando-se os dados apresentados pelos grupos em relação ao IFC do pós-operatório e submetendo-os à análise estatística pelo método de variância com medida repetida (tempo) e um fator (tratamento), seguida de comparações múltiplas pelo método de Tukey e nível de significância de ( $p < 0,05$ ), demonstrou-se uma variação do IFC em relação ao tempo de pós-operatório como é descrito a seguir.

No período pós-operatório imediato, não houve diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos analisados.

Com 3 semanas de pós-operatório, houve diferença estatisticamente significativa entre o Grupo B (tAPG) e os demais grupos (Grupo A (auto-enxerto) e Grupo C (tAPG+FK506)). Não houve diferença significativa entre os grupos A e C. Esses dados estão sumarizados na Tabela 4.

No período pós-operatório de 6 semanas, não houve diferença estatística significativa entre os quatro grupos analisados.

## DISCUSSÃO

Nos casos de lesão de nervos periféricos com perda tecidual, onde a extensão do defeito impede a sutura primária, o melhor método para reparo parece ser o auto-enxerto<sup>(2,20)</sup>. Alguns fatores, à seguir, relativos a esse tema são relevantes: 1. a necessidade da retirada de tecido autólogo, sempre produz morbidade da

área doadora; 2. grandes lesões necessitam da retirada de extensa quantidade de tecido autógeno, algumas vezes não disponíveis; 3 o uso de materiais artificiais dispensa tempo necessário para retirada do auto-enxerto<sup>(2)</sup>; 4. os resultados obtidos com o auto-enxerto não são inteiramente satisfatórios<sup>(22)</sup>.

A interposição de condutores tubulares como uma ponte entre os cotos de um nervo lesado tem apresentado resultados experimentais e clínicos encorajadores. Para correção de pequenos defeitos, onde a distância do nervo não é suficiente para permitir a atração quimiotática e quimiotrófica exercida pelo coto distal na região do crescimento axonal, os resultados obtidos são comparáveis aos dos auto-enxertos<sup>(2,9,12,13,23)</sup>. Recentes estudos vêm demonstrando o tubo de ácido poliglicólico como uma alternativa para o enxerto de nervo<sup>(12,24,25)</sup>. Os tubos sintéticos de material absorvível mostraram



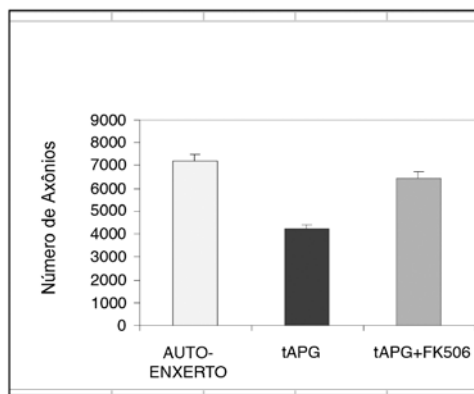
melhores resultados quando comparados aos não absorvíveis<sup>(26,27)</sup>. Os materiais absorvíveis provocam pouca reação fibrótica e sua absorção não impede o crescimento do diâmetro do nervo<sup>(26)</sup>, em contraste com que ocorre com os de materiais não absorvíveis. O uso de substâncias associadas a câmaras de tubulização mostra um importante papel no desenvolvimento de melhores resultados funcionais após lesão de nervo periférico. O FK506 é um novo imunossupressor<sup>(15,28)</sup> de 10 a 100 vezes mais potente que a ciclosporina<sup>(29)</sup>. Ele apresenta efeitos colaterais menores<sup>(19)</sup> e está sendo utilizado com

sucesso nos transplantes de coração, rim e fígado<sup>(15,30,31)</sup>. Algumas explicações foram sugeridas por bioquímicos para o entendimento do processo de regeneração e crescimento de neurônios com o FK506. Esse antibiótico produz um efeito imunossupressor, inibindo a atividade da calcineurina (apresenta um importante papel na regulação da proliferação das células T). Além disso, o FK506 se liga a imunofilina FKBP-12 aumentando a fosforilação do "Gap-43" (proteína associada de crescimento 43), ativando-a. O "Gap-43" tem papel relevante no processo de alongamento axonal<sup>(18)</sup>. Portanto, o FK506 poderia acelerar a regeneração axonal através de um efeito direto sobre o crescimento dos brotos axonais.

No grupo A, o uso de auto-enxerto é considerado tratamento de escolha para reparação de defeitos neurais com perda tecidual<sup>(2,32)</sup>.

No grupo B, o tubo de ácido poliglicólico já foi utilizado como alternativa para enxerto de nervo em primatas quando a perda tecidual é inferior a 30 mm<sup>(12,24,25,33)</sup>. No grupo C, o tubo

foi associado com uma droga que aumenta o crescimento neural<sup>(17,34,35)</sup>. O desenvolvimento de neuroma foi observado apenas nos rato submetidos aos auto-enxertos<sup>(36)</sup>. Não foram observados o colapso dos tubos nos grupos B e

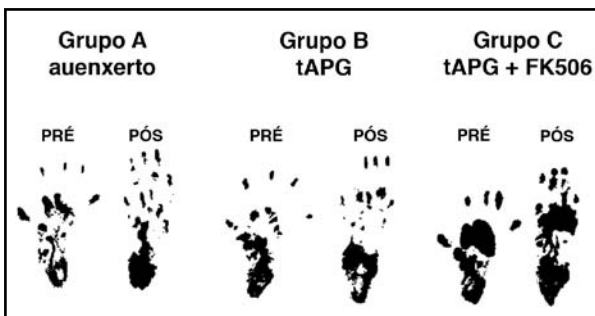


**Gráfico 1 - Número de axônios mielinizados regenerados em relação ao tipo de tratamento empregado**

Número	de	Axônios
auto-enxerto (A)	=	tAPG + FK506 (C)
auto-enxerto (A)	≠	tAPG (B)
tAPG(B)	≠	tAPG + FK506 (C)

≠ denota diferença estatisticamente significativa

**Tabela 2 - Análise de variância com um fator (tratamento), seguida de comparações múltiplas pelo método de Tukey e com nível de significância ( $p < 0.05$ ) do número de axônios mielinizados regenerados.**



**Figura 17 - Aspecto das pegadas dos ratos no pré e pós-operatório dos 3 grupos.**

IFC PÓS-OPERATÓRIO						
TRATAMENTO	IMEDIATO	3 semanas	6 semanas	EP - IMED	EP - 3s	EP - 6s
Auto-enxerto	-83,149	-71,015	-51,052	4,236	6,240	4,994
TAPG	-73,378	-53,139	-44,658	1,109	4,681	2,870
tAPG+FK506	-81,050	-72,598	-53,811	6,002	7,665	3,648

**Tabela 3 - IFC do pós-operatório (imediate, 3 e 6 semanas) de acordo com o tipo de tratamento empregado.**

TAPG	≠	auto-enxerto
tAPG	≠	tAPG + FK506
auto-enxerto	=	tAPG + FK506

≠ denota diferença estatisticamente significativa, demonstrando um IFC melhor no grupo B.

**Tabela 4 - Análise estatística do IFC do pós-operatório de 3 semanas, pelo método de variância com medida repetida (tempo) e um fator (tratamento) seguida de comparações múltiplas pelo método de Tukey e nível de significância de ( $p < 0,05$ ).**

C, apesar dessa complicação ter sido descrita<sup>(2,12)</sup>.

No grupo A foi observado fibras fora dos limites do epineuro e formação de neuromas ao longo das linhas de sutura. Essas alterações já foram mencionadas por outros autores<sup>(9,36)</sup>. Não foram observadas fibras fora dos limites do epineuro nos grupos que utilizaram tubos.

Em relação aos aspectos histológicos, os grupos B e C apresentaram padrões similares. É de conhecimento que o FK506 aumenta a taxa de regeneração axonal<sup>(17,19,35,37)</sup>. Sua administração durante diferentes períodos proporcionalmente aumenta o número de fibras

mielinizadas<sup>(19,37,38)</sup>, axônios mais extensos<sup>(19,37)</sup>, fibras mais longas<sup>(37)</sup> e período mais avançado de maturação<sup>(17,37,38)</sup>. Teorias que pretendem explicar estas propriedades concentram-se em um menor número de destruição dos brotos regenerativos<sup>(19)</sup> e no aumento do processo de mielinização, levando a formação de fibras mais grossas e maior velocidade em direção aos órgãos-alvo<sup>(37,38)</sup>.

Apesar das propriedades do FK506 relacionadas a regeneração neural descritas na literatura, não foi observado uma grande diferença entre os grupos B e C. A variação do diâmetro da fibra, distribuição em minifascículos de vários tamanhos localizados de maneira heterogênea, neoangiogênese, grau de degeneração Walleriana, ausência de escape, reação cicatricial, quantidade de agrupamentos axonais, se

computaram de maneira similar em relação à presença dos axônios mielinizados. A diferença entre os grupos B e C foi um menor grau de neoangiogênese entre o tubo e

o nervo regenerado no grupo C.

A média do número de axônios mielinizados regenerados do grupo B foi a menor. A associação do FK506 ao tubo de ácido poliglicólico aumentou a média do número de axô-

nios mielinizados regenerados, mas não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. Esse potencial de aumentar a média do número de axônios regenerados corrobora com os achados da literatura<sup>(37,38)</sup>. Em relação à avaliação funcional, não houve diferenças entre o pós-operatório imediato e o pós-operatório tardio. No entanto, no período de 3 semanas, a média do IFC do grupo B foi a melhor se comparada com os outros grupos e não houve diferença entre os grupos A e C. A diferença entre os achados funcionais e a contagem de axônios pode ser explicada pela importância da precisão das conexões restabelecidas dos axônios regenerados com os órgãos-alvo e não ao número total de fibras verificadas<sup>(40,41)</sup>. As perspectivas são de fato muito boas para pesquisas futuras com os neurotubos, considerando materiais mais adequados e mais baratos para ser usado

em uma escala maior com resultados funcionais melhores, assim como a procura por substâncias que possam acelerar o processo de regeneração neural e prevenção dos efeitos iatrogênicos.

## CONCLUSÕES

A associação do FK506 ao tubo de ácido poliglicólico não causou alterações nos padrões histológicos em comparação ao tubo de ácido poliglicólico isolado. Além disso, não houve aumento significativo do número de axônios mielinizados em relação ao grupo controle. No grupo onde apenas o tubo de ácido poliglicólico foi utilizado, na média, um número menor de axônios mielinizados regenerados foram observados se compararmos com os outros dois grupos, mas não houve diferença funcional estatisticamente significativa entre os três grupos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terzis J, Faibisoff B, Williams HB. The nerve gap: suture under tension vs. graft. *Plast Reconstr Surg.* 1975; 56:166-70.
2. Brunelli GA, Vigasi A, Brunelli GR. Different conduits in peripheral nerve surgery. *Microsurgery.* 1994; 15:176-8.
3. Keeley RD, Nguyen KD, Stephanides MJ, Padilla J, Rosen JM. The artificial nerve graft: a comparison of blended elastomer-hydrogel with polyglycolic acid conduits. *J Reconstr Microsurg.* 1991;7:93-100.
4. Glüick T. Ueber neuropastik auf dem weg der transplantation. *Arch Klinik Chirurg.* 1880; 25:606-16.
5. Foramitti C. Zur Technik der Nervennaht. *Arch Klinik Chirurg.* 1904; 73: 643-8.
6. Swan JJ. Discussion on injuries to the peripheral nerves. *Proc R Soc Med.* 1941; 34:521-32.
7. Kirk EG, Lewis D. Fascial tubulization in the repair of nerve defects. *JAMA.* 1915; 65:486-92.
8. Garrity RW. The use of plastics and rubber tubing in the management of irreparable nerve injuries. *Surg Forum.* 1955; 6:517-20.
9. Lundborg G, Gelberman RH, Longo RM. In vivo regeneration of cut nerves encased in silicone tubes: Growth across a six millimeter gap. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1982; 41:412-22.
10. Sanes J, Marshall LM, Mc Mahan UJ. Reinnervation of muscle fiber basal lamina after removal of myofibers. Differentiation of regenerating axons at original synaptic sites. *J Cell Biol* 1978; 78:176-8.
11. Molander H, Olsson Y, Engkvist O, Bowald S, Eriksson I. Regeneration of peripheral nerve through polyglactin tube. *Muscle Nerve.* 1982; 5:54-7.
12. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg.* 1990; 85:419-24.
13. Hentz VR, Rosen JM, Xiao SJ, McGill KC, Abraham G. A comparison of suture and tubulization nerve repair technique in a primate. *J Hand Surg Am.* 1991; 16: 251-61.
14. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, Nishiyama H. Fk506, a novel immunosuppressant isolated from a streptomycetes. Fermentation, isolation and physiochemical na biological characteristics. *J Antibiot.* 1987; 40:1249-55.
15. Jain LF, Fung JJ. Cyclosporin and tacolimimus in clinical transplantation. A comparative review. *Clin Immunother.* 1996; 5:351-73.
16. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet.* 1989; 2:1000-4.
17. Gold BG, Storm-Dickerson T, Austin DR. The immunosuppressant FK506 increase functional recovery and nerve regeneration following peripheral nerve injury. *Restor Neurol Neurosci.* 1994; 6:287-96.
18. Lyons WE, George EB, Dawson TM, Steiner JP, Snyder SH. Immunosuppressant FK506 promotes neurite outgrowth in cultures of PC12 cells and sensory ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91:3191-5.
19. Wang MS, Zeleny-Pooley M, Gold BG. Comparative dose-dependent study of FK506 a cyclosporine A on the rate of axonal regeneration in the rat sciatic nerve. *J Pharm Exp Ther.* 1997; 282:1084-93.
20. Sunderland S. Nerves and nerve injuries. New York: Churchill Livingstone; 1978.
21. Keeley R, Atagi T, Sahelmann E, Padilla J, Kadlcik S, Keeley K, Nguyen K, Rosen J. Peripheral nerve regeneration across 14mm gaps: a comparison of autograft and entubulation repair method in the rat. *J Reconstr Microsurg.* 1993; 9: 349-59.
22. Kitahara AK, Nishimura Y, Shimizu Y, Endo K. Facial nerve repair accomplished by interposition of a collagen nerve guide. *J Neurosurg.* 2000; 93: 113-20.
23. Muller H, Dombert T, Terzis J, Arnold H. Axonal growth on laminin containing substrats. *Microsurgery.* 1993; 14:33.
24. Dellon AI, Mackinnon SE. An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast Reconstr Surg.* 1988; 82:849-56.
25. Pham HN, Padilla JA, Nguyen KD, Rosen JM. Comparison of nerve repair techniques: suture vs avitene-polyglycolic acid tube. *J Reconstr Microsurg.* 1991; 7: 31-6.
26. Madison R, Da Silva CF, Dikkes P, Chiu TH, Sidman RL. Increased rate of peripheral nerve regeneration using bioresorbable nerve guides and a laminin containing gel. *Exp Neurol.* 1985; 76:767-72.
27. Nyilas E, Chiu TH, Sidman RL. Synthetic bioresorbable polymers: 1. Polyester and polyester-composite guidance channels for peripheral nerve repair. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1983; 6:85.
28. Goto T, Kino T, Hatanaka T. Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc.* 1987;19:4-8.
29. Kino T, Goto T. Discovery of FK-506 and update. *Ann NY Acad Sci.* 1993; 685: 13-21.
30. Shapiro HJ, Jordan M, Fung J. Kidney transplantation under FK-506 immunosuppression. *Transplant Proc.* 1991; 23: 920-23.
31. Starzl TE, Abu-Elmagd K, Tzakis A. Selected topics on FK-506, with special references to rescue of extrahepatic whole organ grafts, transplantation of "forbidden" organs, side effects, mechanisms, and practical pharmacokinetics. *Transplant Proc.* 1991; 23, 914-9.
32. Rosen JM, Hentz VR, Kaplan EN. Fascicular tubulization: a cellular approach to peripheral nerve repair. *Ann Plast Surg.* 1983; 11: 397.
33. Gold BG, Densmore V, Shou W, Matzuk MM, Gordon HS. Immunophilin FK506-binding protein 52 (not FK506 binding protein 12) mediates the neurotrophic action of FK506. *J Pharm Exp Term.* 1999; 289: 1202-10.
34. Fansa H, Keilhoff G, Altmann S, Plogmeier K, Wolf G, Schneider W. The effect of the immunosuppressant FK506 on peripheral nerve regeneration following nerve grafting. *J Hand Surg.* 1999; 24:38-42.
35. Bora Jr FW, Bednar JM, Osterman AL, Brown MJ, Summer AJ. Prosthetic nerve grafts: a resorbable tube as an alternative to autogenous nerve grafting. *J Hand Surg Am.* 1987; 12: 685-92.
36. Gold BG, Katoh K, Storm-Dickerson T. The immunosuppressant FK 506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *J Neurosci.* 1995; 15: 7509-16.
37. Doolabh V, Mackinnon SE. FK506 accelerates functional recovery following nerve grafting in a rat model. *Plast Reconstr Surg.* 1999; 103:1928.
38. Cole JS, Messing A, Trojanowski JQ, Lee VM. Modulation of axon diameter and neurofilaments by hypomyelinating Schwann cells in transgenic mice. *J Neurosci.* 1994; 14: 6956-66.
39. Thomas PK. The cellular response to nerve injury. The effect of repeated crush injuries. *J Anat.* 1970; 106:463-70.
40. De Medinaceli L. Interpreting nerve morphometry data after experimental traumatic lesions. *J Neurosci Methods.* 1995; 58:29-37.