

Efeitos do dimetilsulfóxido e da pentoxifilina na vitalidade de retalhos cutâneos em ratos

Effects of dimethylsulfoxide and pentoxifylline in the vitality of cutaneous flaps in rats

STEPHANIE LUZIA DA COSTA PEDRETTI¹; CÍCERO DE LIMA RENA, ECBC-MG²; MARIA CHRISTINA MARQUES NOGUEIRA CASTANON²; ANA PAULA DO NASCIMENTO DUQUE²; FERNANDO HENRIQUE PEREIRA¹; TARCIZO AFONSO NUNES¹.

R E S U M O

Objetivos: verificar a influência do dimetilsulfóxido e da pentoxifilina na vitalidade e no processo de reparo tecidual de retalhos cutâneos em ratos. **Método:** foram estudados 30 ratos Wistar, nos quais foi confeccionado retalho cutâneo dorsal de 2cm de largura por 8cm de comprimento, de base caudal, e distribuídos em três grupos: Grupo Controle (n=10) com aplicação de gaze umedecida com solução salina a 0,9%, no leito do retalho, por 30 segundos; Grupo dimetilsulfóxido (n=10) com injeção de 1ml de dimetilsulfóxido a 5% divididos em cinco injeções de 0,2ml na transição dos segmentos do retalho; Grupo pentoxifilina (n=10) com injeção de 1ml pentoxifilina 20mg/kg, divididos em cinco injeções de 0,2ml na transição dos segmentos do retalho. Os fármacos foram administrados no transoperatório, em dose única e por via subcutânea. Os retalhos cutâneos foram observados quanto às alterações de cor e textura. No décimo dia de pós-operatório aferiu-se a dimensão do tecido viável e de necrose, seguido da exérese da peça para análise histológica. **Resultados:** a medida da dimensão de tecido viável e de necrose dos grupos não apresentou diferenças. A análise histológica mostrou que o grupo dimetilsulfóxido apresentou neovascularização, infiltrado inflamatório com leucócitos e estroma conjuntivo mais estruturado. O grupo pentoxifilina, mostrou neovascularização e infiltrado inflamatório com granulação moderada e intensa. O grupo controle evoluiu com maior índice de necrose no segmento distal. **Conclusão:** dimetilsulfóxido e pentoxifilina influenciaram na vitalidade do retalho e no processo de reparo tecidual. Entretanto, não evitaram a necrose macroscopicamente.

Descritores: Cicatrização. Dimetil Sulfóxido. Pentoxifilina. Ratos. Retalhos Cirúrgicos.

INTRODUÇÃO

Os retalhos cutâneos são um dos pilares das reconstruções na especialidade de Cirurgia Plástica. Recurso cirúrgico amplamente utilizado nas situações de perda de tecido do sistema tegumentar devido a trauma, ressecção de tumor e isquemia, podem apresentar várias complicações, entre elas, hematoma, infecção, deiscência e necrose. A confecção de retalho cutâneo consiste em elevação, descolamento e reposicionamento no leito, procedimento que pode induzir a uma série de eventos, entre os quais o déficit vascular, com diminuição da perfusão, por período variável e transitório¹. Além da interrupção parcial do fluxo sanguíneo, o retorno venoso no plexo dérmico e subdérmico são prejudicados. A oclusão ou congestão venosa pode ser danosa para a vitalidade do retalho. Os vasos linfáticos também são lesionados, resultando em edema intersticial, colaborando para a diminuição da perfusão capilar. Os nervos sensitivos e simpáticos são lesionados com

a elevação do retalho, e a lesão destes últimos, provoca a liberação de catecolaminas, gerando vasoconstrição e redução do aporte sanguíneo local. É importante salientar que o retalho cutâneo tem que sobreviver aos eventos que ocorrem no período de diminuição da perfusão¹.

A isquemia do retalho cutâneo na área mais distante do suprimento vascular, principalmente no segmento distal, mesmo que fugaz e por curto período, pode gerar espécies reativas de oxigênio. O mecanismo envolvido na reperfusão, com o restabelecimento do aporte vascular e afluxo de oxigênio no tecido isquêmico, pode culminar em alterações celulares, inflamatórias, metabólicas mediadas por radicais livres, com modificações estruturais e funcionais na célula, podendo contribuir para a necrose tecidual²⁻⁷. Esse evento exige adaptações orgânicas e, quando possível, o uso de fármacos antioxidantes pode reduzir os metabólitos tóxicos responsáveis pelo dano tecidual.

Simultaneamente aos acontecimentos descritos com o trauma cirúrgico e elevação do retalho, ocorre

1 - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil. 2 - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

processo inflamatório mediado por cininas, serotonina e histamina, ocasionando aumento da permeabilidade da microcirculação com edema tecidual, que prejudica a perfusão e contribui para diminuir a vascularização no segmento distal do retalho⁷. O edema tecidual pós-trauma pode durar de quatro a 24 horas⁸⁻¹⁰. A necrose parcial ou total do retalho cutâneo pode requerer outras intervenções cirúrgicas, sendo esta uma situação desafiadora para o cirurgião.

Várias pesquisas experimentais empregaram fármacos com o intuito de atenuar o processo de formação de espécies reativas de oxigênio e o edema tecidual, e de estimular o processo de reparo tecidual⁷, como a hialuronidase⁸, dimetilsulfóxido^{9,11-13}, sildenafil¹⁰, pentoxifilina^{6,14-16}, estreptoquinase e alopurinol¹⁷, L-arginina¹⁸, ácido *Kaurenoic*¹⁹ e seiva do látex da *Hevea brasiliensis*²⁰. O dimetilsulfóxido tem ação analgésica e anti-inflamatória, atua na coagulação, principalmente na cascata do ácido aracdônico, é inibidor da agregação plaquetária e age como vasodilatador subdérmico, antioxidante, removedor de radicais livres, exercendo efeito protetor do fenômeno isquemia e reperfusão^{2,5,9,11-13,19}. A pentoxifilina tem propriedade hemorreológica, aumenta a deformabilidade de eritrócitos e atua na cascata da coagulação, com liberação de tromboxane e aumento da síntese de prostaciclina. Como importante vasodilatador, age no mecanismo de imunomodulação morfológica e bioquímica e contribui para diminuir as espécies reativas de oxigênio^{4,6,14-16,19}.

O presente estudo se propõe a avaliar os efeitos do dimetilsulfóxido (DMSO) e da pentoxifilina (PTFL) na vitalidade de retalhos cutâneos em ratos.

MÉTODOS

Foram utilizados 30 ratos, machos, linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*, Rodentia Mammalia), não isogênicos, com média de idade de três meses e peso médio de 302 gramas, adquiridos pelo Centro de Biologia da Reprodução (CBR) da Universidade Federal de Juiz de Fora - MG (UFJF-MG). Os princípios éticos em experimentação animal foram obedecidos de acordo com o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Todos os protocolos e procedimentos estão de acordo com a Lei Federal no 11.734, de 08/10/200821-23 e o projeto

foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, conforme protocolo 251/2013.

A amostra foi dividida em três grupos, distribuídos da seguinte forma: Grupo Controle (n=10): gaze umedecida com solução salina 0,9%, no leito do retalho, por 30 segundos; Grupo dimetilsulfóxido - DMSO (n=10): injeção de 1ml de dimetilsulfóxido a 5% divididos em cinco injeções de 0,2ml na transição dos segmentos do retalho; Grupo pentoxifilina - PTFL (n=10): injeção de pentoxifilina 20mg/kg, diluída com água bidestilada para completar o volume de 1ml, divididos em cinco injeções de 0,2ml na transição dos segmentos do retalho.

Os animais foram anestesiados com 90mg/kg de cloridrato de cetamina a 5%, associado a 10mg/kg de xilazina a 2% por via intraperitoneal²⁰. O desenho do retalho, realizado no dorso dos animais com caneta azul de retroprojektor (*pilot*) e régua milimétrica, foi de 2cm x 8cm (16cm²), de acordo com retalho de McFarlane, retangular, com suprimento vascular de base caudal^{3,8,11}. Os retalhos foram divididos a cada 2,6cm em segmentos proximal, intermediário e distal e a dissecação do retalho foi realizada até o panículo carnoso, incluindo-o. Todos os animais dos três grupos foram submetidos ao procedimento cirúrgico com a mesma técnica e, após elevação do retalho, foram submetidos à injeção dos fármacos. Estes foram aplicados nas bordas do retalho, no transoperatório, em dose única, por via subcutânea, com seringa de 1ml, agulha de 3mm, conforme esquema a seguir: duas injeções de 0,2ml no lado direito e duas injeções do lado esquerdo, aplicadas na transição do segmento proximal e intermediário e na transição do segmento intermediário e distal, e uma injeção de 0,2ml no centro do segmento distal (Figura 1). Em seguida, o retalho era reposicionado no leito e suturado com pontos simples, separados, com fio de nylon monofilamentar 4.0, e com distância de 0,5cm entre eles. Não foi utilizado antibiótico e não foram realizados curativos.

Os animais foram observados, diariamente, avaliando-se o comportamento, peso e aspecto do retalho. Dimensão total e dimensão de tecido viável foram aferidas, com o animal anestesiado, antes do procedimento. Dimensão total e dimensão de tecido de necrose foram aferidas, com animal anestesiado, no dia da eutanásia. As medidas foram aferidas pelo mesmo observador e com

régua milimétrica. Considerou-se como aspecto macroscópico de tecido viável aquele com coloração e textura normais ou com poucas alterações na camada superficial da pele, e necrose, quando a pele apresentava textura endurecida, coloração escura e crosta²⁴.

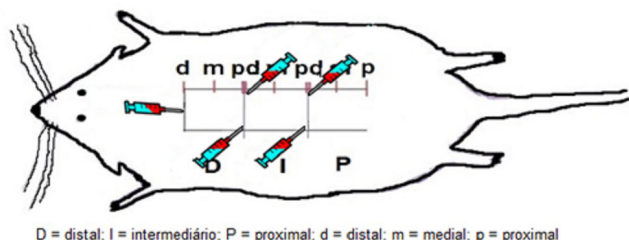


Figura 1. Esquema de administração dos fármacos.

No décimo dia de pós-operatório os animais foram mortos sob anestesia com 180mg/kg de cetamina a 5% e 20mg/kg de xilazina 2%²³. Realizou-se exérese da peça cutânea do retalho, que foi aderida em molde de papel filtro e colocada em solução de formaldeído tamponado neutro a 10% por 48 horas para fixação. A peça foi devidamente identificada e enviada para análise histológica, que foi realizada em cortes de espessura de 4µm coradas com hematoxilina e eosina. As etapas foram realizadas no Laboratório de Patologia da Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora - MG e no Departamento de Morfologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora-MG por observador que desconhecia o grupo da amostra estudada. Utilizou-se o microscópio *Olympus BX 51*. O estudo histológico do retalho foi feito com o intuito de avaliar a evolução do processo de reparo tecidual e o efeito dos fármacos dimetilsulfóxido e pentoxifilina na vitalidade dos retalhos cutâneos^{7,10,25,26}. Na análise qualitativa de cada amostra de segmento proximal, intermediário e distal observou-se a epiderme, camadas da derme e as camadas do pânículo carnoso. Considerou-se granulação a presença de vasos neoformados e infiltrado inflamatório leucocitário, e necrose a presença de elementos desvitalizados.

As variáveis categóricas foram: granulação, granulação com leucócitos, granulação e/ou necrose, analisadas na porção central do segmento proximal, intermediário e distal, respectivamente^{10,25,26}. As variáveis foram divididas em seis categorias, atribuindo-se os res-

pectivos escores e descrições de cada uma, de acordo com os achados histológicos: a) AUSENTE (escore=0) - ausência de vasos e elementos celulares da granulação; b) DISCRETA (escore=1) - granulação com poucos vasos, fibras colágenas e leucócitos esparsos no campo óptico; c) MODERADA (escore=2) - granulação com maior frequência de vasos dispersos no campo e de fibras colágenas e leucócitos formando agregados com áreas livres de infiltrado; d) INTENSA (escore=3) - granulação com vasos dispostos em todo o campo, fibras colágenas e leucócitos com agregado denso sem área livre de infiltrado; e) INTENSA + NECROSE (escore=4) - granulação com vasos dispostos em todo o campo, fibras colágenas e leucócitos formando agregado denso sem área livre de infiltrado, com áreas de necrose, intercaladas ou próximas do tecido de granulação, denominada granulação e focos de necrose; f) NECROSE (escore= 5) - campos repletos de elementos desvitalizados, evidenciados com frequência, denominada necrose.

A captura das imagens das lâminas foi realizada no Laboratório de Genética da UFJF-MG, com o programa eletrônico Image - Pró Plus 4.5 média *Cybernetics®* acoplado ao microscópio *Olympus BX 51*, com aumento de 25x, 40x e de 100x. A documentação fotográfica dos animais foi realizada em todas as etapas do experimento, nos mesmos dias: D1, D3, D5, D7, D10, em todos os grupos, pelo mesmo observador, com câmera digital profissional Cannon EF 100 mm, 1:2: 8 USM - Tóquio - Japão.

O cálculo amostral foi realizado com nível de significância entre 0,01 e 0,05, coeficiente de variação de 15 a 20% para diferenças entre os grupos tratados e controle¹⁷. O estudo estatístico das variáveis dos três grupos foi realizado com o software *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, *Statistics 18* e as variáveis categóricas da análise histológica foram analisadas pelo software *R Core version 3.0.1(2013:05.16)*, ambos com a contribuição do Núcleo de Apoio Bioestatística da Faculdade de Medicina da UFMG. Os pares de médias diferentes das variáveis categóricas estudadas foram analisados pelo teste ANOVA e teste exato de Fisher. As associações entre os grupos controle, DMSO e PTFL foram interpretadas e apuradas. O resíduo ajustado foi igual ou superior a 1,96, quando houve associação significativa entre a variável do grupo e a categoria e valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quatro animais morreram no pós-operatório imediato, sendo três do grupo PTFL e um do grupo controle. No décimo dia do pós-operatório, um animal do grupo DMSO apresentou líquido claro e trabéculas no leito, sugestivo de infecção. Os cinco animais foram substituídos. À observação clínica até o décimo dia, os animais do experimento não apresentaram sinais de sofrimento, como postura encurvada, alterações de comportamento, secreção ocular ou nasal, eriçamento de pelos e diarreia. Eles aceitaram alimentação

e água de rotina. O aspecto do retalho cutâneo variou desde a palidez, cianose até a necrose. A textura no segmento distal em todos os grupos foi se modificando gradativamente, tornando-se endurecida, com crostas, com diferenças sutis entre o grupo DMSO e PTFL. A delimitação da necrose tecidual foi observada no sétimo dia de pós-operatório. A medida da dimensão total do retalho, dimensão do tecido viável, dimensão do tecido com necrose, de cada animal, assim como as porcentagens equivalentes entre os três grupos foi submetida ao teste ANOVA e não apresentou diferença significativa, com $p > 0,05$ (Tabela 1).

Tabela 1. Médias e desvios-padrões (dp) do retalho e valor de p.

Dimensão do retalho de pele	Controle	DMSO	PTFL	p
	M (dp)	M (dp)	M (dp)	
Dimensão total (cm)	7,16 (±0,00)	6,98 (±0,36)	6,87 (±0,30)	0,240
Tecido viável (cm)	3,81 (±0,53)	3,85 (±0,75)	3,69 (±0,51)	0,831
Tecido com necrose (cm)	3,35 (±0,47)	3,13 (±0,63)	3,18 (±0,47)	0,630
Tecido viável (%)	53,17 (±6,40)	53,98 (±10,03)	53,69 (±6,87)	0,973
Tecido com necrose (%)	46,37 (±6,40)	45,37 (±9,24)	45,41 (±6,96)	0,888

A frequência dos números absolutos das amostras na variável granulação e granulação/leucócitos nos segmentos proximal e intermediário não foi significativa, com valor de $p > 0,05$. O grupo controle apresentou a variável granulação/necrose, com três amostras com granulação intensa (escore=3), uma amostra com granulação intensa e focos de necrose (escore=4) e seis amostras com necrose (escore=5), isoladamente. O grupo de animais tratado com dimetilsulfóxido (DMSO) apresentou na variável granulação/necrose três amostras com granulação intensa (escore=3), sete amostras com granulação intensa e focos de necrose (escore=4). O grupo de animais tratado com pentoxifilina (PTFL) apresentou na variável granulação/necrose três amostras com granulação moderada (escore=2), cinco amostras com granulação intensa (escore=3) e apenas duas amostras com granulação intensa com focos de necrose (escore=4). A frequência dos números absolutos das amostras na variável granulação/necrose no segmento distal nos grupos controle, DMSO e PTFL

foram significativas, $p=0,0004791$. Nenhuma amostra dos animais dos grupos DMSO e PTFL apresentou necrose (escore=5), isoladamente comparados ao grupo controle, que apresentou seis amostras com necrose ($p=0,0004791$). Esses resultados sugerem efeitos dos fármacos no reparo tecidual (Tabela 2).

A figura 2 mostra fotomicrografia de corte histológico do segmento distal do grupo controle, onde se notam elementos com infiltrado inflamatório e predominância de vacúolos, edema e necrose. A figura 3 mostra fotomicrografia de corte histológico do segmento distal do grupo DMSO com elementos com infiltrado inflamatório intensos com focos de necrose e neovascularização, estroma de tecido conjuntivo estruturado. A figura 4 mostra fotomicrografia de corte histológico do segmento distal do grupo PTFL que revela elementos com infiltrado inflamatório moderado, neovascularização e ausência de necrose. Todas as amostras foram analisadas com o aumento de 100x e coloração hematoxilina e eosina.

Tabela 2. Escores atribuídos na avaliação histológica.

Variável/Grupo	Escore (categoria)	Controle	DMSO	PTFL	<i>p</i>
Granulação	Ausente (0)	5	9	5	0,124
	Discreta	5	1	5	
Granulação/ Leucócitos	Discreta (1)	5	7	4	0,643
	Moderada (2)	5	3	5	
	Intensa (3)	0	0	1	
	Moderada (2)	0	0	3*	
Granulação/ Necrose*	Intensa (3)	3	3	5*	0,0004791
	Intensa/Necrose (4)	1	7*	2	
	Necrose (5)	6*	0	0	

* significância estatística

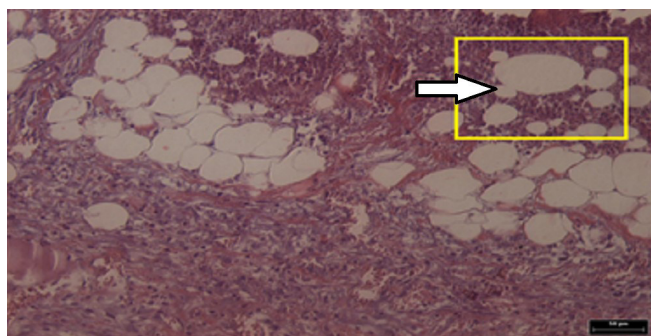


Figura 2. Fotomicrografia grupo controle: infiltrado inflamatório, edema, necrose, H.E- 100X.

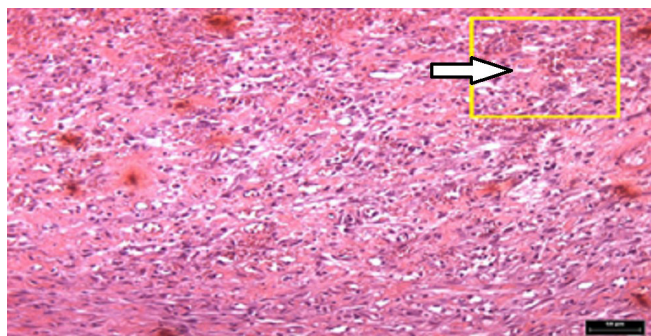


Figura 3. Fotomicrografia grupo DMSO: vasos neoformados infiltrado inflamatório H.E-100X.

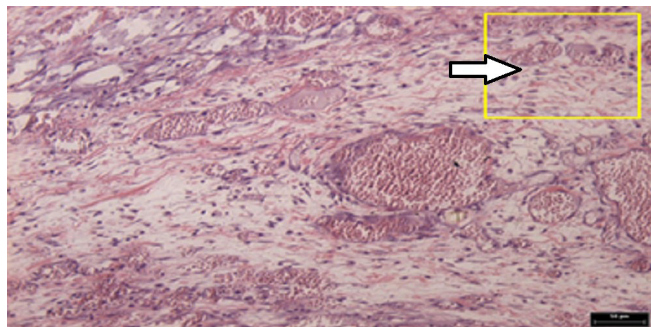


Figura 4. Fotomicrografia grupo PTFL: vasos neoformados infiltrado inflamatório H.E 100X.

DISCUSSÃO

A opção pelo rato para o experimento desta pesquisa se deu pela facilidade na aquisição do animal, manejo mais fácil, baixo custo e condições exequíveis para pesquisa. Além, disso, esse animal é amplamente utilizado como modelo em pesquisa^{1,4,8,9,11,14,16}. Padronizou-se o retalho cutâneo de McFarlane, com suprimento vascular de base caudal e criou-se uma condição de dificuldade do retorno venoso, favorecendo o edema tecidual, o aumento da pressão capilar e o conseqüente aumento de necrose, permitindo assim a investigação da influência dos possíveis efeitos do DMSO e da PTFL sobre o reparo tecidual e sobre a vitalidade do retalho diante destas condições^{3,8,11,24,27-29}.

Estudos apontam que as dimensões de tecidos com necrose dos retalhos cutâneos delimitaram-se no sétimo dia de pós-operatório²⁴. No presente trabalho decidiu-se manter a observação clínica dos animais por dez dias, tendo em vista que Almeida et al.⁹, em 2004, relataram que o período necessário para a reorganização do suprimento vascular do retalho foi de nove dias.

A administração dos fármacos foi realizada com agulha de 3mm para reduzir agressão local, e o volume de 1ml, para não provocar edema e evitar a diminuição da perfusão. A via subcutânea foi escolhida pela melhor dispersão da substância, pois é de fácil acesso, capaz de obter nível adequado de concentração nos tecidos adjacentes ao retalho, com pouca absorção sistêmica, aumen-

tando, assim, a segurança da administração⁹. Não encontramos na literatura estudo com a administração de PTFL, mas apenas a pesquisa de Almeida⁹, com DMSO por via subcutânea.

A reperusão da área isquêmica pode levar à formação de espécies reativas de oxigênio que causam dano tecidual e culminam com necrose⁴. O estresse oxidativo, resultado deste processo, inicia-se a partir dos primeiros minutos após o trauma e pode ser um dos fatores responsáveis pela morte celular, com perda tecidual, principalmente no segmento distal do retalho. Consideramos que o trauma cirúrgico, como a confecção do retalho, provoca um desequilíbrio endógeno na formação de espécies reativas de oxigênio, desde os primeiros minutos de pós-operatório. Embasamo-nos na premissa de que o estresse oxidativo ocorre precocemente no trauma cirúrgico, e repercute durante toda a cicatrização do retalho, motivo pelo qual optou-se por realizar as injeções dos fármacos no transoperatório, em dose única^{1,2,4,9,10}. Em pesquisas anteriores, verificou-se que as substâncias antioxidantes²¹, assim como o DMSO e a PTFL podem atuar de maneira favorável e precoce na ferida operatória^{1,4,5,6,9,11-16,19}.

Os segmentos intermediários do retalho são aqueles chamados de "zona de transição", pois estão entre a porção proximal, onde a sobrevivência dos retalhos é esperada, devido à proximidade do aporte vascular, e a porção distal, onde a necrose pode ocorrer, devido à maior distância do suprimento sanguíneo. Essas áreas submetidas a período de isquemia e posterior reperusão são aquelas em que a intervenção farmacológica pode modificar a evolução do retalho. O propósito é melhorar a vitalidade do ret-

lho a partir da vasodilatação na microcirculação e aumento da pressão de perfusão com consequente benefício para os tecidos¹⁰. Sendo o DMSO e a PTFL fármacos detentores de propriedades antioxidantes, a proposta da pesquisa foi administrá-los pela via subcutânea e avaliar os efeitos no reparo tecidual do retalho. Observou-se presença de elementos histológicos da granulação como neovascularização exuberante, infiltrado inflamatório com leucócitos no grupo PTFL e estroma conjuntivo mais estruturado com neovascularização no grupo DMSO, além de ausência de amostras com necrose no grupo tratado com PTFL^{25,26}. Verificou-se necrose em 60% das amostras no segmento distal no grupo controle.

Esta pesquisa vislumbrou um horizonte para o uso de DMSO e de PTFL com a finalidade de ampliar estratégias eficazes para melhorar a vitalidade dos retalhos cutâneos, diminuindo ou até mesmo evitando a necrose. Estes fármacos têm custo acessível e se encontram disponíveis e com possibilidade de uso terapêutico nos retalhos cutâneos. Necessária se faz dedicação à novas pesquisas com o escopo de promover conhecimentos sobre a segurança e as modificações teciduais da pele sob a influência desses fármacos e, assim, extrapolar o seu uso para prática médica.

Nosso estudo demonstrou que DMSO e PTFL influenciaram a vitalidade do retalho cutâneo e o processo de reparo tecidual em ratos. Os animais tratados com esses fármacos apresentaram neovascularização e infiltrado com leucócitos estatisticamente superiores aos observados nos animais do grupo-controle, que expressaram tecidos desvitalizados. Entretanto, não evitaram a necrose macroscopicamente.

ABSTRACT

Objectives: to verify the influence of dimethylsulfoxide and pentoxifylline on the vitality of cutaneous flaps in rats and the tissue repair process. **Methods:** were studied 30 Wistar rats, submitting them to a 2cm wide by 8cm long dorsal cutaneous flap, of caudal base. We distributed the animals in three groups: Control Group (n=10) with application gauze moistened with 0.9% Saline in the flap bed for 30 seconds; Dimethylsulfoxide group (n=10), with administration of 1ml of 5% dimethylsulfoxide divided into five injections of 0.2ml in the transition of the flap segments; Pentoxifylline group (n=10), with administration of pentoxifylline 20mg/kg, diluted to 1ml and divided into five injections of 0.2ml in the transition of the flap segments. Drugs were administered intraoperatively, in a single dose and subcutaneously. We observed the skin flaps for changes in color and texture. On the 10th postoperative day, we checked the dimensions of viable and necrotic tissues, followed by excision of the specimen for histological analysis. **Results:** the measurements of length of the viable and necrotic tissues between groups showed no differences. Histological analysis showed that the Dimethylsulfoxide group presented neovascularization, inflammatory infiltrate with leukocytes and more structured conjunctival stroma. The Pentoxifylline group showed neovascularization and inflammatory infiltrate, with moderate to intense granulation. The control group evolved with a higher rate of necrosis in the distal segment. **Conclusion:** dimethylsulfoxide and pentoxifylline influenced the vitality of the flap and the tissue repair process. However, they did not prevent necrosis macroscopically.

Keywords: Wound Healing. Dimethyl Sulfoxide. Pentoxifylline. Rats. Surgical flaps.

REFERÊNCIAS

1. Cymrot M, Percário S, Ferreira LM. Comportamento do estresse oxidativo e da capacidade antioxidante total em ratos submetidos a retalhos cutâneos isquêmicos. *Acta Cir Bras.* 2004;19(1):18-26.
2. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quím Nova.* 2006;29(1):113-23.
3. Camargo CP, Margarido NF, Guandelini E, Vieira GA, Jacomo AL, Gemperli R. Description of a new experimental model skin flap for studying skin viability in rats. *Acta Cir Bras.* 2014;29(3):166-70.
4. Campos EBP, Yoshida WB. O papel dos radicais livres na fisiopatologia da isquemia e reperfusão em retalhos cutâneos: modelos experimentais e estratégias de tratamento. *J Vasc Br.* 2004;3(4):357-66.
5. Guimarães SB, Kimura OS, Vasconcelos PRL. Dimetilsulfóxido atenua a lesão de isquemia-reperfusão em testículo de ratos. *Acta Cir Bras.* 2010;25(4):357-61.
6. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med.* 2011;32(4-6):234-46.
7. Balbino CA, Pereira LM, Curi R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. *Rev Bras Cienc Farm.* 2005;41(1):27-51.
8. Acevedo-Bogado CE, Bins-Ely J, D'Acampora AJ, Neves RE. Efeito da hialuronidase na sobrevivência de retalhos cutâneos em ratos. *Acta Cir Bras.* 2002;17(Suppl. 1):14-6.
9. Almeida KG, Fagundes DJ, Manna MCB, Montero EFS. Ação do dimetil-sulfóxido na isquemia de retalhos randômicos de pele em ratos. *Acta Cir Bras.* 2004;19(6):649-57.
10. Barral SM, Araújo ID, Vidigal PV, Mayrink CA, Araújo AD, Costa PR. Effects of sildenafil on the viability of random skin flaps. *Acta Cir Bras.* 2011; 26(4):314-9.
11. Adamson JE, Horton CE, Crawford HH, Ayers WT Jr. The effects of dimethyl sulfoxide on the experimental pedicle flap: a preliminary report. *Plast Reconstr Surg.* 1966;37(2):105-10.
12. Celen O, Yildirim E, Berberoglu U. Prevention of wound edge necrosis by local application of dimethylsulfoxide. *Acta Chir Belg.* 2005;105(3):287-90.
13. Melo JUDS, Vasconcelos PRLD, Santos JMV, Campos Júnior MM, Barreto MVA, Kimura ODS. Efeitos do dimetilsulfóxido no estresse oxidativo e na regeneração hepática pós-hepatectomia em ratos. *Rev Col Bras Cir.* 2008;35(2):103-8.
14. Babaei S, Bayat M, Nouruzian M, Bayat M. Pentoxifylline improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2013;700(1-3):165-72.
15. Brasileiro JL, Fagundes DJ, Miji LON, Oshima CTF, Teruya R, Marks G, et al. Isquemia e reperfusão de músculo sóleo de ratos sob ação da pentoxifilina. *J Vasc Bras.* 2007;6(1):50-63.
16. Leal PR, Cammarota MC, Sbalchiero J, Marques MM, Moreira M. Efeitos da pentoxifilina e o cloridrato de buflomedil em retalhos randomizados em ratos sob influência da nicotina. *Rev Soc Bras Cir Plast.* 2004;19(3):31-42.
17. Moura T, Marques AA, Bernal SO, Gagliocca GD, Gemperli R, Ferreira MC. Estudo da ação da estreptoquinase e do alopurinol em retalhos cutâneos em ilha submetidos à isquemia prolongada: estudo experimental em ratos. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(5):601-5.
18. Guimarães MVTN, Moreira GHG, Rocha LP, Nicoluzzi JEL, Souza CJF, Repka JCD. Ação da L-arginina na evolução de retalhos cutâneos de ratos sob exposição à nicotina. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(1):49-54.
19. Silva JJ, Pompeu DG, Ximenes NC, Duarte AS, Gramosa NV, Carvalho KM, et al. Effects of kaurenoic acid and arginine on random skin flap oxidative stress, inflammation, and cytokines in rats. *Aesthetic Plast Surg.* 2015;39(6):971-7.
20. Penhavel MVC, Tavares VH, Carneiro FP, Sousa JBD. Effect of Hevea brasiliensis latex sap gel on healing of acute skin wounds induced on the back of rats. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(1):48-53.
21. Eckelman WC, Kilbourn MR, Joyal JL, Labiris R, Valliant JF. Justifying the number of animals for each experiment. *Nucl Med Biol.* 2007;34(3):229-32.
22. Damy SB, Camargo RS, Chammas R, Figueiredo LFPD. Aspectos fundamentais da experimentação animal: aplicações em cirurgia experimental. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(1):103-11.

23. Universidade Federal de Minas Gerais. Comitê de Ética em Experimentação Animal. Protocolos anestésicos comumente utilizados em animais de pequeno porte. Belo Horizonte: CETEA-UFMG; 2012.
24. Pace D, Campos AC, Graf R. Efeito de substâncias antioxidantes (vitamina C, vitamina E e ginkgo biloba) na viabilidade de retalho cutâneo dorsal em ratos. *Rev Soc Bras Cir Plast.* 2006;21(2):77-81.
25. Garros IC, Campos ACL, Tâmbara EM, Tenório SB, Torres OJM, Agulham MA, et al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. *Acta Cir Bras.* 2006;21(Suppl. 3):55-65.
26. Martins NLP, Malafaia O, Ribas-Filho JM, Heibel M, Baldez RN, Vasconcelos PRL, et al. Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitoneal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu). *Estudo controlado em ratos.* *Acta Cir Bras.* 2006;21(Suppl 3):66-75.
27. Costa W, Silva AL, Costa GR, Nunes TA. Histology of the rectus abdominis muscle in rats subjected to cranial and caudal devascularization. *Acta Cir Bras.* 2012;27(2):162-7.
28. Ohara H, Kishi K, Nakajima T. Rat dorsal paired island skin flaps: a precise model for flap survival evaluation. *Keio J Med.* 2008;57(4):211-6.
29. Kelly CP, Gupta A, Keskin M, Jackson IT. A new design of a dorsal flap in the rat to study skin necrosis and its prevention. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63(9):1553-6.

Recebido em: 06/04/2017

Aceito para publicação em: 25/05/2017

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Endereço para correspondência:

Stephanie Luzia da Costa Pedretti

E-mail: stephanielpedretti@yahoo.com.br / tan@medicina.ufmg.br