Article published online: 2022-05-27



# Efeito dos imunossupressores tacrolimus e ciclosporina na regeneração de nervos periféricos: Revisão sistemática e metanálises

## *Effect of Tacrolimus and Cyclosporine Immunosuppressants on Peripheral Nerve Regeneration: Systematic Review and Meta-analysis*

Stéphanie Farias Seixas[1] Gabriele Carra Forte[3] Gabriela Agne Magnus[4] Valentina Stanham[4] Rita Mattiello[2] Jefferson Braga Silva[1]

[1] Serviço de Cirurgia da Mão e Microcirurgia Reconstrutiva, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil
[2] Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança; Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil
[3] Departamento de Radiologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, RS, Brasil
[4] Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS Brasil

**Endereço para correspondência** Stéphanie Farias Seixas, MsC, Rua Arthur de Azevedo Machado, 759, apartamento 502, edifício água marinha, bairro Costa Azul. Salvador, BA, CEP 41770790, Brasil (e-mail: tetifns@yahoo.com.br).

Rev Bras Ortop 2022;57(2):207–213.

**Resumo**

As lesões nervosas periféricas são uma causa importante de busca por atendimento médico. Elas ocorrem quando há a interrupção da continuidade das estruturas e do bloqueio da propagação dos impulsos nervosos, afetando a capacidade funcional dos indivíduos. Para avaliar os efeitos dos imunossupressores tacrolimus e ciclosporina na regeneração de nervos periféricos, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos artigos publicados até setembro de 2018, que se propunham avaliar os efeitos dos imunossupressores tacrolimus e ciclosporina na regeneração nervosa e neuroproteção, disponíveis nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, Oxford Pain Relief Database e LILACS. A pesquisa analisou um total de 56 artigos, dos quais 22 foram para metanálise. A análise estatística sugere o efeito protetor do tacrolimus na regeneração do número de axônios mielinizados (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,93–2,39; $p < 0{,}01$); todavia tal efeito não foi observado em relação à ciclosporina (IC95%: - 0,38–1,18; $p = 0{,}08$). Ela também sugere haver uma relação significativa entre o uso do tacrolimus e a espessura da mielina (IC95%:

**Palavras-chave**
- regeneração nervosa
- nervo periférico
- imunossupressores
- FK506
- tacrolimus
- ciclosporina

**recebido**
18 de Janeiro de 2021
**aceito**
12 de Abril de 2021

**DOI** https://doi.org/10.1055/s-0041-1736467.
**ISSN** 0102-3616.

© 2022. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

2,00–5,71; $p < 0,01$). O uso de imunossupressores na regeneração de lesão nervosa periférica promove um aumento no número de axônios mielinizados de forma geral, independentemente da dose administrada. Além disso, garante uma maior espessura da mielina, um maior peso muscular e restabelecimento do índice da função do nervo ciático. Todavia, a heterogeneidade foi alta na maioria das análises realizadas.

## Abstract

Peripheral nerve damage is an important cause of seeking medical attention. It occurs when the continuity of structures is interrupted and the propagation of nervous impulses is blocked, affecting the functional capacity of individuals. To assess the effects of the immunosuppressants tacrolimus and cyclosporine on the regeneration of peripheral nerves, a systematic review of the literature was carried out. The articles included were published until September 2018 and proposed to evaluate the effects of the immunosuppressants tacrolimus and cyclosporine on nerve regeneration and neuroprotection, available in the MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, Oxford Pain Relief Database, and LILACS databases. The research analysed a total of 56 articles, of which 22 were included in the meta-analysis. Statistical analysis suggests the protective effect of tacrolimus in the regeneration of the number of myelinated axons (95% confidence interval [CI]: 0.93–2.39; $p < 0.01$); however, such effect was not observed in relation to cyclosporine (95%CI: - 0.38–1.18; $p = 0.08$) It also suggests that there is a significant relationship between the use of tacrolimus and myelin thickness (95%CI= 2.00–5.71; $p < 0.01$). The use of immunosuppressants in the regeneration of peripheral nerve damage promotes an increase in the number of myelinated axons in general, regardless of the administered dose. In addition, it ensures greater myelin thickness, muscle weight and recovery of the sciatic functional index. However, heterogeneity was high in most analyses performed.

**Keywords**
- nerve regeneration
- peripheral nerve
- immunosuppressive agents
- FK506
- tacrolimus
- cyclosporine

## Introdução

Os nervos periféricos consistem em estruturas que podem ser acometidas por lesões que podem repercutir em deficiências motoras e sensoriais importantes.[1] As lesões nervosas periféricas (LNPs) causam a interrupção da continuidade das estruturas e o bloqueio da propagação dos impulsos nervosos e, consequentemente, afetam a capacidade funcional dos indivíduos.[2–6]

As LNPs são mais frequentes nos membros superiores, trazendo problemas principalmente nas habilidades funcionais da mão. A regeneração da lesão no pós-trauma é de grande complexidade e o indivíduo pode apresentar sequelas graves. Desta forma, as LNPs, além de promover prejuízos funcionais, promovem prejuízos também na qualidade de vida dos sujeitos e prejuízos financeiros diretos devido à impossibilidade da realização das atividades de vida diárias e indiretos devido aos cuidados relacionados ao tratamento.[7]

As estratégias terapêuticas para o tratamento das LNPs representam um grande desafio na medicina regenerativa em decorrência das condições biológicas complexas e da ausência de biomateriais para uma reconstrução eficaz dos nervos.[8] O tratamento categoriza-se por duas modalidades e depende exclusivamente do tipo de lesão apresentada: em situações mais graves, como na neurotmese, recomenda-se os tratamentos cirúrgicos; já para as condições menos graves, como na axonotmese e na neuropraxia, indica-se os tratamentos farmacológicos conservadores.[5]

O desenvolvimento de fármacos que promovam a taxa de regeneração nervosa e elevem o grau de restituição funcional após a lesão pode trazer benefícios de extrema importância para os pacientes que apresentam LNP. Dentre estes, os imunossupressores foram inicialmente utilizados para impedir a rejeição de aloenxertos.[9,10]

O tacrolimus, também denominado FK506 ou fujimicina ($C_{44}H_{69}O_{12}$), é um medicamento do grupo dos macrolídeos, o qual foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA, na sigla em inglês) para a prevenção da rejeição de aloenxertos, porém apresenta também propriedade de regeneração nervosa via imunossupressão.[11]

Outro imunossupressor importante para evitar rejeições em transplantes de órgãos é a ciclosporina, a qual pode promover uma diminuição expressiva da morbidade quando comparada com os métodos de imunossupressão precoce. No âmbito da regeneração nervosa, o mecanismo de ação da ciclosporina ainda é contraditório. Alguns investigadores revelam que o efeito local da ciclosporina A (CsA) na regeneração nervosa periférica foi investigado após a transecção do nervo periférico em modelos experimentais imunossuprimidos com CsA. A maioria destes estudos concentrou-se no efeito local da CsA na regeneração nervosa periférica, e não na sobrevida do aloenxerto.[12–15]

 © 2022. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

Considerando a ação promissora dos imunossupressores, não existe um consenso na literatura acerca da efetividade destes medicamentos. Desta forma, o objetivo da presente investigação consiste em revisar as evidências científicas da repercussão do uso de imunossupressores na regeneração de LNPs.

## Materiais e Métodos

O presente trabalho foi conduzido conforme as diretrizes para escrita de revisão sistemática PRISMA e foi registrado na plataforma PROSPERO, a qual encontra-se disponível no site (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO).

A estratégia de busca foi realizada mediante a identificação dos estudos, sem restrição de idioma, publicados desde a incepção até setembro de 2018 nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISI Web of Science (http://www.webofknowledge.com), Oxford Pain Relief Database e LILACS. Como literatura cinzenta, artigos potencialmente elegíveis foram também procurados nas referências bibliográficas dos materiais pesquisados nas bases de dados acima citadas. Primeiramente, a busca foi realizada no MEDLINE e as demais buscas foram adaptadas para as outras bases.

A seguir apresentamos a busca de base utilizada: "*Peripheral Nerve Injuries*" (mesh), "*Peripheral Nerve Injury*," "*Nerve Injuries, Peripheral*," "*Nerve Injury, Peripheral*." Para intervenção: "*tacrolimus*" (mesh), "*Prograf*," "*Prograft*," "*FR900506*," "*FR 900506*," "*FR900506*," "*Anhydrous tacrolimus*," "*tacrolimus*, *Anhydrous*," "*tacrolimus Anhydrous*," "*Anhydrous*, *tacrolimus*," "*FK-506*," "*FK 506*," "*FK506*," "*Cyclosporine*," "*Cyclosporin*," "*Cyclosporine A*," "*Ciclosporin*," "*Cyclosporin A*," "*Neoral*," "*Sandimmun Neoral*," "*CyA-NOF*," "*CyA NOF*," "*Sandimmune*," "*Sandimmun*," "*CsA-Neoral*," "*CsA Neoral*," "*CsANeoral*," "*OL 27-400*," "*OL 27 400*," "*OL 27400*," "*Cyclosporins*," "*Immunosuppressive Agents*," "*Agents*, *Immunosuppressive*," "*Immunosuppressants*." Para desfechos: "*Nerve Regeneration* (mesh)," "*Nerve Regenerations*," "*Regeneration*, *Nerve*," "*Regenerations*, *Nerve*," "*Neuronal Protection*," "*Protection*, *Neuronal*," "*Neural Protection*," "*Protection*, *Neural*," "*Neuron Protection*," "*Protection*, *Neuron*".

A estratégia PICO utilizada na presente revisão foi: P, lesão de nervos periféricos; I, o uso dos imunossupressores tacrolimus (FK-506) e/ou CsA; C, o uso de tratamento sem imunossupressor; e O, desfechos relacionados a regeneração nervosa. Foram incluídos na presente revisão todos os tipos de desenhos de estudo nos quais a intervenção é descrita pelo uso dos imunossupressores tacrolimus (FK-506) e/ou CsA, e nos quais os desfechos avaliados estão relacionados à regeneração nervosa periférica/neuroproteção. Revisões, estudos duplicados e estudos editoriais foram excluídos, além de investigações in vitro, estudos realizados no sistema nervoso central e estudos de doenças degenerativas nervosas. No caso de estudos duplicados, aquele com maior tamanho de amostra foi considerado.

Qualquer tipo de desfecho que indique ou mensure regeneração nervosa e/ou neuroproteção após lesão nervosa periférica foi aceito; parâmetros histológicos morfométricos e de imunohistoquímica da regeneração nervosa, sejam convencionais ou computadorizados, como contagem de neurônios motores (axônios mielinizados) por microscopia, medida da espessura da bainha de mielina (análise morfométrica de calibre axonal), cálculo de taxa de regeneração axonal determinada por radiomarcação, aumento de peso e massa muscular corporal, desfechos eletroneurofisiológicos, e desfechos funcionais por avaliação de motricidade e sensibilidade mensurados por testes usuais ou não usuais.

A seleção dos estudos e a extração de dados deu-se da seguinte forma: dois autores trabalharam de forma independente e verificaram o resumo e o título dos resultados da pesquisa. As diferenças foram resolvidas por discussão ou consulta com um terceiro autor para consenso. Todos os artigos potencialmente relevantes foram investigados como texto completo. Onde houve diferenças de opinião, o terceiro autor que inicialmente não avaliou os artigos definiu uma decisão final entre os três autores. Para os estudos que atenderam aos critérios de inclusão, dois autores procederam, de forma independente, à extração de dados utilizando modelos padronizados de extração de dados.

Foram seguidas as instruções dadas pelo manual Cochrane para revisões sistemáticas de intervenções para avaliação dos riscos de vieses.

O risco de viés nas investigações inseridas ocorreu de forma independente por dois autores, através dos seguintes itens: geração de sequência adequada (viés de seleção); alocação adequadamente ocultada (viés de seleção); se o conhecimento das intervenções alocadas foi adequadamente prevenido durante o estudo; avaliação de participantes e pessoal (viés de desempenho) avaliadores de resultados (viés de detecção); se os dados de resultados incompletos foram adequadamente abordados (viés de atrito); se os relatórios do estudo estavam livres da sugestão de relato seletivo de resultados (viés de relato). O estudo foi aparentemente livre de outros problemas que poderiam colocá-lo em risco de viés. Divergências decorrentes de diferentes interpretações foram resolvidas por consenso. Quando informações adicionais foram necessárias à revisão, os autores reavaliaram o estudo quando essas informações foram disponibilizadas pelos autores do artigo.

A análise estatística foi feita pelo software estatístico R 3.6.0 e interface RStudio, versão 1.2.1335 (R Foundation, Viena, Áustria). A metanálise foi realizada com o uso do pacote "meta" e comando "metacont." O método de variância invertida com efeitos randômicos foi utilizado para agregar os resultados. Os estudos que apresentavam múltiplos grupos de intervenção e/ou controle tiveram resultados de média e desvio padrão agrupados de acordo com a metodologia descrita por Higgins et al.[16]

O g de Hedges foi utilizado para a estimativa do tamanho de efeito representando diferenças médias padronizadas (SMD, na sigla em inglês). A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q e pelo $I^2$. O $I^2$ representa a quantidade de variação total que é explicada pela variação entre os estudos. Valores de $I^2$ de $\sim$ 25, 50 e 75% são

 © 2022. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

considerados como indicando baixa, moderada e alta heterogeneidade, respectivamente.

Todas as metanálises realizadas demonstraram heterogeneidade nos estudos; portanto, deve-se utilizar o tamanho do efeito apresentado no indicador modelo de efeitos aleatórios.

## Resultados

Após a identificação dos artigos, a remoção de duplicatas e a exclusão depois da avaliação dos critérios de elegibilidade, foram inclusos 56 estudos para a presente pesquisa.

Ademais, a maioria dos autores optou por lesionar o nervo ciático[15,17,18] ou tibial[19–25] e o tempo dos estudos variou de 7 dias[26] até 1 ano de observação.[27]

Mesmo que, para a maioria dos autores, a administração de tacrolimus ou ciclosporina não apresente efeitos colaterais, alguns artigos relatam episódios de rejeição e efeitos adversos.[10,19,28]

De todos os estudos, o tipo de anestésico mais recorrente é o pentobarbital[4,10,17,21,26,29–33] ou cetamina[15,19,20,24,25,27,34–38] associada à medetomidina[20,25,35] ou xilazina.[15,18,19,27,36–38]

Dos 56 artigos em questão, apenas 22 foram selecionados para realização da metanálise (Material suplementar, disponível na versão on-line). Os resultados obtidos através da análise dos estudos estão apresentados evidenciados nas figuras a seguir:

De acordo com a ►**Figura 1**, o SMD combinado dos estudos incluídos foi 1,66 (intervalo de confiança [IC] 95% = 0,93–2,39; $p < 0{,}01$), sugerindo o efeito protetor do uso de tacrolimus no que concerne à regeneração do número de axônios mielinizados. O valor de $I^2$ foi 89%, indicando elevada heterogeneidade.

A ►**Figura 2** apresenta um SMD de 1,70 (IC95% = 0,78–2,62; $p < 0{,}01$), indicando que a dose do tacrolimus $\leq$ 2 mg exibiu efeito significativo no que concerne à quantidade de axônios mielinizados.

A ►**Figura 3** também aponta que o tacrolimus na dose > 2 mg também exibiu relação significativa quanto ao número de axônios mielinizados, visto que o SMD constatado foi 1,54 (IC95% = 0,06–3,03; $p < 0{,}01$).

Quando foi avaliado o uso de ciclosporina para a regeneração nervosa, o valor de SMD foi 0,40 (IC95% = - 0,38–1,18; $p = 0{,}08$), não evidenciando resultado significativo do uso deste imunossupressor quanto ao número de axônios mielinizados de forma geral. Ao analisar especificamente o uso de tacrolimus e a espessura da mielina, o SMD foi 3,85 (IC95% = 2,00–5,71; $p < 0{,}01$), sugerindo a existência de relação significativa entre ambas as variáveis. Também verificou-se que a

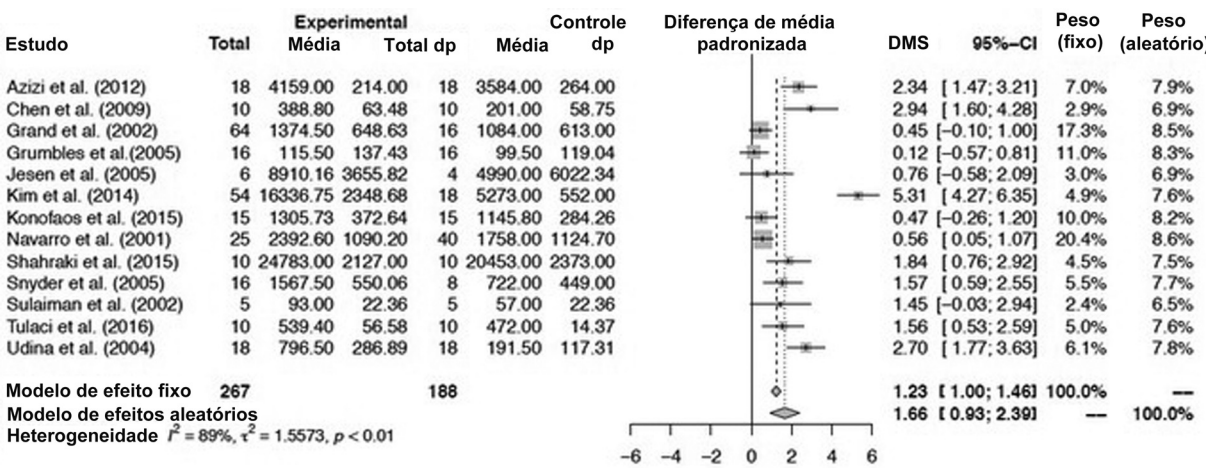


**Fig. 1** Relação do uso de tacrolimus com o número de axônios mielinizados.

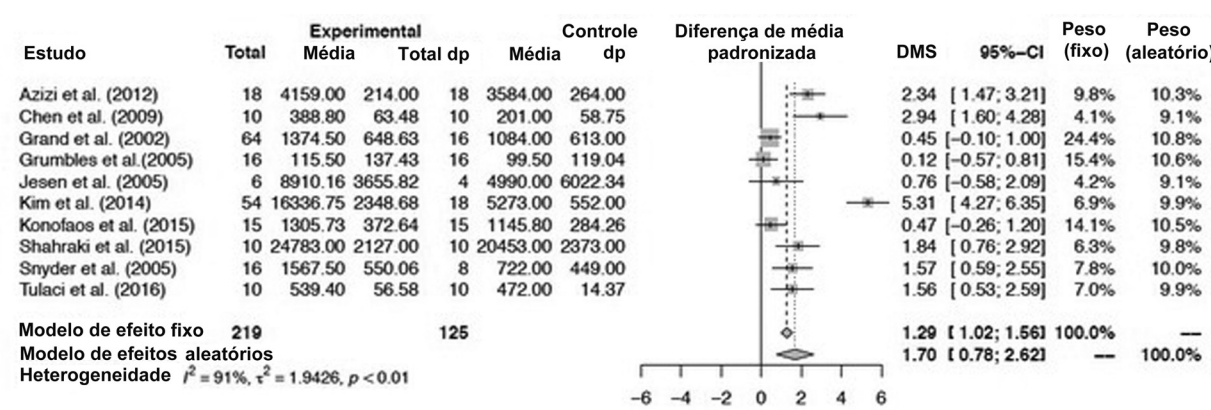


**Fig. 2** Relação do uso de tacrolimus (dose $\leq$ 2 mg) com o número de axônios mielinizados.

 © 2022. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

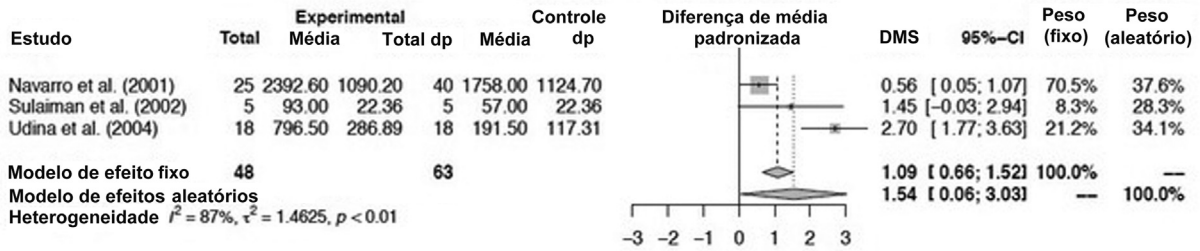


**Fig. 3** Relação do uso de tacrolimus (dose >2 mg) com o número de axônios mielinizados.

utilização de tacrolimus correlacionou-se significativamente com o peso muscular, visto que o SMD foi 2,45 (IC95% = 0.68–4.22; $p < 0{,}01$).

Sugere-se que existe um benefício significativo entre o uso de tacrolimus e o índice da função do nervo ciático, pois foi obtido um SMD de 3,34 (IC95% = 1,44–5,24; $p < 0{,}01$). Quando avaliamos o uso de tacrolimus na dose $\leq$ 2 mg e o índice da função do nervo ciático, foi obtido um SMD de 3,76 (IC95% = 1,11–6,41; $p < 0{,}01$), sugerindo uma relação significativa. Ao utilizar uma dose de tacrolimus de 2 mg, o SMD foi 2,74 (IC95% = - 0,59–6,07; $p < 0{,}01$), indicando que existe associação significativa entre o uso de tacrolimus nesta dose e o índice da função do nervo ciático.

## Discussão

A presente revisão sistemática evidencia que o uso de imunossupressores na regeneração de LNPs promove um aumento no número de axônios mielinizados de forma geral, independentemente da dose administrada; além disso, garante uma maior espessura da mielina, maior peso muscular e restabelecimento do índice da função do nervo ciático. Todavia, a heterogeneidade foi alta na maioria das análises realizadas.

Em consonância com a maioria dos autores, as investigações mostraram que o imunossupressor tacrolimus exibe relação com o aumento do número de fibras nervosas e do diâmetro axonal, nos quais os axônios poderiam se regenerar em vários tamanhos e formas.[4,17,21,35,38,39]

Verificou-se também que o tacrolimus é considerado um imunossupressor com potência maior que a ciclosporina. Tal resultados expõe a relação entre o uso destes medicamentos com a quantidade de axônios mielinizados.[17,19,21,40]

As doses dos fármacos também expõem uma relação com a ocorrência dos seus efeitos, embora a maioria dos resultados tenha exposto que não existe efeito dose-dependente com base no uso dos imunossupressores.[4,10,21,37,39]

Com relação ao mecanismo de ação da regeneração nervosa, os autores mencionam que a proteína de ligação FKBP52 é responsável pela ação neurotrófica do tacrolimus, visto que a expressão do GAP-43, uma proteína essencial para a formação de cone de crescimento e alongamento axonal, é elevada na presença deste medicamento em lesões de nervos periféricos, fazendo com que tal proteína seja mantida ou tenha sua expressão reinduzida.[21,37,40]

Ademais, os autores também evidenciaram a importância do uso de imunossupressores principalmente quando o reparo das lesões era feito com aloenxertos, visto que o tacrolimus aumenta significativamente a taxa de regeneração e a sua retirada repercutia em rejeição do enxerto, deterioração acentuada da função e perda de fibras em regeneração.[10,35]

No tocante à espessura da mielina e ao peso muscular, os autores verificaram que o tacrolimus dobrou o número de motoneurônios regenerados e as espessuras da bainha de mielina. Além disso, o tacrolimus promoveu um aumento da taxa de recuperação do peso muscular.[4,21,28,39,41]

Quanto à função ciática, o tacrolimus demonstrou ser eficaz na recuperação do índice funcional ciático, embora alguns autores tenham evidenciado que tais efeitos ocorreriam de forma incompleta.[4,36,42,43]

Outro fator que merece ênfase são os efeitos adversos provocados pelo tacrolimus e que foram mencionados pelos autores, como ganho de peso, lesões superficiais no local das injeções, prurido, nefrotoxicidade ou até mesmo morte de animais.[10,19,28] Tal evidência reitera a importância de se utilizar doses mínimas do medicamento para evitar estes efeitos indesejados, visto que a eficácia do fármaco não exibe relação estreita com a dose.

É importante salientar as questões relacionadas ao risco de viés, considerando-se a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a seleção e as variáveis de confusão. No que se refere aos aspectos estruturais e metodológicos dos textos analisados, verificou-se a ausência de informações nas seguintes categorias: resumo, objetivos, procedimentos éticos e procedimentos de coleta. A ausência de informações nessas categorias demonstra uma deficiência estrutural e metodológica dos estudos desenvolvidos, resultando em trabalhos incompletos.

Ademais, a não inclusão de outras bases de dados na busca dos artigos e o viés de publicação, já que investigações com resultados negativos na maioria das vezes não são publicadas ou são publicadas em revistas não indexadas nas bases de dados selecionadas, podendo interferir na generalização dos resultados da revisão.

Outro fator importante refere-se à existência de poucos estudos correlacionados aos procedimentos de regeneração nervosa com enxertos, não sendo possível comparar as diferenças entre cada técnica de lesão nervosa. A presente revisão constatou falta de padronização de substâncias anestésicas, de doses dos imunossupressores e do tipo de lesão. Desta forma, é provável que existam interpretações errôneas, embora esta fosse uma alternativa para incluir e comparar os dados dos estudos.

 © 2022. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

O número limitado de trabalhos e as diferenças metodológicas entre eles dificultam a generalização dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos incluídos na presente meta-análise apontou delineamentos transversais, dificultando a análise da relação de causalidade entre o uso de imunossupressores e regeneração de nervos periféricos. Contudo, embora apresentem muitas limitações, os resultados do presente estudo são consistentes.

No tocante à elevada heterogeneidade dos estudos de uma forma geral, uma possível justificativa para a relativa variabilidade dos resultados de estudos de lesões nervosas experimentais consiste na variedade de modelos e métodos de teste utilizados; além disso, não houve um limite temporal na pesquisa dos artigos, tampouco de idiomas e aspectos geográficos, os quais podem influenciar de alguma forma.

Menciona-se também que a estratégia de busca foi feita por somente um pesquisador, o que pode colaborar para algum viés ou perda de informação/estudo durante a execução do processo. Nem todos os artigos inseridos forneceram os valores de média, desvio padrão ou erro padrão das variáveis analisadas; sendo assim, não se pode calcular o tamanho do efeito para todas as investigações. Observou-se também que o tamanho amostral foi relativamente pequeno, favorecendo o desenvolvimento de erros do tipo I, repercutindo diretamente no valor do tamanho do efeito das variáveis estudadas.

## Considerações Finais

O presente estudo objetivou realizar uma revisão sistemática com metanálise dos estudos que abordam a temática das repercussões da terapia farmacológica do tacrolimus e da ciclosporina na regeneração de nervos periféricos, buscando compilar os resultados de trabalhos que vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos sobre o tema.

Verificou-se que os efeitos dos imunossupressores na regeneração nervosa mostrou-se consistente, principalmente pelo aumento no número de axônios mielinizados de forma geral, independentemente da dose administrada, na espessura da mielina, no peso muscular e no índice da função do nervo ciático.

Espera-se que o presente estudo possa contribuir para o conhecimento científico e para aplicações no contexto de saúde. Com o intuito de aprimorar futuras pesquisas, autores de estudos controlados devem optar por uma abordagem amostral mais robusta e aperfeiçoar o pareamento do grupo controle, pois algumas variáveis podem ajudar a minimizar as diferenças entre os grupos; validar protocolos indiretos para avaliação da lesão em nervos periféricos; evidenciar com maior clareza as possíveis complicações crônicas que possam comprometer a função neuronal dos envolvidos, aprimorando a caracterização da amostragem e evitar subestimar ou superestimar o grupo experimental ou o grupo controle.

### Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Referências


1 Sasso L. Análise comparativa da fotobioestimulação e da sinvastatina após lesão por esmagamento do nervo ciático em camundongos [TCC - graduação em Fisioterapia]. Araranguá: Universidade Federal de Santa Catarina; 2017

2 Barbosa RI, Marcolino AM, de Jesus Guirro RR, Mazzer N, Barbieri CH, de Cássia Registro Fonseca M. Comparative effects of wavelengths of low-power laser in regeneration of sciatic nerve in rats following crushing lesion. Lasers Med Sci 2010;25(03): 423–430

3 Oliveira FB, Pereira VM, da Trindade AP, Shimano AC, Gabriel RE, Borges AP. Action of therapeutic laser and ultrasound in peripheral nerve regeneration. Acta Ortop Bras 2012;20(02):98–103

4 Chen B, Song Y, Liu Z. Promotion of nerve regeneration in peripheral nerve by short-course FK506 after end-to-side neurorrhaphy. J Surg Res 2009;152(02):303–310

5 Luiz L. Avaliação da lesão nervosa periférica por meio da eletromiografia de superfície [dissertação]. Uberlândia - MG: Universidade Federal de Uberlândia; 2015

6 Wang CZ, Chen YJ, Wang YH, et al. Low-level laser irradiation improves functional recovery and nerve regeneration in sciatic nerve crush rat injury model. PLoS One 2014;9(08):e103348

7 Lundborg G, Rosén B. Hand function after nerve repair. In: Acta Physiologica. Vol 189. Acta Physiol (Oxf); 2007:207–217

8 Yin Y, Xiao G, Zhang K, et al. Tacrolimus- and Nerve Growth Factor-Treated Allografts for Neural Tissue Regeneration. ACS Chem Neurosci 2019;10(03):1411–1419

9 Tuma P, Ferreira MC, Nakamoto HA, et al. Influência da imunossupressão na regeneração nervosa com utilização de aloenxertos. Estudo experimental em ratos. Acta Ortop Bras 2008;16(01): 41–44

10 Udina E, Rodríguez FJ, Verdú E, Espejo M, Gold BG, Navarro X. FK506 enhances regeneration of axons across long peripheral nerve gaps repaired with collagen guides seeded with allogeneic Schwann cells. Glia 2004;47(02):120–129

11 Grinsell D, Keating CP. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. BioMed Res Int 2014;2014:698256

12 Taskinen HS, Röyttä M Cyclosporin A affects axons and macrophages during Wallerian degeneration. J Neurotrauma 2000;17 (05):431–440

13 Meirer R, Babuccu O, Unsal M, et al. Effect of chronic cyclosporine administration on peripheral nerve regeneration: a dose-response study. Ann Plast Surg 2002;49(01):96–103

14 Konofaos P, Terzis JK. FK506 and nerve regeneration: past, present, and future. J Reconstr Microsurg 2013;29(03):141–148

15 Mohammadi R, Heydarian H, Amini K. Effect of local administration of cyclosporine A on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve transection model. Chin J Traumatol 2014;17(01): 12–18

16 Higgins JP, Green S, Eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration 2011 [updated March 2011]. Available from http://handbook.cochrane.org/

17 Navarro X, Udina E, Ceballos D, Gold BG. Effects of FK506 on nerve regeneration and reinnervation after graft or tube repair of long nerve gaps. Muscle Nerve 2001;24(07):905–915

18 McGrath AM, Brohlin M, Wiberg R, et al. Long-Term Effects of Fibrin Conduit with Human Mesenchymal Stem Cells and Immunosuppression after Peripheral Nerve Repair in a Xenogenic Model. Cell Med 2018;10:2155179018760327

19 Jost SC, Doolabh VB, Mackinnon SE, Lee M, Hunter D. Acceleration of peripheral nerve regeneration following FK506 administration. Restor Neurol Neurosci 2000;17(01):39–44

20 Ogden MA, Feng FY, Myckatyn TM, et al. Safe injection of cultured schwann cells into peripheral nerve allografts. Microsurgery 2000;20(07):314–323


 © 2022. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.

21 Sulaiman OAR, Voda J, Gold BG, Gordon T. FK506 increases peripheral nerve regeneration after chronic axotomy but not after chronic schwann cell denervation. Exp Neurol 2002;175 (01):127–137
22 Myckatyn TM, Ellis RA, Grand AG, et al. The effects of rapamycin in murine peripheral nerve isografts and allografts. Plast Reconstr Surg 2002;109(07):2405–2417
23 Sobol JB, Lowe JB III, Yang RK, Sen SK, Hunter DA, Mackinnon SE. Effects of delaying FK506 administration on neuroregeneration in a rodent model. J Reconstr Microsurg 2003;19(02):113–118
24 Brenner MJ, Fox IK, Kawamura DH, et al. Delayed nerve repair is associated with diminished neuroenhancement by FK506. Laryngoscope 2004;114(03):570–576
25 Snyder AK, Fox IK, Nichols CM, et al. Neuroregenerative effects of preinjury FK-506 administration. Plast Reconstr Surg 2006;118 (02):360–367. Doi: 10.1097/01.prs.0000227628.43867.5b
26 Udina E, Ceballos D, Verdú E, Gold BG, Navarro X. Bimodal dose-dependence of FK506 on the rate of axonal regeneration in mouse peripheral nerve. Muscle Nerve 2002;26(03):348–355
27 Song Y, Wang Z, Wang Z, Zhang H, Li X, Chen B. Use of FK506 and bone marrow mesenchymal stem cells for rat hind limb allografts. Neural Regen Res 2012;7(34):2681–2688
28 Sun HH, Saheb-Al-Zamani M, Yan Y, Hunter DA, Mackinnon SE, Johnson PJ. Geldanamycin accelerated peripheral nerve regeneration in comparison to FK-506 in vivo. Neuroscience 2012; 223:114–123
29 Grumbles RM, Casella GTB, Rudinsky MJ, Godfrey S, Wood PM, Thomas CK. The immunophilin ligand FK506, but not the P38 kinase inhibitor SB203580, improves function of adult rat muscle reinnervated from transplants of embryonic neurons. Neuroscience 2005;130(03):619–630
30 Cottrell BL, Perez-Abadia G, Onifer SM, et al. Neuroregeneration in composite tissue allografts: effect of low-dose FK506 and mycophenolate mofetil immunotherapy. Plast Reconstr Surg 2006;118 (03):615–623, discussion 624–625
31 Scharpf J, Strome M, Siemionow M. Immunomodulation with anti-alphabeta T-cell receptor monoclonal antibodies in combination with cyclosporine A improves regeneration in nerve allografts. Microsurgery 2006;26(08):599–607
32 Kvist M, Sondell M, Kanje M, Dahlin LB. Regeneration in, and properties of, extracted peripheral nerve allografts and xenografts. J Plast Surg Hand Surg 2011;45(03):122–128
33 Udina E, Gold BG, Navarro X. Comparison of continuous and discontinuous FK506 administration on autograft or allograft repair of sciatic nerve resection. Muscle Nerve 2004;29(06): 812–822
34 McGrath AM, Brohlin M, Kingham PJ, Novikov LN, Wiberg M, Novikova LN. Fibrin conduit supplemented with human mesenchymal stem cells and immunosuppressive treatment enhances regeneration after peripheral nerve injury. Neurosci Lett 2012; 516(02):171–176
35 Grand AG, Myckatyn TM, Mackinnon SE, Hunter DA. Axonal regeneration after cold preservation of nerve allografts and immunosuppression with tacrolimus in mice. J Neurosurg 2002;96(05):924–932
36 Utuk A, Sarikcioglu L, Demirel BM, Demir N. The immunosuppressive agent FK506 prevents subperineurial degeneration and demyelination on ultrastructural and functional analysis. Curr Neurovasc Res 2009;6(04):252–258
37 Shahraki M, Mohammadi R, Najafpour A. Influence of Tacrolimus (FK506) on Nerve Regeneration Using Allografts: A Rat Sciatic Nerve Model. J Oral Maxillofac Surg 2015;73(07):1438.e1–1438.e9
38 Tulaci KG, Tuzuner A, Karadas Emir H, et al. The effect of tacrolimus on facial nerve injury: Histopathological findings in a rabbit model. Am J Otolaryngol 2016;37(05):393–397
39 Azizi S, Mohammadi R, Amini K, Fallah R. Effects of topically administered FK506 on sciatic nerve regeneration and reinnervation after vein graft repair of short nerve gaps. Neurosurg Focus 2012;32(05):E5
40 Costa MP, Cunha AS, Silva CF, et al. A utilização do tubo de ácido poliglicólico e FK506 na regeneração de nervos periféricos. Acta Ortop Bras 2006;14(01):25–29
41 Que J, Cao Q, Sui T, et al. Tacrolimus reduces scar formation and promotes sciatic nerve regeneration. Neural Regen Res 2012;7 (32):2500–2506
42 Rustemeyer J, van de Wal R, Keipert C, Dicke U. Administration of low-dose FK 506 accelerates histomorphometric regeneration and functional outcomes after allograft nerve repair in a rat model. J Craniomaxillofac Surg 2010;38(02):134–140
43 Kim YT, Hei WH, Kim S, et al. Co-treatment effect of pulsed electromagnetic field (PEMF) with human dental pulp stromal cells and FK506 on the regeneration of crush injured rat sciatic nerve. Int J Neurosci 2015;125(10):774–783

 © 2022. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.