



## **NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS NA CICATRIZAÇÃO CIRÚRGICA E NA FALHA DE ANASTOMOSES: MECANISMOS IMUNOTROMBÓTICOS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

Jéssica Franco Cançado Richard<sup>1</sup>; Natasha Rebouças Ferraroni<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Graduando em medicina pela Centro Universitário de Brasília (UniCeub), Brasília – Distrito Federal, [jessica.richard@sempreceub.com](mailto:jessica.richard@sempreceub.com);

<sup>2</sup> PhD Alergista e Imunologista, Brasília, Distrito Federal, [nferraroni@gmail.com](mailto:nferraroni@gmail.com).

**INTRODUÇÃO:** A cicatrização cirúrgica resulta de uma sequência coordenada de eventos inflamatórios, proliferativos e de remodelação tecidual. Neutrófilos desempenham papel central na fase inflamatória inicial, promovendo defesa antimicrobiana e remoção de detritos celulares. Nos últimos anos, tem-se destacado a participação das Neutrophil Extracellular Traps (NETs) nesse processo. As NETs consistem em redes extracelulares de DNA associadas a histonas citrulinadas e proteínas antimicrobianas liberadas por neutrófilos ativados durante o processo de NETose. Embora contribuam para a contenção de patógenos no sítio cirúrgico, evidências recentes indicam que sua formação excessiva pode amplificar a inflamação local, promover imunotrombose e interferir negativamente na cicatrização, especialmente em contextos de anastomoses intestinais.

**OBJETIVOS:** Analisar o papel das NETs na cicatrização cirúrgica e discutir sua possível participação na fisiopatologia da falha de anastomoses, bem como estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da NETose.

**METODOLOGIA:** Realizou-se revisão narrativa da literatura nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram selecionados artigos publicados entre 2021 e 2025 utilizando descritores relacionados a neutrófilos, NETs, cicatrização, anastomose intestinal, inflamação e trombose. Foram incluídos estudos experimentais e revisões que abordavam mecanismos moleculares da NETose e sua influência no reparo tecidual.

**RESULTADOS:** A formação de NETs ocorre em resposta a estímulos inflamatórios presentes no tecido lesionado e envolve ativação da enzima peptidil arginase deiminase 4, (PAD4) responsável pela citrulinização de histonas e descondensação da cromatina neutrofílica. O material nuclear liberado forma estruturas reticulares capazes de aprisionar microrganismos e concentrar proteínas antimicrobianas no foco inflamatório. Entretanto, estudos recentes demonstram que componentes das NETs também



interagem com plaquetas e fatores da coagulação, promovendo deposição de fibrina e formação de microtrombos na microcirculação tecidual.

**DISCUSSÃO:** A persistência de NETs no sítio cirúrgico pode induzir fenômenos de imunotrombose, comprometendo a perfusão microvascular e reduzindo o aporte de oxigênio necessário ao reparo tecidual. Além disso, proteínas presentes nessas estruturas, como elastase e metaloproteinases liberadas por neutrófilos, podem degradar componentes da matriz extracelular e interferir na deposição de colágeno por fibroblastos. Em anastomoses intestinais, esse processo pode ser particularmente relevante, uma vez que a integridade da matriz colagênica e a adequada angiogênese são determinantes para a resistência mecânica da sutura. Estudos experimentais também sugerem que as NETs podem favorecer a formação de biofilmes bacterianos no local da anastomose, perpetuando a inflamação e aumentando o risco de deiscência. Nesse contexto, estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da NETose têm sido investigadas. Entre elas destacam-se o uso de desoxirribonuclease, capaz de degradar o DNA extracelular presente nas NETs, e o desenvolvimento de inibidores da PAD4 que atuam bloqueando etapas iniciais da formação dessas estruturas. Adicionalmente, medidas perioperatórias voltadas à preservação da microcirculação e à redução da inflamação local podem contribuir para limitar estímulos que favorecem a formação excessiva de NETs.

**CONCLUSÃO:** As NETs representam importante mecanismo da resposta imune ao trauma cirúrgico, porém sua formação exacerbada pode contribuir para inflamação persistente, imunotrombose e degradação da matriz extracelular, fatores potencialmente envolvidos na falha de cicatrização e na deiscência de anastomoses. A compreensão desses mecanismos abre perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de modular a NETose e melhorar os desfechos do reparo cirúrgico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anastomose; Cicatrização; Inflamação; Neutrófilos.

## REFERÊNCIAS

**BRINKMANN, V.; ZYCHLINSKY, A.** Neutrophil extracellular traps and their role in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*, London, v. 22, p. 499-512, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00698-z>.

**SABBATINI, M.; MAGNELLI, V.; RENÒ, F.** NETosis in wound healing: when enough is enough. *Cells*, Basel, v. 10, n. 3, p. 494, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030494>.



**YANG, S. et al.** Neutrophil extracellular traps in wound healing and tissue repair. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 24, n. 12, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241210114>.

**ZHANG, Y. et al.** Targeting neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases and thrombosis. *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 13, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.866100>.

**ZHU, Z.; ZHOU, S.; LI, S.; GONG, S.; ZHANG, Q.** Neutrophil extracellular traps in wound healing. *Trends in Pharmacological Sciences*, Amsterdam, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2024.09.007>