

# A INTERFERÊNCIA DA NICOTINA NO PROCESSO DE CONSOLIDAÇÃO DE FRATURAS – UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

*Synara Dias Silva<sup>1</sup>, Marcos dos Santos Almeida<sup>2</sup>, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Érica C. T. Ramos<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Universidade do Vale do Paraíba / IP&D, Bioengenharia, synaradias@hotmail.com

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), Dpto de Geriatria, marcosfisiobr@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Universidade do Vale do Paraíba / IP&D, Bioengenharia, eramos@univap.br

**Resumo-** Os hábitos tabágicos têm sido associados a um risco aumentado de diversas patologias, como doenças cardio-vasculares, doenças obstrutivas pulmonares, úlcera péptica, patologias oncológicas e ósseas, entre outras. No que diz respeito ao tecido ósseo, o tabagismo parece ser um fator de risco na osteoporose, na incidência de fratura óssea e no prolongamento do tempo de cicatrização. Dos numerosos constituintes do tabaco, a nicotina está presente em grande quantidade e os resultados de vários estudos experimentais sugerem o seu envolvimento nos efeitos nefastos do tabagismo no tecido ósseo, que contribuem de modo direto ou indireto para uma perturbação do metabolismo celular e tecidual, bem como da sua resposta à agressão, por exemplo a que ocorre durante o processo de regeneração. Incluem vasoconstrição, com alteração na angiogênese e na irrigação dos tecidos, diminuição da tensão do oxigênio e alteração da resposta imunitária, além de efeitos ao nível da adesão, proliferação e diferenciação das células ósseas.

**Palavras-chave:** Nicotina, tabagismo, fratura, consolidação óssea.

**Área do Conhecimento:** Ciências da Saúde

## Introdução

A cicatrização de tecidos músculo-esqueléticos ocorre por meio de resposta tecidual composta de três fases, que não ocorrem separadamente e são descritas como inflamação, reparação e remodelação (MULLER et al., 2004).

A consolidação de uma fratura é um dos mais notáveis processos de reparo do corpo humano, porque dela resulta não somente uma cicatrização, mas uma reconstituição do tecido lesado em outro semelhante à sua formação original. Isto acontece porque o osso está continuamente sendo depositado e absorvido, gerando assim um processo de remodelagem constante do mesmo.

Segundo Adams & Hamlen (1994) no local da fratura ocorre hemorragia, destruição da matriz e morte de células ósseas; para que a reparação se inicie, o coágulo sanguíneo e os restos celulares e da matriz devem ser removidos e então inicia-se a formação de um tecido colágeno altamente vascularizado que se torna progressivamente fibroso; este tecido é então substituído por cartilagem. Esta ponte firme, porém ainda flexível, é conhecida como calo provisório, que é posteriormente fortalecido pela deposição de sais de cálcio dentro da matriz da cartilagem; enquanto isto, células progenitoras do endóstio e perióstio são ativadas e depositam uma rede de osso entrelaçado dentro e em torno do calo provisório, que é transformado desta forma em calo ósseo (CORMACK, GENESER, 2003).

Portanto, a formação óssea constitui um processo dinâmico, sujeito a mecanismos de controle rigorosos, que é muito sensível a influências sistêmicas e locais, por exemplo, à presença de substâncias químicas que afetam de modo direto ou indireto o comportamento das células osteoblásticas nas várias fases de diferenciação.

Diversos estudos tem mostrado possíveis ações deletérias da nicotina durante o processo de cicatrização das fraturas, através da administração de diferentes doses em modelos experimentais submetidos à fraturas abertas ou fechadas em tíbia, rádio e ulna ou cirurgias de fusão espinhal (SKOTT et al., 2006). Porém, o impacto negativo da nicotina sobre o processo de cicatrização óssea não está completamente elucidado, uma vez que ainda persistem algumas controvérsias sobre o assunto.

O objetivo principal deste trabalho é revisar a literatura científica publicada sobre este tema nos últimos treze anos para investigar os efeitos diretos e indiretos da nicotina, o maior constituinte da fase particulada do cigarro, sobre o tecido ósseo.

## Metodologia

O estudo descritivo foi realizado a partir de um levantamento bibliográfico sobre a produção científica a respeito do tema. Foram buscados periódicos nacionais e internacionais integrados às bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIELO,

além da plataforma virtual ISI – Web of Knowledge, no período de 1994 a 2007. Também foram levantadas teses e dissertações disponíveis nas bibliotecas da USP e UNICAMP.

Os artigos científicos foram identificados utilizando-se os seguintes termos : nicotina (nicotine), cicatrização ou regeneração óssea (bone healing or bone regeneration), fratura (fracture), tabagismo (smoking) e a combinação destas palavras.

## Revisão da Literatura

Dahi & Larsen (2004) observaram pacientes submetidos à cirurgia ortopédica na tíbia (fixação externa) correlacionando dados como hábito tabagista, complicações pós-operatórias e duração do tratamento e concluíram que, metade dos pacientes fumantes e apenas um quinto dos pacientes não-fumantes apresentaram complicações como pseudoartrose, por exemplo, e os pacientes fumantes necessitaram de cerca de dezesseis dias a mais de tratamento.

Outro estudo correlacionou o tempo de cicatrização de fraturas abertas de tíbia entre grupos de pacientes fumantes, ex-fumantes e não-fumantes, sendo que, os dois primeiros grupos precisaram de maior tempo para formação do calo ósseo e o grupo de fumantes apresentou pelo menos três vezes mais complicações como osteomielite (CASTILLO et al., 2005).

Saldanha et al. (2004) em estudo experimental com defeitos ósseos criados em mandíbulas de cães, constatou que a administração de nicotina na dose de 2 mg/kg/dia durante quatro meses, influenciou significativamente a densidade do tecido ósseo neoformado, mostrando que a nicotina afetou mas não impediu a regeneração óssea. Foi justificado que, através de efeitos adrenérgicos a nicotina age diretamente nos pequenos vasos causando vasoconstrição, diminuição da tensão de oxigênio, inibe a angiogênese durante a revascularização na área da fratura e diminui a atividade osteoblástica.

Isto é confirmado através de estudos *in vitro* que demonstraram que a nicotina causa efeitos deletérios no metabolismo ósseo, através de uma toxicidade direta sobre as células osteoblásticas, afetando negativamente a morfologia e proliferação celular (PEREIRA et al., 2005; 2006)

Yuhara et al. (2005) enfatizam que a nicotina influencia na diferenciação e mineralização pelos osteoblastos e inibe a diferenciação e ativação de osteoclastos, interferindo desta forma na modulação do metabolismo ósseo.

Estudos *in vitro* também confirmaram que a nicotina suprimiu a formação de fatores de crescimento específicos para o processo da angiogênese (THEISS et al., 2000) e também foi responsável por uma diminuição tanto da fosfatase

alcalina como da produção de colágeno tipo I pelos osteoblastos (TANAKA et al., 2005).

Alterações na produção de colágeno também foram observadas em animais submetidos à cirurgia de tendões, sendo a nicotina responsável por influenciar as propriedades mecânicas do tendão supra-espinhoso de ratos promovendo a formação de colágeno de baixa qualidade, o colágeno do tipo III (GALATZ et al., 2006).

Gullihorn et al. (2005) realizaram estudo *in vitro* com culturas de osteoblastos expostos à diferentes doses de nicotina e à uma mistura de substâncias do cigarro, sem a nicotina; curiosamente foi observado que a nicotina estimulou o metabolismo das células ósseas dependendo da dose, a atividade da fosfatase alcalina e síntese de colágeno enquanto o composto utilizado sem nicotina, exerceu efeito inibitório sobre o metabolismo. O grupo atribuiu a disparidade de resultados obtidos através de estudos *in vitro* à utilização de diferentes tipos celulares e às condições nas quais são mantidas estas culturas, e ainda sugeriu que a maior evidência experimental dos efeitos da nicotina no osso, derivam de estudos sobre o metabolismo ósseo após uma injúria, por exemplo, fratura.

A presença da nicotina inibiu a proliferação celular e síntese de matriz extracelular em células do núcleo pulposo dos discos intervertebrais, em estudo *in vitro* realizado por Akmal et al. (2004).

Através de estudos radiológicos, César-Neto et al. (2005) observaram que a exposição à fumaça do cigarro em ratos durante três meses, também causou significativa redução na densidade óssea das tíbias destes animais.

A administração de 4 mg/kg/dia de nicotina durante três semanas em ratos após fratura transversa de ulna e rádio levou a uma cicatrização óssea atrasada nestes animais, quando comparados à um grupo controle (AGCA et al., 2002).

Raikin et al. (1998) em estudo experimental com coelhos submetidos à osteotomia de tíbia, verificaram que o grupo experimental que recebeu 6 mg/kg/dia de nicotina durante dois meses apresentou falta de continuidade cortical e resultados de testes biomecânicos inferiores aos do grupo controle; o grupo atribuiu a este atraso da cicatrização óssea a diminuição de fluxo sanguíneo para a área da fratura, como resultado do vasoespasmó induzido pela estimulação de receptores nicotínicos nas paredes dos vasos sanguíneos e pelo efeito vasoconstritivo de catecolaminas produzidas pela glândula adrenal em resposta à nicotina circulante.

Curiosamente, existem também publicações relatando que a administração de nicotina em modelos experimentais, até mesmo em altas doses (15 mg/kg/dia) não causou efeitos sobre o tecido ósseo (BALATSOUKA et al., 2005; 2006).

Syversen et al. (1999) submetem ratos à exposição da fumaça de cigarro durante dois anos, sendo que o nível de nicotina presente na inalação foi mantido num estágio que garantisse uma taxa de nicotina no sangue até mais alta do que a observada em fumantes pesados; e mesmo assim, não observaram diferenças significativas através de exames de densitometria óssea e testes biomecânicos realizados no fêmur destes animais.

A administração de 6 mg/kg/dia e 9 mg/kg/dia durante doze semanas em ratos idosos não interferiu na massa óssea e força em vértebras e fêmur dos animais (AKHTER et al., 2003). E ratos em fase de crescimento também foram analisados ao receberem 3 mg/kg/dia e 4,5 mg/kg/dia durante três meses; também não tiveram conteúdo ósseo, densidade, histomorfometria e força óssea alterados em fêmur, tíbia e vértebras lombares (IWANIEC et al., 2000).

Um importante e recente estudo realizado por Skott et al. (2006) comparou a administração da nicotina e do extrato do tabaco (sem nicotina) durante quatro semanas, sobre a força mecânica do osso (fêmur) submetido à fratura fechada. O grupo verificou que o extrato do tabaco sem nicotina prejudicou a força mecânica dos ossos e foi levantada a hipótese de que outros componentes da fase particulada do cigarro, além da nicotina, possam influenciar o processo de consolidação óssea.

## Discussão

Apesar de alguns estudos publicados sobre o tema serem contraditórios, a maioria dos relatos (pesquisas *in vitro* e *in vivo*) demonstraram efeitos deletérios da nicotina sobre o tecido ósseo íntegro ou após injúria (exemplo, fratura, enxertos, criação de defeitos ósseos). A reversibilidade destes efeitos ainda não foi demonstrada nem completamente esclarecida.

Por outro lado, além da nicotina, há cerca de 3500 outros compostos da fase particulada do cigarro e o conhecimento sobre quais destes inúmeros compostos também podem alterar a fisiologia do tecido ósseo, permanece obscuro.

## Considerações finais

O tabagismo tem um efeito negativo sobre grande parte dos órgãos e sistemas do corpo humano.

A nicotina está presente em níveis elevados no fumo do tabaco e parece exercer um papel importante nos efeitos nefastos do fumo no tecido ósseo, provavelmente devido à uma combinação de mecanismos.

Diante disto, faz-se necessário outros estudos que correlacionem os efeitos da nicotina e também

de outros compostos do cigarro sobre o metabolismo do tecido ósseo.

Sabendo que o consumo de cigarros pode afetar adversamente a cura de fraturas ou colocar em risco o sucesso de procedimentos ortopédicos, isto configura mais um motivo para médicos ortopedistas e cirurgiões a encorajar seus pacientes tabagistas ao abandono deste hábito.

## Referências

- ADAMS, J.G; HAMLIN, D.L. Patologia das fraturas e processo de consolidação. In: **Manual de Fraturas**. 10 ed. São Paulo: Editora Artes Médicas, 1994.

- AGCA, M. et al. The effects of nicotine on fracture healing: an experimental study. **J. Musc. Res.** V. 6, n. 2, p. 1190125, 2002.

- AKHTER, M.P et al. Effects of nicotine on bone mass and strength in aged female rats. **J. Orth. Res.** V. 21, p. 14-19, 2003.

- AKMAL, M. et al. Effect of nicotine on spinal disc cells: a cellular mechanism for disc degeneration. **Spine.** V. 29, n. 5, p. 568-575, 2004.

- BALATSOUKA, D. et al. The impact of nicotine on osseointegration. **Clin. Oral Impl. Res.** V. 16, p. 389-395, 2005.

- BALATSOUKA, D. et al. The impact of nicotine on osseointegration; an experimental study in rabbits. **Clin. Oral Impl. Res.** V. 16, p. 268-276, 2005.

- BALATSOUKA, D. et al. Effect of systemic administration of nicotine on healing in osseous defects; an experimental study in rabbits, part II. **Clin. Oral Impl. Res.** V. 17, p. 488-494, 2006.

- CASTILLO, R.C et al. Impact of smoking on fracture healing and risk of complications in limb-threatening open tibia fractures. **J. Orthop. Trauma.** V. 19, n. 3, p. 151-157, 2005.

- CÉSAR-NETO, J.B et al. The influence of cigarette smoke inhalation on bone density; a radiographic study in rats. **Braz. Oral. Res.** V. 19, n. 1, p. 47-51, 2005.

- CORMACK, D.H. Tecido Conjuntivo denso, cartilagem, tecido ósseo e articulações. In: **Fundamentos de Histologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan, 2003.

- DAHI, A.W; LARSEN, S.T. Cigarette smoking delays bone healing. **Acta Orthop. Scand.** V. 75, n. 8, p. 347-357, 2004.

- GALATZ, L.M et al. Nicotine delays tendon-to-bone healing in a rat shoulder model. **The Journal of Bone & Joint Surgery**. V. 88A, n. 9, p. 2027-2034, 2006.
- GENESER, F. Tecido ósseo. In: **Histologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan, 2003.
- GULLIHORN, L; KARPMAN, R; LIPPIELLO, L. Differential effects of nicotine and smoke condensate on bone cell metabolic activity. **J. Orthop. Trauma**. V. 19, n. 1, p. 17-22, 2005.
- IWANIEC, U.T. et al. Effects of nicotine on bone and calciotropic hormones in growing female rats. **Calcif. Tissue Int**. V. 67, p. 68-74, 2000.
- MULLER, S.C. et al. Análise clínica e biomecânica do efeito do diclofenaco sódico na consolidação da fratura da tíbia no rato. **Acta Ortop. Bras**. V.12, n.4, p.197-204, 2004.
- PEREIRA, M.L. et al. Efeito da nicotina na morfologia e proliferação de células de osso alveolar humano em diferentes fases de diferenciação. **Rev. Port. Est. Med. Dent. Cir. Max**. V. 46, n. 2, p. 81-91, 2005.
- PEREIRA, M.L. et al. Efeito da nicotina no processo de formação óssea alveolar: estudo em culturas celulares de osso alveolar humano. **Rev. Port. Est. Med. Dent. Cir. Max**. V. 47, n. 12, p. 79-88, 2006.
- RAIKIN, S.M. et al. Effect of nicotine on the rate and strenght of long bone fracture healing. **Clin. Orth. Rel. Res**. V. 353, p. 231-237, 1998.
- SALDANHA, J.B et al. Histologic evaluation of effect of nicotine administration on bone regeneration, a study in dogs. **Braz. Oral. Res**. V. 18, n. 4, p. 345-349, 2004.
- SKOTT, M. et al. Tobacco extract but not nicotine impairs the mechanical strength of fracture healing in rats. **J. Orthop. Res**. V.24, n. 7, p. 1472-1479, 2006.
- SYVERSEN, U. et al. Effect of lifelong nicotine inhalation on bone mass and mechanical properties in female rat femurs. **Calcif. Tissue Int**. V. 65, p. 246-249, 1999.
- TANAKA, H. et al. Nicotine affects mineralized nodule formation by the human osteosarcoma cell line Saos-2. **Life Sciences**. V. 77, p. 2273-2284, 2005.
- THEISS, S.M. et al. The effect of nicotine on gene expression during spine fusion. **Spine**. V. 25, n. 20, p. 2588-2594, 2000.
- YUHARA, S. et al. Effects of nicotine cultured cells suggest that it can be influence the formation and resorption of bone. **Eur. J. Pharm**. V. 383, p. 387-393, 1999.