

-  Permalink

[Acta Cirurgica Brasileira](#)

Print version ISSN 0102-8650 On-line version ISSN 1678-2674

Acta Cir. Bras. vol.16 no.4 São Paulo Oct./Nov./Dec. 2001

<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502001000400004>

4 - ARTIGO ORIGINAL

EFEITOS DA NICOTINA NOS RETALHOS CUTÂNEOS EM RATOS¹

Humberto Campos²

Lydia Masako Ferreira³

Washington L. Conrado dos Santos⁴

Mauricio Cardeal Marcelo Araújo⁵

Campos H, Ferreira LM, Santos WLC, Araújo MCM. Efeitos da nicotina nos retalhos cutâneos em ratos. Acta Cir Bras [serial online] 2001 Out-Dez;16(4). Disponível em: URL: <http://www.scielo.br/acb>.

RESUMO: Este trabalho teve como objetivo estudar a ação da nicotina sobre os retalhos cutâneos randomizados em ratos. Foram utilizados 33 ratos, Wistar, machos adultos, divididos em três grupos com 11 animais cada. No grupo I, foi utilizada solução fisiológica injetada no subcutâneo 2 vezes ao dia durante quatro semanas no pré e uma no pós; no grupo II, foram utilizados 2 mg/Kg/2 vezes ao dia de nicotina injetada no subcutâneo, durante quatro semanas até o dia da cirurgia e uma semana de pós com solução fisiológica; no grupo III, fez-se o uso da nicotina no pré-operatório e até uma semana de pós-operatório. Foi utilizado um retalho de MCFARLANE, com sacrifício dos animais após uma semana. Foram encontradas as seguintes médias das áreas de necrose: Grupo I, 8,85%; grupo II, 12,15%; grupo III, 14,84%. Existiu uma diferença significativa ($p < 0,01$) entre o grupo I quando comparado aos grupos II e III e houve também uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupo II quando comparado ao grupo III. Assim, concluiu-se que a nicotina foi prejudicial ao retalho cutâneo, aumentando a área de necrose, quando se utiliza esta droga no pré-operatório e que a continuidade do uso no período de pós-operatório aumenta esta área.

DESCRITORES: Nicotina. Retalhos cirúrgicos. Fumo. Ratos. Necrose.

INTRODUÇÃO

Os retalhos cutâneos, fasciocutâneo, musculocutâneo, osteomusculocutâneo e microcirurgico, têm uma importância fundamental na programação e execução da grande maioria dos procedimentos da cirurgia plástica, tornando-se assim um recurso que deve ser estudado com profundidade no sentido de se obter o sucesso desejado^{2,3}.

A viabilidade dos retalhos está diretamente relacionada à sua vascularização, que pode ser: axial, com um pedículo vascular determinado e/ou randômico quando são confeccionados ao acaso. Os retalhos cutâneos apresentam freqüentemente dificuldade de se determinar o tamanho da sua área, por apresentar uma nutrição ao acaso facilitando a uma maior possibilidade de isquemia e necrose. A principio se utilizava uma relação comprimento x largura de 1:1, para uma maior segurança, depois esta relação foi se modificando de acordo com a irrigação da área operada³.

A necrose desses retalhos pode ser devido a fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo o fator intrínseco, fluxo sangüíneo, o maior responsável pelas suas perdas, já que se trata da irrigação que os nutre. Os fatores extrínsecos classificados em: sistêmicos (hipotensão, arteriopatias e infecção), locais (compressão, temperatura e tensão) e os técnicos (planejamento e execução) estão diretamente relacionados ao planejamento e a execução dos retalhos.

Através de trabalhos clínicos e experimentais, associa-se a necrose tecidual de retalhos randômicos ao hábito de fumar.^{4,5,6,7,8,9,10,12,13,14 e 15.}

Desta forma, este estudo visa conhecer melhor a ação da nicotina, para que os seus efeitos deletérios sejam diminuídos quando se utilizam retalhos cutâneos randômicos.

MÉTODOS

Amostra

Foram utilizados para este experimento 33 (trinta e três) ratos Wistar (norvegicus albinus), machos adultos, com o peso variando entre 245g e 295g, procedentes do biotério do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA.), selecionados aleatoriamente por sorteio em 3 (três) grupos com 11 (onze) animais em cada um.

Procedimentos

Os 33 (trinta e três) animais foram divididos em 3 (três) grupos com 11 (onze) em cada, nos quais o grupo I (controle), foi tratado com solução salina injetada no tecido celular subcutâneo num volume de 0,2 cc, duas vezes ao dia, por um período de 4 (quatro) semanas antes do procedimento cirúrgico e por 1 (uma) semana, após a operação. O grupo II foi tratado com nicotina injetada no tecido celular subcutâneo em uma dose de 2mg/Kg, duas vezes ao dia, por um período de 4 (quatro) semanas antes do procedimento cirúrgico e com solução salina por 1 (uma) semana, após o ato operatório. O grupo III foi tratado com nicotina injetada no tecido celular subcutâneo em uma dose de 2mg/Kg, duas vezes ao dia, por um período de 4 (quatro) semanas, antes da cirurgia, e se manteve durante 1 (uma) semana, após a intervenção, até o dia da eutanásia sem interrupção.

Foi utilizado no experimento a nicotina [Nicotina Sulfato L-1 Metil-2 (3-Piridil) -Pirrolidina Sulfato; grau II; PM 422-6; SIGMA], pura, obtida no laboratório da Disciplina de Farmacologia Celular da Escola Paulista de Medicina (EPM) – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e diluída em solução salina no laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia da UFBA, na concentração de 2,5mg/ml.

Os animais foram anestesiados com uma dose de 40mg/Kg de pentobarbital sódico por via intraperitoneal, ao nível da região inguinal direita.

A marcação de um retângulo, com 10cm de comprimento por 4cm de largura, com a base ao nível do ângulo inferior da escápula na linha mediana, para confecção de um retalho isquêmico de pele descrito por McFARLANE¹¹. O retalho foi descolado ao nível do panículo carnoso e reposicionado ao leito com sutura de pontos simples de fio de nylon monofilamentar.

Os animais foram conduzidos às suas respectivas gaiolas individuais e observados por um período de 1 (uma) semana, logo após submetidos à eutanásia em câmara fechada com éter sulfúrico.

Após a eutanásia, foi realizado um decalque de toda a área do retalho, definindo com exatidão a transição da necrose com a região saudável. Para isto, utilizou-se uma folha de papel vegetal posicionada sobre o dorso do animal com marcação a lápis. Este decalque foi submetido a uma análise para avaliar a área necrosada utilizado, para tanto, o programa "Sigma Scam" - Jandell Scientific, San Francisco – Califórnia (sistema semi-automático de morfometria computadorizada) que transformou estas áreas em dados numéricos expressos em cm. Após a eutanásia, foi retirado fragmento de tecido na área de transição (necrose e tecido sadio) que foram fixados em formalina tamponada e incluídos em parafina. Secções de cinco micras foram coradas pela Hematoxilina-eosina, PAS, Tricromico de Masson, Picrosirius vermelho e Reticulina. Os critérios para análise semiquantitativa foram definidos a priori.

O estudo estatístico foi realizado no serviço de Bioestatística da UFBA, em conjunto com o serviço de Bioestatística da EPM - UNIFESP.

Para análise dos resultados foram aplicados a análise de variância para grupos independentes e teste de contrastes de Scheffé, quando necessário, para comparar a área de necrose entre os três grupos estudados.

Fixou-se em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade assinalada-se com um asterisco os valores significantes.

O comitê de ética em pesquisa do Hospital São Paulo – EPM - UNIFESP, analisou e aprovou o protocolo de pesquisa nº 1027/98 relativo a este experimento.

RESULTADOS

TABELA 1 – Ratos submetidos ao tratamento com nicotina segundo a área de necrose do retalho (cm²).

	I	II	III
	8,15	10,06	15,03
	7,40	11,08	15,35
	6,98	10,51	17,00
	9,04	11,84	14,65
	10,86	11,73	14,80
	10,79	13,67	16,23
	10,31	14,51	14,73
	8,24	11,00	12,31
	9,53	12,46	12,15
	7,57	14,65	16,49
	8,46		
X	8,85	12,15	14,84
DP	1,37	1,63	1,56

Análise de variância

F calculado = 41,00 F crítico = 3,34

I < II < III

TABELA 2 – Ratos submetidos ao tratamento com nicotina (GI e GII) segundo grau de intensidade dos achados da anatomia patológica (%).

Variável	+	++	+++	Ausência
Neovascularização	40,0	55,0	0,0	5,0
Inflamação aguda	40,0	50,0	10,0	0,0
Inflamação crônica	30,0	5,0	0,0	65,0
Microabscesso	25,0	25,0	5,0	45,0
Mastócito	30,0	5,0	5,0	60,0
Neoformação conjuntiva	80,0	10,0	0,0	10,0
Edema	20,0	30,0	15,0	35,0

TABELA 3 - Ratos submetidos ao tratamento com nicotina segundo achados de vasculite e trombose pela anatomia patológica (%).

Variável	Presença	Ausência
Vasculite	10,0	90,0
Trombose	30,0	70,0

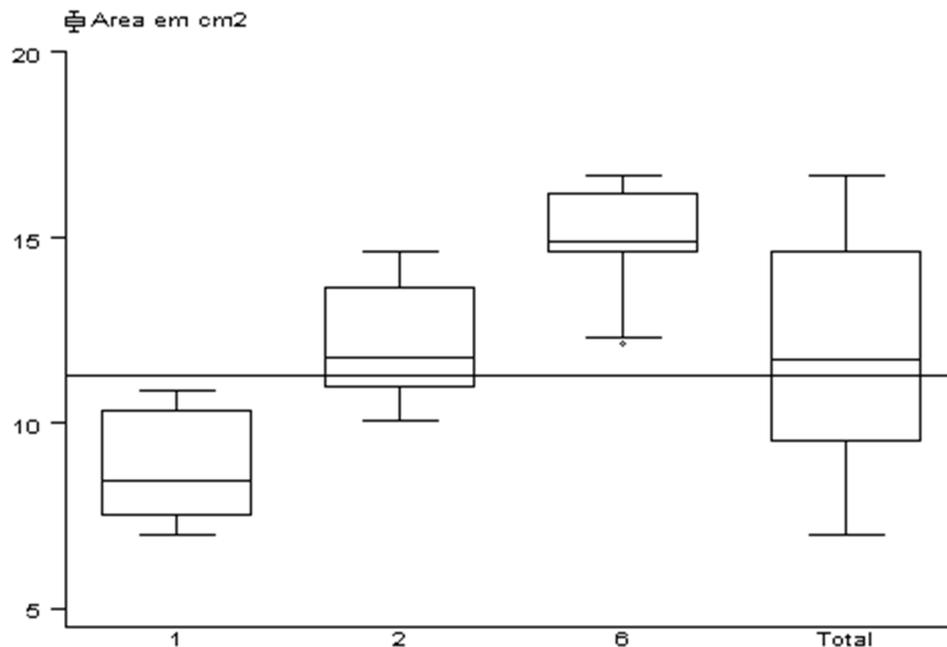


Figura 1 – Média e desvio padrão da área em cm², em cada um dos grupos estudados.

DISCUSSÃO

Existem vários estudos na literatura,^{1,4,5,6,8,9,10,12 e 15} os quais abordam a causa e o efeito deletério da fumaça do cigarro ou da nicotina isoladamente. Observou-se que, apesar das diversas formas de se apresentar quanto ao número e espécie de animais, tipo e tempo de exposição (fumaça ou nicotina), dosagem da nicotina ou da fumaça, e tipo de cirurgia, existe um efeito deletério sobre os retalhos de pele exercido tanto pela nicotina isoladamente, quanto pela fumaça do cigarro.

Neste estudo, procuramos responder a pergunta feita diariamente nos consultório médicos cirúrgicos que trabalham com retalho, principalmente retalhos cutâneos, que é a relação ou não da nicotina com o aumento do grau de necrose nestes retalhos, e se existe uma relação de proporção entre usar esta droga até o dia da cirurgia e no período pós-operatório.

No início deste estudo, procurou-se comprovar os efeitos deletérios em relação à área de necrose citada em trabalhos anteriores.^{4,5,6,8,9,10 e 15} A comparação feita entre um grupo controle (GI) com um grupo fumante até o dia da cirurgia (GII), e um grupo fumante inclusive no pós-operatório (GIII), comprovou-se um efeito deletério com uma diferença significativa ($p < 0,01$) aumentando a área de necrose nos grupos II e III, obtendo-se assim, uma coincidência com os dados da literatura.^{6,8,9,12 e 15}

Ao compararmos o grupo de fumante até o dia da cirurgia (GII) com o grupo de fumantes inclusive no pós-operatório (G III), observamos uma diferença significativa ($p < 0,01$) entre eles, nos levando a comprovar estudos experimentais anteriores.^{6,8,9,12 e 15}

Em nosso estudo como em outros da literatura,^{4,5,6,8,9,12 e 15} não conseguimos evidenciar os mecanismos responsáveis pela necrose associada ao uso da nicotina, mas observamos várias alterações como: microabcesso, processo inflamatório agudo, processo inflamatório crônico, neoformação conjuntiva, neoformação vascular e edema. Como estes eventos não apresentaram uma diferença significativa entre os grupos de tratamento com o de controle, não foi possível correlacioná-los com os efeitos deletérios da nicotina.

A trombose esteve presente não havendo diferença significativa entre os grupos. A vasculite, outro potencial mecanismo, esteve presente não havendo diferença significativa entre os grupos do experimento.

Estudando o retalho até seis horas após a última dose, após sete dias respectivamente, observaram sinais sugestivos de vasoconstrição.^{6 e 8} A vasoconstrição induzida pela nicotina não persiste por mais de vinte e quatro horas, portanto não foi observada essa alteração no presente estudo.

A continuação da busca dos mecanismos de necrose deve ser estimulada para se encontrar um meio de inibir esta ação tão nociva e de difícil controle. Mesmo sabendo do mal que o uso da nicotina faz, o problema persiste, porque o fumante tem uma dificuldade muito grande de obedecer às orientações médicas pelo fato deste vício ser de difícil abstenção.

CONCLUSÃO

A nicotina apresenta efeito nocivo nos retalhos cutâneos, em ratos.

REFERÊNCIAS

1. Adrichen LN, Hovius SE, Strik R, Meulen JC. Acute effects of cigarette smoking on microcirculation of the thumb. *Br J Plast Surg* 1992;45:9-11. [[Links](#)]
2. Ferreira LM, Andrews JÁ, Laredo FJ. Rev. Fc de base distal: list anatom e aplicação nas lesões do terço inferior da perna e tornozelo. *Rev Bras Ortopedia* 1987;22(5):127-31. [[Links](#)]
3. Ferreira LM. Manual de cirurgia plástica. São Paulo: Ed. Atheneu; 1995. [[Links](#)]
4. Crig S, Ress TD. The effects of smoking on experimental skin flap in hamisters. *Plast Reconstr Surg* 1985;75:842-6. [[Links](#)]
5. Forest CR, Pang CY, Lindsay WK. Dose and time effects of nicotine treatment on the capillary blood flow and viability of random-pattern skin-flap in the rat. *Br J Plast Surg* 1987;40(3):295-9. [[Links](#)]
6. Forest CR, Pang CY, Lindsay WK. Pathogenesis of ischemic necrosis in random-pattern skin-flaps induced by long-term low-dose nicotine treatment in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1991;87(3):518-28. [[Links](#)]
7. Forest CR, Xu N, Pang CY. Evidence for nicotine induced skin-flap ischemic necrosis in the pig. *Can J Physiol Pharmacol* 1994;72(1):30-8. [[Links](#)]
8. Gomes HC. Efeito da nicotina na perfusão de retalhos cutâneos randômicos em ratos [Tese – Mestrado]. Universidade Federal da São Paulo - Escola Paulista de Medicina; 1993. [[Links](#)]
9. Kaufman T, Eichenlaub EH, Levin M, Hurwitz J, Klain M. Tobacco smoking: impairment of experimental flap survival. *Ann Plast Surg* 1984;13:468-72. [[Links](#)]
10. Laurence WT, Murphy RC, Robison MC, Hegggers JP. The detrimental effect of cigarette smoking on flap survival: an experimental study in the rat. *Br J Plast Surg* 1984;37:216-9. [[Links](#)]
11. McFarlane RM, DeYoung, Henry RA. The design of pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention. *Plast Recont Surg* 1965;35:177-82. [[Links](#)]
12. Nolan J, Jenkins RA, Kurihara K, Schultz RC. The acute effects of cigarette smoke exposure on experimental skin flap. *Plast Reconstr Surg* 1985;75:544-9. [[Links](#)]
13. Rees TD, Liverett DM, Guy CL. The effect of cigarette smoking on skin-flap survival in the face lift patient. *Plast Reconstr Surg* 1984;73(6):911-5. [[Links](#)]

14. Souza AST, Psillakis JM. O possível papel do fumo nas lesões isquêmicas de pele pós-ritidectomias. Rev Soc Bras Cir Plast 1989;4:105-7. [[Links](#)]

15. Van Adrichen LA, Hoegen R, Hovius SER, Kort WJ, Van Strik R, Vuzevski VD, Van Meulen JC. The effect of cigarette smoking on the survival of free vascularized and pedicled epigastrics flap in the rat. Plast Reconstr Surg 1996;97:86-96. [[Links](#)]

Campos H, Ferreira LM, Santos WLC, Araújo MCM. Effects of nicotine in skin flaps in rats. Acta Cir Bras [serial online] 2001 Oct-Dec;16(4). Available from: URL: <http://www.scielo.br/acb>.

ABSTRACT: The aim of this work was to study the effect of nicotine in MCFARLANE random-pattern skin flap in rats treated with nicotine during the pre and pos-operative periods. Thirty three male, adult, Wistar rats were used in this study. They were distributed in three groups of 11 animals: the group I was treated with subcutaneous saline, twice a day, during four weeks; the group II, was treated with 2mg/Kg (body weigh) nicotine twice a day, during four weeks in the pre-operative period; in group III, nicotine treatment was maintained until one week after the surgery. The surgical treatment was MCFARLANE skin flap and the animals were sacrificed one week after the surgery. The mean of necrosis area was 8.85% of the total surface of the flap in the group I; 12.15% in the group II; and 14.84% in the group III. The difference was statistically significant ($p < 0.01$) when the group I was compared to groups II and III. There was significant difference ($p < 0.05$) when group II was compared to group III. In conclusion, pre-operative nicotine treatment was associated with damage of skin flap, increasing the necrosis area and this treatment in the pos-operative period increased this area significantly.

KEY WORDS: Nicotine. Surgical flaps. Smoking. Rats. Necrosis.

Conflito de interesses: nenhum
Fontes de financiamento: CNPq

Endereço para correspondência:
Humberto Campos
Rua Quintino de Carvalho, 113/701
Salvador - BA
40155-280
e-mail: www.svn.com.br/humberto
humberto@svn.com.br

Data do recebimento: 24/03/2001
Data da revisão: 02/05/2001
Data da aprovação: 13/06/2001

1. Trabalho desenvolvido na Escola Baiana de Medicina - FDC, Salvador/BA.
2. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica - SBCP.
3. Professora Titular da Cadeira de Cirurgia Plástica da UNIFESP - EPM.
4. Professor Adjunto de Anatomia Patológica da Escola Baiana de Medicina - FDC.
5. Professor Assistente da Cadeira de Saúde das Comunidades da Escola Baiana de Medicina - FDC.



All the contents of this journal, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Al. Rio Claro, 179/141
01332-010 São Paulo SP Brazil
Tel./Fax: +55 11 3287-8814



sgolden@terra.com.br