

Efeitos do uso de nicotina no crescimento ósseo e ganho de peso em filhotes de ratos Wistar

Effects of nicotine use on bone growth and weight gain in puppies of Wistar rats

DOI:10.34119/bjhrv3n6-206

Recebimento dos originais: 08/11/2020

Aceitação para publicação: 08/12/2020

Carolina Souza Malheiro Silva

Graduando em Medicina

Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Major Gote, - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207

E-mail: caroolmalheiro@hotmail.com

Bruna Aparecida Nunes Marra

Graduando em Medicina

Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207

E-mail: brunamarra1@hotmail.com

Catarina Souza Malheiro Silva

Graduando em Medicina

Universidade José do Rosário Vellano

Endereço: R. São Miguel, 97 - Itapoã, Belo Horizonte - MG, 31710-350

E-mail: catarinamalheiro15@hotmail.com

Guilherme Nascimento Cunha

Doutor em Cirurgia Veterinária Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Uberlândia. Orientador e docente
do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)

Endereço: Rua Major Gote, 808 - Caiçaras, Patos de Minas - MG, 38700-207

E-mail: gncunha@unipam.edu.br

RESUMO

O presente estudo visou avaliar os efeitos da nicotina no crescimento ósseo e ganho de peso de ratos Wistar com 55 dias de vida nascidos de ratas tratadas com nicotina durante os períodos de gestação e lactação. Foram utilizadas 20 ratas da linhagem Wistar. Nos animais do Grupo Controle (GC) foi aplicada solução fisiológica a 0,9%. O Grupo Teste (GT) por sua vez foi subdividido em três subgrupos: GT1, GT2 e GT3 sendo administrados bitartarato de nicotina em doses diferentes, o equivalente a 10, 20 e 30 cigarros, respectivamente. Cada o grupo possuía cinco animais. Após o parto foram selecionados randomicamente três filhotes ratos machos por rata/mãe perfazendo um total de 60 filhotes machos. Estes foram pesados ao nascimento e após o desmame. De acordo com os resultados, não se verificou diferença estatisticamente significativa de peso do GT1 em relação ao GC nem no GT2 em relação com o GC, entretanto, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os GT3 e o GC. Quanto ao peso médio após o desmame dos filhotes, não se verificou diferença do GT1 em relação ao GC nem no GT2 em relação com o GC,

entretanto, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os GT3 e o GC. O comprimento médio do fêmur teve alterações entre o GT1 e GT2 em comparação com o GC, mas não entre o GT3 e GC. Concluiu-se que o aumento progressivo da dose de nicotina refletiu no aumento proporcional da perda de peso corporal e do comprimento do fêmur direito dos filhotes de ratas tratadas com nicotina.

Palavras-chave: Nicotina, Tabagismo, Gestação, Amamentação.

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate the effects of nicotine on bone growth and weight gain in 55-day-old Wistar rats born to rats treated with nicotine during the periods of pregnancy and lactation. Twenty Wistar rats were used. In the animals of the Control Group (CG) 0.9% saline solution was applied. The Test Group (GT) was subdivided into three subgroups: GT1, GT2 and GT3 and nicotine bitartrate was administered in different doses, equivalent to 10, 20 and 30 cigarettes, respectively. Each group had five animals. After delivery, three male rat pups per rat / mother were randomly selected, making a total of 60 male puppies. These were weighed at birth and after weaning. According to the results, there was no statistically significant difference in weight of the GT1 in relation to the CG nor in the GT2 in relation to the CG, however, there was a statistically significant difference between the GT3 and the CG. As for the average weight after weaning the pups, there was no difference in GT1 in relation to CG or in GT2 in relation to CG, however, there was a statistically significant difference between GT3 and CG. The average length of the femur had changes between GT1 and GT2 compared to CG, but not between GT3 and GC. It was concluded that the progressive increase in the dose of nicotine reflected in the proportional increase in the loss of body weight and the length of the right femur of puppies of rats treated with nicotine.

Keywords: Nicotine, Smoking, Gestation, Breast-feeding.

1 INTRODUÇÃO

Embora a prevalência de tabagismo na população geral seja bem conhecida, poucos estudos abordam o tabagismo em gestantes (BERTANI *et al.*, 2015). Sabe-se que a maioria das malformações congênitas tem etiologia multifatorial. Além de fator genético, sua ocorrência pode estar relacionada à exposição da criança, ainda antes do nascimento ou mesmo de seus pais, a substâncias tóxicas, entre elas o tabaco (NICOLETTI *et al.*, 2014).

Estudos tem demonstrando que as mulheres apresentam uma maior suscetibilidade aos efeitos adversos do cigarro e, dentre a população feminina, as gestantes são ainda mais susceptíveis. As consequências destas substâncias no organismo feminino gravídico são as mais diversas possíveis tanto para a mãe como para o feto. Destas alterações pode-se destacar o aumento das chances de anomalias congênitas, redução do peso ao nascer, modificação da relação peso/altura do feto e, não obstante, o aumento da mortalidade infantil. Além disso, a exposição fetal aos compostos do tabaco compromete o crescimento dos pulmões e leva à redução das pequenas vias aéreas, implicando em alterações funcionais respiratórias na infância, que persistem

ao longo da vida, podendo estar associados ao aumento do risco futuro de doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer de pulmão e doenças cardiovasculares (LEOPÉRCIO, 2004).

O tabagismo passivo pode se iniciar na fase de vida intrauterina, pois a mulher grávida que fuma, ou mesmo não fazendo uso do tabaco, mas convivendo com pessoas fumantes, pode induzir repercussões deletérias ao feto, pela condução de substâncias tóxicas através do cordão umbilical (FILHO *et al.*, 2010).

Mulheres que fumam durante a gravidez apresentam maior risco de complicações, como placenta prévia, ruptura prematura das membranas, descolamento prematuro da placenta, hemorragia no pré-parto, parto prematuro, aborto espontâneo, gestação ectópica, crescimento intrauterino restrito, baixo peso ao nascer, morte súbita do recém-nascido e comprometimento do desenvolvimento físico da criança (ARAÚJO *et al.*, 2004).

Os estudos sobre os reais efeitos do tabaco sobre o desenvolvimento do concepto ainda são escassos na literatura brasileira. Todavia, os poucos estudos analisados, quando relacionam o tabagismo com as malformações fetais, atribuem essas malformações aos conhecidos efeitos deletérios dos muito relatados mais de cem compostos tóxicos do tabaco (ALEXANDRINO *et al.*, 2016).

Mesmo com todos os malefícios comprovados, está sendo registrado um aumento de mulheres tabagistas na idade fértil. Assim, ganham-se cada vez mais relevância os estudos sobre os efeitos da exposição a nicotina durante o período gravídico, no sentido de tentar evitar os malefícios causados pela mesma (ARAÚJO *et al.*, 2004).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos deletérios da nicotina em ratos Wistar com 55 dias de vida nascidos de ratas tratadas com nicotina durante os períodos de gestação e lactação.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O uso de drogas é muito antigo, sendo referido mesmo antes de Cristo. Os povos antigos usavam diferentes tipos de drogas, em distintas culturas e principalmente, em rituais religiosos (SILVA e TOCCI, 2002). O uso do tabaco surgiu por volta do ano 1000 a.C., e chegando ao Brasil, possivelmente, pela migração de tribos Tupis-Guaranis, as quais o usavam para purificação e fortalecimento dos guerreiros, por acreditarem que essa droga tinha poder de predição futura (VIGGIANO *et al.*, 2007).

Na última década, mais que 43 trilhões de cigarros foram fumados. Nesse mesmo período, mais de 50 milhões de pessoas foram mortas em decorrência das doenças tabaco-relacionadas, sendo que a maioria vivia em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. (INCA, 2016).

O dependente de nicotina expõe-se cronicamente a mais de 3 mil constituintes presentes no fumo não queimado e mais de 4 mil substâncias na fumaça do tabaco. A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer identificou pelo menos 69 e 28 compostos cancerígenos na fumaça do cigarro e nos derivados de tabaco não produtores de fumaça, respectivamente. (INCA, 2016).

As mulheres apresentam uma maior suscetibilidade aos efeitos adversos dessas drogas. Desta, as gestantes são ainda mais susceptíveis, uma vez que a gravidez traz consigo um conjunto de modificações fisiológicas que perturbam toda a homeostase feminina. Além disso, a gestante não representa um ser único, mas sim um binômio (mãe-feto) em que todas as condições fetais dependerão das condições maternas. Dessa forma, as consequências do uso de drogas por gestantes são ainda mais preocupantes, e mesmo com os estudos sobre a temática, os reais efeitos dessas drogas ainda são pouco conhecidos em sua extensão e gravidade. No entanto, sabe-se que o consumo de tabaco por gestantes constitui uma das principais causas evitáveis de malformações fetais (ALEXANDRINO *et al.*, 2016).

A nicotina age sobre os gânglios simpáticos e na medula da suprarrenal da mãe, causando uma liberação de acetilcolina, epinefrina e norepinefrina. Essas catecolaminas agem sobre o coração materno, causando um aumento da frequência cardíaca, e nos vasos promovendo vasoconstrição dos vasos uterinos, reduzindo-se assim a perfusão do espaço intervilo, com a consequente redução da disponibilidade de oxigênio para o feto (ALEXANDRINO *et al.*, 2016).

A RCIU (Redução do Crescimento Intrauterino) é uma das enfermidades mais relacionadas ao tabagismo, pois durante as últimas seis a oito semanas de gravidez, a velocidade de crescimento de fetos de mães tabagistas é bem menor que a normal. Geralmente, o peso de recém-nascidos cujas mães fizeram uso frequente de tabaco é 200g menor do que o de recém-nascidos de mães não tabagistas. Consequentemente, tem-se um número elevado de mortes neonatais em recém-nascidos com baixo peso (menor ou igual a 2500g) e com peso muito baixo (1500 g ou menos) (FREIRE *et al.*, 2009); (ALEXANDRINO *et al.*, 2016).

Em estudo americano, publicado em 2005, verificou-se que para cada cigarro adicional por dia fumado no terceiro trimestre houve uma redução de 27g no peso do concepto ao nascimento. (BOBO, 2002)

O tabaco e a nicotina estão associados a problemas como: pré-eclâmpsia, redução do peso ao nascer, maiores taxas de aborto espontâneo (FREIRE, PADILHA e SALINDERS, 2009),

avanço da mortalidade infantil, retardo no crescimento fetal, (MACHADO e LOPES, 2009), anomalias congênitas e placentárias.

Barreto e Packer (2007) afirmam haver redução do percentual do tamanho das crianças até 10 anos, que foram submetidas ao uso do tabaco pelas mães durante o tempo fetal, havendo aumento da dimensão de gordura corpórea. Desse modo, considera-se que o tabaco modifica a relação peso/altura, e faz com que o feto tenha menor crescimento dos ossos longos (POSSATO, PARADA e TONETE, 2007).

No sistema respiratório do feto há um aumento da resistência bronquial com uma ação broncoconstrictora e redução da função fagocitária alveolar (KROEFF, MENGUE, *et al.*, 2004). Gilliland et al (2000) mostraram que a exposição fetal aos compostos do tabaco compromete o crescimento dos pulmões e leva à redução das pequenas vias aéreas, implicando em alterações funcionais respiratórias na infância, que persistem ao longo da vida. O desenvolvimento pulmonar modificado pode estar associado ao aumento do risco futuro de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão e doenças cardiovasculares (LEOPÉRCIO e GIGLIOTTI, 2004).

Quando associado o tabaco com a lactação, MELLO (2001) afirma que o bebê além de ser exposto tanto à fumaça da queima do cigarro quanto do ar expirado pelo fumante causa também uma alteração na quantidade de nutrientes presentes no leite materno, pois o tabaco altera a capacidade de ingestão de nutrientes da mãe, além de promover a presença de agentes tóxicos, como os metabólitos antitireoidianos no leite materno (CIAMPO, RICCO, *et al.*, 2009). Também ocorre uma diminuição na produção do hormônio prolactina, diminuindo assim a quantidade de leite excretado, logo esses fatores causam sérios prejuízos na qualidade e quantidade do leite materno e ingestão de nutrientes pelo recém-nascido, principalmente nos seus primeiros seis meses de vida, o que muitas vezes leva ao abandono por parte da mãe em amamentar (CAMPAGNOLO, MARTINS, *et al.*, 2015).

Comparando as mães que abandonam o vício no primeiro trimestre de gravidez com aquelas que não fumam observa-se risco equivalente de nascimento de bebês com baixo peso, enquanto que, em mães que fumam durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez o risco é equivalente ao daquelas que fumam durante toda a gravidez. (KROEFF, MENGUE, *et al.*, 2004). Um fato preocupante no tocante ao tabagismo é que os danos teratogênicos provocados pela nicotina, contrariando as previsões teratogênicas clássicas, mostram-se mais intensos nos segundo e terceiro trimestres, pois ambos são mais sensíveis aos efeitos adversos da nicotina do que o primeiro (ALEXANDRINO, NOUR, *et al.*, 2016).

Por fim, dentre as gestantes que fazem uso do cigarro, somente 25% a 40% tentam parar de fumar, o que necessita de acompanhamento médico e psicológico devido à dificuldade de abandonar o vício. Do total de mulheres que têm o hábito de fumar antes da gravidez, 80% perduram com esse hábito enquanto grávidas. Sabe-se que quanto menor for o consumo de cigarros antes do período gestacional, mais fácil torna-se a interrupção do tabagismo na gravidez (KUCZKOWSKI, 2004).

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Os animais deste estudo foram provenientes do Biotério do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM. Este possui sistema de dois corredores (limpo e sujo) entre as salas de experimentação com fluxo de pessoas e insumos definido (sentido único) protegidos por barreiras sanitárias (autoclave de barreira, sistema de filtração de ar, diferencial de pressão positiva, air-lock). A temperatura ambiente é controlada à $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Todo o sistema é ligado a um gerador, que garante a manutenção em caso de falta de energia elétrica. Possui um sistema de insuflação, exaustão e filtração do ar das salas, impedindo a dispersão da amônia no ambiente, realizando 15 a 20 trocas de ar/h e o ciclo de luz é automático sendo este de 12 horas. Os animais do experimento foram acondicionados em mini isoladores de polisulfona acomodando cinco ratos/caixa, estando estas acopladas a um rack ventilado série ventilife (Alesco, São Paulo, Brasil). A cama utilizada será maravalha de pinus, com duas trocas semanais. A ração industrial autoclavável própria para espécie e água potável foram disponibilizadas *ad libitum*.

Foram utilizados 20 ratos (*Rattus norvegicus*) da linhagem Wistar, fêmeas, adultas jovens com peso médio de $200 \pm 20\text{g}$ com aproximadamente 90 dias, aptas a gestação e 60 filhotes machos destas progenitoras, de forma randômica, perfazendo um total de 80 animais. Os animais adultos foram divididos em dois grupos: GC - com cinco ratas tratadas com soro fisiológico 0,9% e o GT - com 15 ratas tratadas com nicotina. Nos animais do GC foi aplicada solução fisiológica a 0,9%, no volume de 0,3mL, uma vez ao dia, por via subcutânea (SC) e sendo ajustada para pH 7,4.

O GT por sua vez foi subdividido em três subgrupos: GT1 – foi administrado 1mg/kg de peso de bitartarato de nicotina a 95%, uma vez ao dia, SC, equivalente a 10 cigarros; GT2 – foi administrado 2mg/kg de bitartarato de nicotina a 95%, uma vez ao dia, SC, equivalente a 20 cigarros e o GT3 –foi administrado 3mg/kg de peso de bitartarato de nicotina a 95%, uma vez ao dia, SC, equivalente a 30 cigarros. As doses de nicotina foram diluídas em 0,3mL de solução fisiológica a 0,9%, ajustadas para pH 7,4, durante todo o período gestacional e até 21 dias da

amamentação dos animais. As soluções supracitadas foram administradas na região dorsal do animal, utilizando-se seringa de 1mL acopladas a agulha 13 x 4,5mm.

Para a realização do diagnóstico de gestação, as ratas foram avaliadas e pesadas a cada três dias. Em relação a avaliação dos animais nascidos das ratas dos grupos controle e tratamento, estes foram selecionados randomicamente três ratos machos por rata/mãe, após o nascimento. Posteriormente a seleção, os filhotes foram pesados ao nascimento e após o desmame em balança eletrônica- Marca: Marte/ Modelo: AD2000.

Os animais (proles) selecionados foram eutanasiados ao atingir a idade adulta, aos 55 dias de vida, utilizando-se superdosagem (três vezes a dose terapêutica para atingir o *endpoint*) dos seguintes fármacos anestésicos: midazolam na dose de 2 mg/kg, xilazina na dose de 10 mg/kg e cetamina na dose de 70 mg/kg. Todos foram administrados por via intraperitoneal.

Referente a avaliação dos ossos longos, o fêmur foi estabelecido como padrão. Para a aferição das medidas de cada osso foi realizada a dissecação da coxa, seguido da retirada do fêmur do lado direito de cada animal.

Foi realizada análise estatística descritiva absoluta e relativa com média, desvio padrão e coeficiente de variação para cada tratamento. Posteriormente, foi realizado o Teste de T de Student para amostras independentes para verificação de diferenças estatisticamente significativa entre os tratamentos e o Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes em função da falta de normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk ($P > 0,05$).

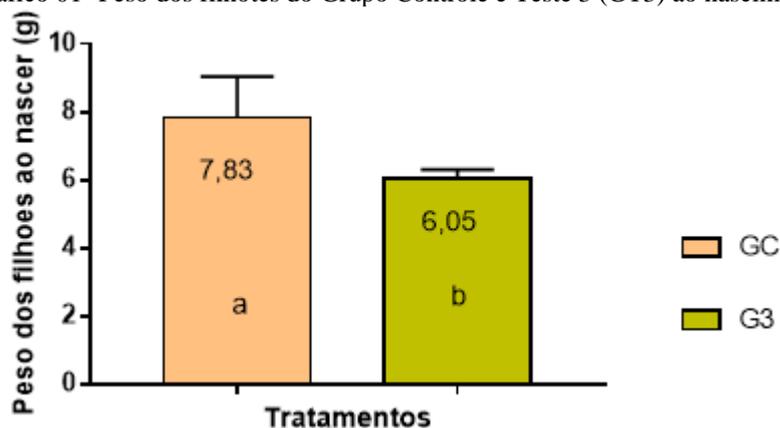
4 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O peso médio ao nascimento dos filhotes dos grupos GC, GT1, GT2 e GT3 foi de 32,55g, 30,14g, 30,87g e 25,27g, respectivamente, não verificando diferença estatisticamente significativa do GT1 ou de GT2 em relação ao GC ($p > 0,05$). Entretanto, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os GT3 e o GC ($p < 0,05$). Na Tabela 1 e Gráfico 1 encontram-se descritas, além da média, o desvio padrão e o valor de p referente ao peso ao nascimento dos filhotes de cada grupo.

Tabela 1 – Média, desvio padrão e valor de p referente ao peso dos filhotes de ratos Wistar dos grupos Controle (GC), Teste 1 (GT1), Teste 2 (GT2) e Teste 3 (GT3) ao nascimento, Patos de Minas, MG, 2019.

Grupos	Peso (g)			
	GC	GT1	GT2	GT3
Média	7,83	7,14	7,40	6,05
Desvio Padrão	1,22	0,77	0,63	0,27
P(Valor)	Referência	0,316	0,507	0,013

Gráfico 01- Peso dos filhotes do Grupo Controle e Teste 3 (GT3) ao nascimento.



Os resultados do presente estudo estão em concordância com os dados da pesquisa realizada por Freire, Padilha, Saunders (2009) e Alexandrino *et al.* (2016), nos quais a exposição fetal a nicotina aumentou o número de recém-nascidos com baixo peso (menor ou igual a 2.500g) e com peso muito baixo (1.500 g ou menos) e com o de Bobo (2005), o qual verificou-se que para cada cigarro adicional por dia fumado no terceiro trimestre houve uma redução de 27g no peso do concepto ao nascimento.

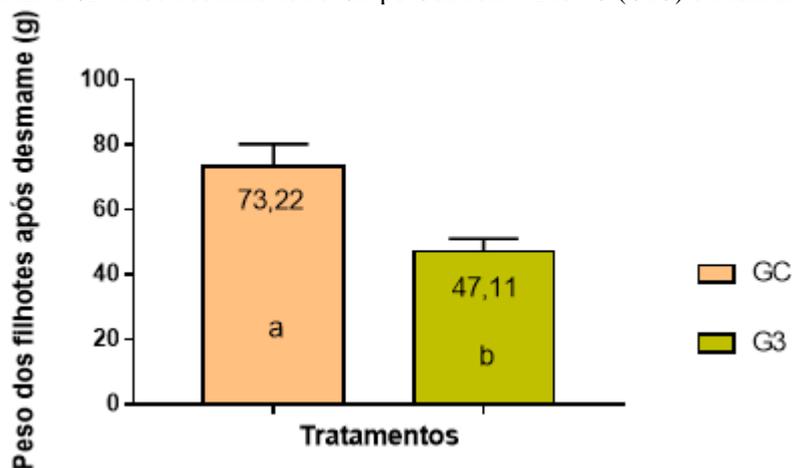
É importante ressaltar que houve uma maior redução do peso no GT3 que correspondia ao grupo com maior quantidade de nicotina administrada, reforçando assim a relação da redução de peso dos filhotes a partir do aumento a exposição materna a nicotina.

Quanto ao peso médio dos filhotes dos grupos GC, GT1, GT2 e GT3 após o desmame, foi de 73,22g, 73g, 71,1g e 47,11g, respectivamente. De acordo com os resultados do presente estudo não se verificou diferença estatisticamente significativa do GT1 em relação ao GC, entre GT2 e GT3 ($p>0,05$) e nem de GT2 em relação ao GC e ao GT3 ($p>0,05$). Entretanto, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre os GT3 ($p<0,05$) e o GC. Na Tabela 2 e Gráfico 2 encontram-se descritas, além da média, o desvio padrão e o valor de p do peso após desmame dos filhotes de cada grupo.

Tabela 2 – Média, desvio padrão e valor de p referente ao peso dos filhotes de ratos Wistar dos grupos Controle (GC), Teste 1 (GT1), Teste 2 (GT2) e Teste 3 (GT3) após o desmame, Patos de Minas, MG, 2019.

Grupos	Peso (g)			
	GC	GT1	GT2	GT3
Média	73,22	73,00	71,1	47,11
Desvio Padrão	7,02	13,81	13,81	4,06
P(Valor)	Referência	0,978	0,976	<0,001

Gráfico 02- Peso dos filhotes do Grupo Controle e Teste 3 (GT3) o desmame.



Quando associado o tabaco com a lactação, Campagnolo *et al.* (2015) e Mello *et al.* (2001) afirmaram que a droga altera a capacidade de ingestão de nutrientes da mãe, além de promover a presença de agentes tóxicos, como os metabólitos antitireoidianos no leite materno. Além disso, também ocorre uma diminuição na produção do hormônio prolactina, reduzindo assim a quantidade de leite excretado. Logo esses fatores causam sérios prejuízos na qualidade e quantidade do leite materno e ingestão de nutrientes pelo recém-nascido, principalmente nos seus primeiros seis meses de vida, o que muitas vezes leva ao abandono por parte da mãe em amamentar.

Dessa forma, nota-se que este estudo está em concordância com os citados anteriormente, pois demonstrou uma diferença estatisticamente significativa nos filhotes em que foi administrado 3mg/kg de peso de bitartrato de nicotina a 95%, equivalente a 30 cigarros.

Referente ao comprimento médio do fêmur direito dos filhotes com 55 dias de vida dos grupos GC, GT1, GT2 e GT3 este foi de 20,53mm, 20,84mm, 20,85mm e 20,66mm, respectivamente. Na Tabela 3 e Gráfico 3 encontra-se descrita além da média o desvio padrão e o valor de p do comprimento dos fêmures dos filhotes de cada grupo. Observou-se alterações estatisticamente significativas entre os grupos GT1 e GT2 quando comparados com o GC ($p < 0,05$), mas não houve diferença estatística entre o GT1 com GT2 ou GT3; GT2 com GT3 bem como GT3 com o GC ($p > 0,05$).

De acordo com Siqueira *et al.* (2017) há redução do percentual do tamanho das crianças até 10 anos que foram submetidas ao uso do tabaco pelas mães durante o tempo fetal, notando-se aumento da dimensão de gordura corpórea. Desse modo, considera-se que o tabaco modifica a relação peso/altura, e faz com que o feto tenha menor crescimento dos ossos longos.

Segundo Castillo *et al.* (2005), fumar pode provocar efeitos adversos sobre a força do osso através da toxicidade direta da nicotina, pois provoca vasoconstrição periférica e isquemia tecidual, diminuindo a tensão de oxigênio. Além disso, o tabagismo pode afetar indiretamente a força do osso através da diminuição da absorção intestinal de cálcio, aumento do metabolismo e diminuição da produção de estrogênio, tendo um impacto negativo sobre a cicatrização óssea e inibindo a neovascularização e diferenciação dos osteoblastos. Relacionada a exposição intrauterina, a nicotina retarda o crescimento do esqueleto, resultando em aumento do risco de fraturas na vida adulta. Nestes pacientes observa-se vasoconstrição arteriolar, hipóxia celular, desmineralização óssea e atraso na revascularização.

Como evidenciado acima, os resultados do presente estudo mostram-se de acordo com os de Castillo *et al.* (2005) e com os de Siqueira *et al.* (2017) quando se compara os grupos GT1 com GC e GT2 com GC. No entanto, diverge quando comparados os grupos GT3-GC, demonstrando alterações estatisticamente significativas nos grupos em que foram administrados o equivalente a 10 e 20 cigarros, mas não no grupo que foi administrado 30 cigarros.

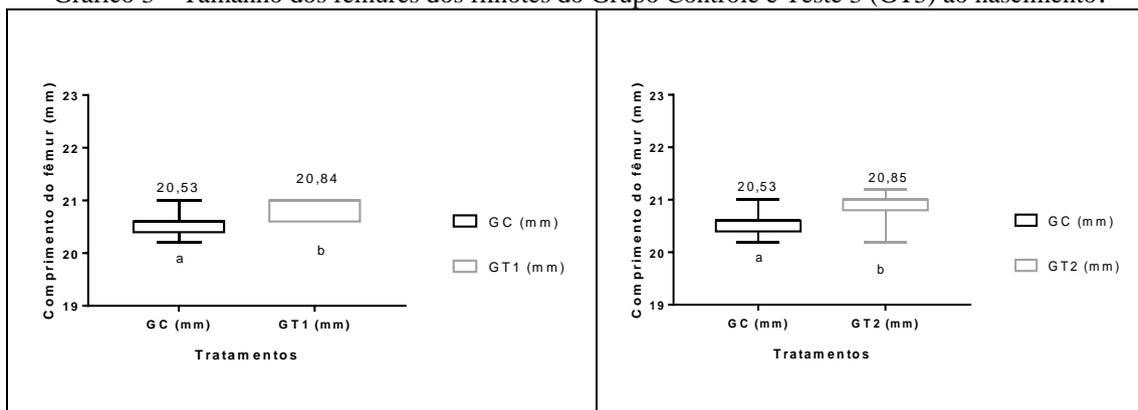
Estudos realizados por Pereira *et al.* (2005) e (2006) e Yuhara *et al.* (2005) demonstraram que a nicotina causa efeitos deletérios no metabolismo ósseo, através de uma toxicidade direta sobre as células osteoblásticas, influenciando na diferenciação e mineralização, afetando negativamente a morfologia e proliferação celular e inibindo a diferenciação e ativação de osteoclastos. Por fim, apesar de não ter sido investigado alterações histopatológicas das epífises ósseas, estes achados reforçam a necessidade de maiores estudos histológicos destes tecidos.

Tabela 3 – Média, desvio padrão e valor de p referente ao comprimento dos fêmures direito dos filhotes de ratos Wistar dos grupos Controle (GC), Teste 1 (GT1), Teste 2 (GT2) e Teste 3 (GT3) aos 55 dias de vida, Patos de Minas, MG, 2019.

Grupos	Comprimento (mm)			
	GC	GT1	GT2	GT3
Média	20,53	20,84	20,85	20,66
Desvio Padrão	0,20	0,19	0,27	0,27
Mediana	20,60	21,00	21,00	20,80
P(Valor)	Referência	<0,001	0,002	0,149

Obs: (G1 e G2) foi utilizado o Teste U de Mann-Whitney de amostras independentes em função da falta de normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk ($P > 0,05$). No tratamento G3, foi utilizando o teste de T de Student para amostras independentes pois os dados apresentaram distribuição normal.

Gráfico 3 – Tamanho dos fêmures dos filhotes do Grupo Controle e Teste 3 (GT3) ao nascimento.



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluiu-se que o aumento progressivo da dose de nicotina refletiu no aumento proporcional da perda de peso corporal. Notou-se também que este fármaco influenciou no aumento do comprimento do fêmur direito dos filhotes.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRINO, J. S. et al. Repercussões neurológicas nos fetos expostos a drogas lícitas durante a gestação: uma reflexão teórica. *SANARE*, Sobral, v. 15, p. 82-89, Jan/Jun 2016. ISSN 1.

ARAÚJO, A. J. D. et al. Diretrizes para Cessação do Tabagismo. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 30, n. 2, Agosto 2004.

BARRETO. L. G. G, PACKER. M. P. Dependência química na gravidez, São Paulo, 2007.

BERTANI, A. L. et al. Prevenção do tabagismo na gravidez: importância do conhecimento materno sobre os malefícios para a saúde e opções de tratamento disponíveis. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 411, n 2. p. 175-181, Março 2015.

BOBO, J. K. Tobacco use problem drinking and alcoholism. *Clin Obstet Gynecol* , v. 45, n. 4, p. 1169-1180, 2002.

CAMPAGNOLO, T. D. S. et al. Influência do uso de tabaco durante a gestação e/ou lactação: relação entre o tabagismo das mães e o consumo de tabaco pelos filhos. IX EPCC – Encontro Internacional de Produção Científica UniCesumar. Maringá. 2015.

CASTILLO, R. 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, Março 2005.

CIAMPO, L. A. D. et al. Prevalência de tabagismo e consumo de bebida alcoólica em mães de lactantes menores de seis meses de idade. *Rev. paul. pediatr.* São Paulo, v. 27, n. 4. p. 361-365, Dezembro, 2009

FILHO, V. W. et al. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol*, v. 13, n. 2, p. 175-187, 2010.

FREIRE, K.; PADILHA, P. D. C.; SALINDERS, C. Fatores associados ao uso de álcool e cigarro na gestação. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* , v. 31, n. 7. p. 335-341, Maio/Julho 2009.

GILLILAND FD, BERHANE K, MCCONNELL R, GAUDERMAN WJ, VORA H, RAPPAPORT EB, AVOL E, PETERS JM. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000;55:271-6.

GILLILAND FD, LI YF, PETERS JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:429-36.

INCA. Cigarros eletrônicos: o que sabemos? Estudo sobre a composição do vapor e danos à saúde, o papel na redução de danos e no tratamento da dependência de nicotina. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2016.

KROEFF, L. R. et al. Fatores associados ao fumo em gestantes avaliadas em cidades brasileiras. *Revista de Saúde Pública*, v. 38, n. 2. p. 261-267, 2004.

KUCZKOWSKI, K. M. Tabagismo durante a gravidez: um problema maior do que se imagina. *Jornal de Pediatria*, v. 80, n. 1, p. 83-84, 2004.

LEOPÉRCIO, W.; GIGLIOTTI, A. Tabagismo e suas peculiaridades durante a gestação: uma revisão crítica. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 30, n. 2 p. 176-185, Mar/Abr 2004.

MACHADO, J. D. B.; LOPES, M. H. I. Abordagem do tabagismo na gestação. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 19, n. 2, p. 75-80, Abr/Jun 2009.

MELLO, P. R. B. D.; PINTO, G. R.; BOTELHO, C. Influência do tabagismo na fertilidade, gestação e lactação. *Jornal de Pediatria*, Cuiabá, v. 77, m. 4. p. 257-264, 2001.

NICOLETTI, D. et al. Tabagismo materno na gestação e malformações congênitas em crianças: uma revisão sistemática com meta-análise. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 12, p. 1-40, Dezembro 2014.

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.

POSSATO, M.; PARADA, C. M. G. D. L.; TONETE, V. L. P. Representação de gestantes tabagistas sobre o uso do cigarro: estudo realizado em hospital do interior paulista. *Rev. esc. enferm. USP*, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 434-440, Setembro, 2007

SILVA, T. P.; TOCCI, H. A. Efeitos obstétricos, fetais e neonatais relacionados ao uso de drogas, álcool e tabaco durante a gestação. *Rev Enferm UNISA*, Santo Amaro, v. 3, p. 50-56, 2002.

SIQUEIRA, L. Q. et al. Possíveis prejuízos decorrentes do uso de tabaco e álcool durante a gestação. *Rev. Salusvita*, Bauru, v. 36, n. 2, p. 587-599, 2017.

VIGGIANO, M. B. et al. Tabagismo materno durante a gravidez – implicações na prática obstétrica. *Femina*, Rio de Janeiro, v. 35, n. 4, p. 235-238, Abril, 2007.

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.