

## Medicina hiperbárica epigenética em fraturas

### Epigenetic hyperbaric medicine in fractures

Marcel Simonetti<sup>1</sup>

Mariana Benitez<sup>2</sup>

#### Resumo

A medicina hiperbárica desempenha um papel muito importante no processo de cicatrização de fraturas e nos tempos de evolução do calo ósseo. A evolução da cicatrização traz benefícios importantes não apenas na qualidade do calo cicatricial, mas também em um tempo de recuperação mais curto. Entre os diversos benefícios está a redução do edema pós-traumático com menos tempo, bem como a aceleração da angiogênese, fibroblastos e colágeno, especialmente em fraturas múltiplas ou complexas expostas. Tudo isso leva a uma redução do tempo de tecidos necróticos, o que reduz o tempo de cicatrização, os custos de hospitalização e possíveis complicações de reoperações e falhas. Tudo isso se deve a uma melhora significativa na hiperoxigenação dos tecidos hipóxicos, restaurando as respostas fisiológicas normais. A diminuição do edema na área da fratura também reduz o desconforto pós-operatório e potencializa o efeito dos medicamentos usados durante o processo de cicatrização e dor, ao transportar mais oxigênio no sangue, melhorando a qualidade da formação e da histodiferenciação das células osteóides em reparo (osteoblastos, osteoblastos e osteoclastos). Epigenética em fraturas ósseas refere-se a alterações na expressão gênica que ocorrem após uma lesão, sem alterar a sequência de DNA ao influenciar diretamente a velocidade e a qualidade da cicatrização óssea.

**Palavras-chave:** fraturas, calos ósseos, osteóides, osteócitos, osteoblastos, osteoclastos, epigenética, DNA.

#### Abstract

Hyperbaric medicine plays an important role in the fracture-healing process and in the progression of callus formation. Enhanced healing may provide significant benefits, not only by improving the quality of the reparative callus but also by shortening recovery time. Among its various benefits are the reduction of post-traumatic edema and the acceleration of angiogenesis, fibroblast proliferation, and collagen synthesis, particularly in multiple or complex open fractures. These effects may contribute to

<sup>1</sup>Cirurgião Maxilofacial. Mestrado em Medicina Hiperbárica, Epigenética. marcesim777@gmail.com

<sup>2</sup>Cirurgiã Maxilofacial. Mestrado em Medicina Hiperbárica, Epigenética. marianaben151@gmail.com

reducing the persistence of necrotic tissue, thereby shortening healing time, lowering hospitalization costs, and decreasing the likelihood of complications requiring reoperation or resulting from treatment failure. These outcomes are associated with improved tissue hyperoxygenation in hypoxic areas, thereby restoring normal physiological responses. Reduction of edema in the fracture area may also decrease postoperative discomfort and enhance the effects of medications used for pain management and during the healing process. By increasing oxygen transport in the blood, hyperbaric therapy may improve the quality of osteoid tissue formation and the histodifferentiation of cells involved in bone repair, including osteoblasts and osteoclasts. Epigenetics in bone fractures refers to changes in gene expression that occur following injury without altering the underlying DNA sequence, potentially influencing the rate and quality of bone healing.

**Keywords:** Fractures; Bone Callus; Osteoid Tissue; Osteocytes; Osteoblasts; Osteoclasts; Epigenetics; DNA.

### ***Oxigenoterapia em Fraturas e Edema Ósseo.***

O tratamento de fraturas tem como objetivo restaurar a integridade estrutural de um osso fraturado e restaurar a função da parte corporal lesionada. O processo de cicatrização da fratura às vezes é prejudicado e leva a um atraso na união ou, em alguns casos, a pseudoartrose hipervascular (hipertrófica) ou avascular (atrófica), ou seja, sem cicatrização 6 meses após a lesão, que frequentemente requerem maior cuidado hospitalar, múltiplas cirurgias, reabilitação prolongada e, portanto, custos de serviços hospitalares importantes **Fig. 1**.



**Fig. 1:** *Placa de Titânio Mandibular OPT.*

A Terapia de Oxigenação Hiperbárica (TOHB) tem sido usada para tratar lesões por esmagamento e

síndromes compartimentais em um número limitado de centros ao redor do mundo, mas está entre os indícios absolutos quando a síndrome de esmagamento e a isquemia traumática aguda estão presentes. A TOHB pode reduzir significativamente o edema pós-traumático e moderar os processos inflamatórios, além de aumentar vários sistemas antioxidantes endógenos. Acelera a angiogênese e a função dos fibroblastos para aumentar a cicatrização de feridas problemáticas. A terapia melhora o fluxo arterial e a perfusão local da pele, aumentando a taxa de cicatrização e reduzindo a chance de cirurgias adicionais. Portanto, a TOHB aumenta a geração óssea e a eliminação de ossos mortos, aumentando o número de osteoblastos que aceleram a formação do nódulo **ósseo** (**Fig. 2**).



Fig.2: Osso cicatrizando de uma fratura.

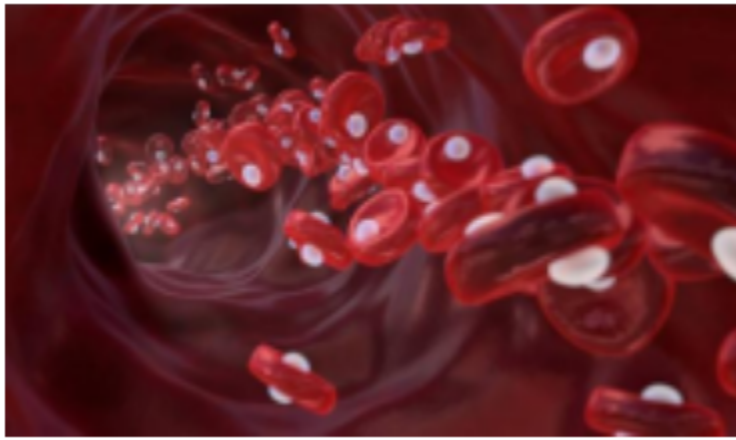
Também melhora o anabolismo ósseo e acelera a cicatrização das fraturas sem causar danos oxidativos ao DNA ou alterar a homeostase do cálcio plasmático.

Os efeitos da TOBH são diversos, a hipóxia no nível do tecido está frequentemente envolvida na fisiopatologia da maioria das doenças. Os efeitos da TOHB são relevantes para a cicatrização de feridas e recuperação tecidual, estimulando angiogênese, formação de colágeno, proliferação de fibroblastos, atividade osteoclástica e osteoblástica, já que a tensão ótima de oxigênio dos tecidos é essencial para osteogênese e neovascularização.

O principal problema a ser resolvido nas fraturas é a hipóxia tecidual, com a consequente diminuição do potencial de oxidorredução no membro afetado como resultado do envolvimento vascular. Essa condição é agravada pelo edema local, que gera diminuição da microcirculação com a consequente hipóxia e maior edema, formando assim um círculo vicioso.

Quando a tensão de oxigênio na área afetada é inferior a 30 mm de Hg., a ação fagocítica do polimorfonuclear é perdida, o que predispõe à infecção, assim como a capacidade de síntese de colágeno por fibroblastos.

A TOHB aumenta significativamente os níveis de oxigenação no sangue, aumentando assim a oxigenação dos tecidos hipóxicos e a restauração das respostas fisiológicas normais do hospedeiro **Fig. 3.**



**Fig. 3:** Aumento do oxigênio por TOHB.

Outro efeito positivo da TOBH é a rápida diminuição do edema tecidual, devido à vasoconstrição no nível dos capilares arteriolares.

A isquemia aguda causa danos severos aos membros, às vezes forçando amputações dos membros. **Fig.4**



**Fig.4:** Fratura óssea da tíbia e fibula.

Essas condições podem ser complicadas por infecção na ferida, tardio na cicatrização das fraturas e síndrome de reperfusão. Nesse tipo de patologia, a oxigenação dos tecidos danificados é seriamente acentuada pelo edema pós-traumático que se soma ao dano subjacente e que dificulta a perfusão e oxigenação do tecido já em condição séria de viabilidade.

A TOHB produz vasoconstrição secundária, que reduz significativamente o edema vasogênico pós-traumático. Isso contribui para melhorar significativamente as condições locais de irrigação e mantém a vitalidade dos tecidos, eliminando a compressão.

Essas lesões exigem tratamento multidisciplinar que inclui banheiros cirúrgicos, estabilização de fraturas, reparos vasculares, tratamentos antibióticos, analgésicos e TOHB.

## **INFLUÊNCIA DA EPIGENÉTICA NAS FRATURAS.**

Por outro lado, Epigenética em fraturas ósseas refere-se à alteração na expressão gênica que ocorre após uma lesão, sem alterar a sequência de DNA, influenciando diretamente a velocidade e a qualidade da cicatrização óssea. Essas modificações, como a metilação do DNA e a modificação de histonas, funcionam como interruptores que ativam ou desativam genes responsáveis pelo reparo. Devemos levar em conta pontos-chave sobre como a epigenética afeta as fraturas ósseas. No controle da diferenciação celular, a epigenética governa a diferenciação de células-tronco mesenquimatosas (MSCs) e em osteoblastos (células formadoras de ossos). Com referência à modificação de histonas e DNA, processos como a metilação do DNA estão envolvidos na regulação do metabolismo ósseo e na resposta de cicatratividade. No papel dos microRNAs não codificantes (miRNAs), eles atuam no controle da remodelação óssea, influenciando o potencial das células para reparar ossos. Há também implicações para a cicatrização, como na pseudoartrose, em que alterações epigenéticas anormais podem levar a falhas, como fraturas difíceis de consolidar. A isso pode-se somar a influência do envelhecimento ou de doenças como osteoporose, que desregulam esses mecanismos e dificultam a recuperação. Compreender esses mecanismos abre caminhos para terapias regenerativas que estimulam o processo de cicatrização óssea, especialmente em casos de fraturas difíceis. Dentro da terapia epigenética, há inibidores enzimáticos epigenéticos que estão sendo investigados para "reprogramar" células-tronco e aumentar a eficiência da formação óssea em tratamentos de fraturas. Por outro lado, não devemos negligenciar fatores ambientais, como a prática de exercícios físicos que podem influenciar positivamente modificações epigenéticas para melhorar a saúde óssea. Por meio do Teste de Otimização Epigenética, encontramos um aliado muito importante na análise de biomarcadores que analisam mais de 800-900 indicadores do ambiente e do estilo de vida por meio de uma amostra de cabelo, para medir como eles influenciam a expressão dos genes sem alterar o DNA. Ele avaliará deficiências nutricionais (vitaminas, minerais, aminoácidos e ácidos graxos), fatores

ambientais e tóxicos (exposição a metais pesados, toxinas, radiação eletromagnética). No caso das fraturas, levaremos em consideração, entre outros, as possíveis deficiências de vitamina D, cálcio, vitamina K, magnésio, ferro, zinco e proteínas essenciais, que potencializariam os efeitos benéficos da terapia de oxigenação hiperbárica e, juntos, melhorariam a densidade óssea. Ao mesmo tempo, avalia e mapeia indicadores de inflamação, resistência à insulina e o estado da microbiota intestinal, bem como a capacidade de defesa antioxidante e estresse oxidativo. Descobrimos que uma forma preventiva de avaliar nosso corpo é por meio do teste de otimização epigenética para conhecer as deficiências nutricionais no nível celular e, assim, fazer modificações oportunas em nosso estilo de vida para evitar em casos de fraturas futuras, cicatrizes defeituosas ou prolongadas ao longo do tempo, que aumentam o risco de nossa saúde devido a complicações causadas por deficiências nutricionais. Devemos levar em conta especialmente em pacientes com comorbidades (diabetes, osteoporose, artrite, idade avançada, etc.) e combinações disso para evitar cicatrizes ruins ou cirurgias desnecessárias, reduzindo custos adicionais de saúde.

É muito importante tratar a isquemia (hipóxia) para prevenir necrose e edema adicionais que podem levar a síndromes compartimentais.

A proteção dos tecidos contra lesão por reperfusão é outro efeito colateral das aplicações da TOHB em isquemia traumática e síndromes compartimentais. A TOHB antagoniza as interações entre radicais livres tóxicos e lipídios nas membranas celulares, prevenindo a peroxidação dos lipídios da membrana celular. O início da TOHB deve ser o mais cedo possível.

### **Benefícios da Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) para o tratamento de fraturas com retardo de consolidação ou enxertos ósseos.**

- Promove a remodelação óssea.
- Reduz edema e dor em traumas agudos.
- Promove a neoformação vascular ao aumentar a cicatrização do osso afetado.

### **CONCLUSÃO:**

O início dessa terapia deve ser feito de forma aguda, nas primeiras 4 a 6 horas após a lesão, para obter resultados ótimos.

Isso foi observado; que o custo total do tratamento de um paciente com síndrome de esmagamento, usando oxigenoterapia, diminui em um quarto, se comparado à não utilização da terapia hiperbárica. A terapia de oxigenação hiperbárica combinada com fisioterapia precoce e agressiva pode ter um efeito benéfico nas fraturas ao reduzir as complicações das lesões ortopédicas e prevenir aderências

induzidas pela fibrose. A combinação oportuna dessas terapias reduziria a dor aguda e crônica devido à liberação imediata e prolongada de óxido nítrico, opioides endógenos de óxido nítrico que neutralizam o processamento da dor cerebral. Descobrimos que uma forma preventiva de avaliar nosso corpo é por meio do teste de otimização epigenética para conhecer as deficiências nutricionais no nível celular e, assim, fazer modificações oportunas em nosso estilo de vida para evitar em casos de fraturas futuras, cicatrizes defeituosas ou prolongadas ao longo do tempo, que aumentem o risco da saúde devido a complicações causadas por deficiências nutricionais

### **Bibliografia:**

Barilaro G, Francesco Masala I, Parrachini R, Iesu C, Caddia G, Sarazi-Puttini P, Atzeni F. O Papel da Oxigenoterapia Hiperbárica em Ortopedia e Doenças Reumatológicas. *Isr Med Assoc J*.2017 Jul; 19(7):429-434. PMID: 28786258.

Bennet MH, Stanford RE, Turner R. Oxigenoterapia hiperbárica para promover a cicatrização de fraturas e tratar a não união das fraturas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 14 de novembro; 11(11):CD004712.pub4. PMID:23152225; PMCID: PMC7387126.

Kawada S, Wada E, Matsuda R, Ishii N. Hiperóxia Hiperbárica Acelera a Cicatrização de Fraturas em Camundongos. 2013 *PLoS ONE* 8(8):e72603. Doi:10.1371

Pisarello JB, Plateroti, CA. Oxigenoterapia hiperbárica no tratamento de Paciente traumatizado. *Rev Argent Anestesiologista* [Internet]. 2006 [citado em 7 de novembro 2012]; 54(4):288-95. Citado no LILACS; ID: 216273

Delgado-Calle J, Riancho JA. The role of DNA methylation in common skeletal disorders. *Biology (Basel)* 2012;1:698-713.

Lee JY, Lee YM, Kim MJ, Choi JY, Park EK, Kim SY, et al. Methylation of the mouse *Dlx5* and *Osx* gene promoters regulates cell type-specific gene expression. *Mol Cells* 2006;22:182-8.

Penolazzi L, Lambertini E, Giordano S, Sollazzo V, Traina G, del Senno L, et al. Methylation analysis of the promoter F of estrogen receptor alpha gene: effects on the level of transcription on human osteoblastic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;91:1-9.

Arnsdorf EJ, Tummala P, Castillo AB, Zhang F, Jacobs CR. The epigenetic mechanism of mechanically induced osteogenic differentiation. *J Biomech* 2010;43:2881- 6.