

**Maria Marta Bini Martins e Paes**

**ÍNDICES DOPPLERVELOCIMÉTRICOS E EVIDÊNCIAS DE VARIAÇÃO  
DA PERFUSÃO DA ARTÉRIA OFTÁLMICA DE GESTANTES TABAGISTAS**

**Uberlândia**

**2012**

**Maria Marta Bini Martins e Paes**

**ÍNDICES DOPPLERVELOCIMÉTRICOS E EVIDÊNCIAS DE VARIAÇÃO  
DA PERFUSÃO DA ARTÉRIA OFTÁLMICA DE GESTANTES TABAGISTA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>a</sup> Angélica Lemos Debs Diniz

**Uberlândia**

**2012**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

P126i

Paes, Maria Marta Bini Martins e, 1967-

2012

Índices dopplervelocimétricos e evidências de variação da perfusão da artéria oftálmica de gestantes tabagistas / Maria Marta Bini Martins e Paes. -- 2012.

74 f.

Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Fumo - Vício - Teses. 3. Arté-oftálmica - Teses. 4. Doppler, Ultrassonografia - Teses. I. Diniz, Angélica Lemos Debs. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

---

**Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal de Uberlândia**

**Departamento de Obstetrícia**

Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia:

Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Miguel Hernandes Netto

Chefe do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Vânia Olivetti Steffen Abdallah

**Uberlândia**

**2012**

**Maria Marta Bini Martins e Paes**

**ÍNDICES DOPPLERVELOCIMÉTRICOS E EVIDÊNCIAS DE VARIAÇÃO  
DA PERFUSÃO DA ARTÉRIA OFTÁLMICA DE GESTANTES TABAGISTAS**

**Presidente da Banca:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Angélica Lemos Debs Diniz

**Banca Examinadora:**

Prof<sup>o</sup> Dr. Antonio Carlos Vieira Cabral

Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG

Prof<sup>o</sup> Dr. Flávio Jaime Rocha

Professor Adjunto de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFU

Prof<sup>o</sup> Dr. Paulo César Fernandes Júnior

Professor Adjunto de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFU

### Dedicatória

É um privilégio e uma honra conviver com pessoas que trazem crescimento e aprimoramento pessoal e profissional. Dedico esse estudo a meu marido, Mário Paulo, porque sempre me incentiva a que eu ofereça o melhor de mim.

## Agradecimentos

A Profª Drª Angélica Lemos Debs Diniz, Professora da Pós-Graduação de Ciências da Saúde, minha orientadora, que valoriza profundamente a pesquisa científica e a quem considero uma das pessoas mais persistentes em seus ideais e objetivos que conheço. Obrigada pelo contínuo apoio e por me permitir essa oportunidade.

Agradeço a todas as pacientes que aceitaram participar desse estudo e que expuseram parte de suas vidas respondendo a perguntas pessoais para a ampliação de conhecimentos científicos.

Aos meus pais, Joaquim Aparecido Martins e Gleyde Aparecida Bini Martins que sempre me incentivaram ao estudo e às responsabilidades que o conhecimento traz.

Ao meu marido, Mário Paulo, pelo grande companheirismo, incentivo e sugestões.

A meu avô Arthur Affonso Bini (*in memoriam*) pela herança deixada de que nunca é tarde para o aprendizado e aos meus sobrinhos Ana Laura, Luísa e Marcos Paulo, porque são o futuro e a esperança de que um mundo mais amplo de informações científicas e tecnológicas possa contribuir para o aprimoramento da cidadania.

Às secretárias Edilamar e Lívia pelo carinho e apoio durante a execução desse estudo.

Ao Dr. Paulo Gustavo Pimenta por seu auxílio inestimável no rastreamento das pacientes.

Aos funcionários e enfermeiras do Setor de Ultrassom, Aline, Davison, Eliete, Floriza, Henriqueta, Iolanda, Maria Rosa, Rosimeire, Sebastiana e Zilda pela convivência, acolhimento e colaboração.

À enfermeira Marília por sua constante presença e participação ativa durante a coleta de dados.

Aos amigos e professores Dr. José Correia Dantas e Dr. Luiz Carlos Tomé, por oferecerem generosamente seus conhecimentos para minha formação e acreditar em minha determinação.

Ao Profº Drº Miguel Hernandes Netto, Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, pela sua atuação e dedicação ao mesmo.

À Profª. Drª Vânia Olivetti Steffen Abdallah, Chefe do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, por seu esforço em manter a excelência da produção científica.

À Dra Ana Paula Lino Jorge Machado por sua colaboração durante a coleta.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

Madre Tereza de Calcutá

## Lista de figuras

<b>Figura 1:</b> Projeção do número de mortes causadas pelo cigarro em países de alta, média e baixa renda nos três cenários entre 2002_2030 (adaptada de MATHERS et al 2006).....	22
<b>Figura 2:</b> Imagem de exame ultrassonográfico com Dopplervelocimetria colorida e a representação gráfica da morfologia de onda da artéria central da retina.....	29
<b>Figura 3:</b> Cruzamento da AO inferior (b) e superior (a) ao Nervo Óptico. AO: artéria oftálmica. (adaptada de KOCABIYIK et al 2009).....	31
<b>Figura 4:</b> Curso da parte intraorbital da artéria oftálmica, nervo óptico e central da retina. (adaptada de KOCABIYIK et al 2009).....	31
<b>Figura 5:</b> Comparação da imagem anatômica da AO da FIGURA 4 e da visualização por meio da Dopplervelocimetria.....	32
<b>Figura 6:</b> Anatomia do olho humano e sua correlação com a ultrassonografia. (adaptada de SOBOTA 1982).....	32
<b>Figura 7:</b> Identificação da artéria oftálmica medial ao nervo óptico. Observa-se ainda a artéria central da retina.....	40
<b>Figura 8:</b> Índices Dopplervelocimétricos.(Artéria Oftálmica (AO) cruzando o Nervo Óptico (NO) em sua porção medial. Observa-se ainda, a Artéria Central da Retina (ACR).PVS: pico velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final.IR: índice de resistência. IP: índice de pulsatilidade. P2: segundo pico de velocidade sistólica. RPV:P2/PVS. PVS: 31.15 cm/s; PVD: 4.18 cm/s; P2: 14.88 cm/s. IR: 0.87. IP: 2.70. RPV: 0.47).....	41
<b>Figura 9:</b> Monoxímetro piCO+ Smokerlyzer®_ Bendfont.....	43
<b>Figura 10:</b> Ilustração da técnica de coleta do Coex. Bendfont®.....	43
<b>Figura 11:</b> Representação da artéria oftálmica com mesodiástole típica e com elevação da mesodiástole e formação da corcova característica.(P2: segundo pico sistólico da onda. AO artéria oftálmica).....	48
<b>Figura 12:</b> ilustração da onda da artéria oftálmica típica nos três grupos estudados, com as respectivas diferenças observadas.....	49

## Lista de gráficos

<b>Gráfico 1:</b> média e desvio padrão dos Índices de Resistência (IR) dos grupos estudados.( GA: grupo A, GB: grupo B e GC: grupo C).....	50
<b>Gráfico 2:</b> média e desvio padrão dos Índices de Pulsatilidade (IP) dos grupos estudados. (GA: grupo A, GB: grupo B e GC: grupoC).....	50
<b>Gráfico 3:</b> média e desvio padrão das Relações entre os Picos de Velocidade (RPV) dos grupos estudados.( GA: grupo A, GB: grupo B e GC: grupo C).....	50
<b>Gráfico 4:</b> mediana e desvio interquartílico dos Picos de Velocidade Sistólica (PVS) dos grupos estudados.( GA: grupo A, GB: grupo B e GC: grupo C).....	50
<b>Gráfico 5:</b> mediana e desvio interquartílico das Velocidades Diastólicas Finais (VDF) dos grupos estudados.( GA: grupo A, GB: grupo B e GC: grupo C).....	50
<b>Gráfico 6:</b> mediana e desvio interquartílico da idade gestacional nos três grupos estudados. (GA: grupo A, GB: grupo B e GC: grupoC).....	51
<b>Gráfico 7:</b> mediana e desvio interquartílico do Monóxido de Carbono expirado ( COex) nos dois grupos de gestantes tabagistas.( GA: grupo A, GB: grupo B).....	51
<b>Gráfico 8:</b> mediana e desvio interquartílico do tempo do último cigarro nos dois grupos de gestantes tabagistas.( GA: grupo A, GB: grupo B).....	51
<b>Gráfico 9:</b> mediana e desvio interquartílico do número de cigarros ao dia nos dois grupos de gestantes tabagistas.( GA: grupo A, GB: grupo B).....	51
<b>Gráfico 10:</b> mediana e desvio interquartílico dos anos de tabagismo nos dois grupos de gestantes tabagistas.( GA: grupo A, GB: grupo B).....	51

## Lista de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND).....	42
<b>Tabela 2:</b> Classificação do fumante segundo valores expressos em COex e sua correlação com os níveis de COHb.(Bendfont®).....	43
<b>Tabela 3:</b> Médias e desvios padrões e medianas e desvios interquartílicos dos índices Dopplervelocimétricos das artérias oftálmicas dos GRUPOS A, B e C. IR: índice de resistência. IP: índice de Pulsatilidade. RPV: relação P2/PVS. PVS: pico de velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final. dp: desvio padrão.di: desvio interquartílico.....	49
<b>Tabela 4:</b> Comparação das médias e medianas com seus respectivos desvios padrões e desvios interquartílicos da idade gestacional em semanas, idade materna em anos e pressão arterial sistólica e diastólica em mmHG dos grupos A, B e C. Comparação entre o tempo de consumo do último cigarro em minutos, Coex em p.p.m., cigarros ao dia e hábito tabágico em anos entre os grupos A e B.....	51
<b>Tabela 5:</b> Correlação entre os índices Dopplervelocimétricos e as demais variáveis estudadas:tempo do último cigarro em minutos, COex, número de cigarros ao dia e anos de hábito tabágico e FTND.IR: índice de resistência. IP: índice de pulsatilidade. PVS: pico de velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final. RPV: relação entre os picos de velocidade. Coex: monóxido de carbono expirado. FTND: Fagerström Test For Nicotine Dependence rs: coeficiente de correlação de Spearman.....	52
<b>Tabela 6:</b> Comparação entre as outras variáveis estudadas nos grupos A e B: Tempo decorrido do último cigarro, COex, FTND, número de cigarros ao dia e anos de hábito tabágico.....	53

**Lista de abreviaturas e siglas**

**AO** \_ Artéria Oftálmica

**CO** \_ Monóxido de Carbono

**COex** \_ Monóxido de Carbono Expirado

**COHb** \_ Carboxihemoglobina

**EUA** \_ Estados Unidos da América

**FTND** \_ Fagerström Test For Nicotine Dependence

**IP** \_ Índice de Pulsatilidade

**IR** \_ Índice de Resistência

**µg** \_ Micrograma

**mg** \_ miligramas

**ml** \_ Mililitros

**ng** \_ Nanograma

**NO** \_ Óxido Nítrico

**OMS** \_ Organização Mundial de Saúde

**p.p.m.** \_ partes por milhão

**PVS** \_ Pico de Velocidade Sistólica

**RPV** \_ Relação Entre os Picos de Velocidade PVS e P2

**SIDA** \_ Síndrome de Imundeficiência Adquirida

**VDF** \_ Velocidade Diastólica Final

## Resumo

**Objetivos:** Comparar a perfusão da artéria oftálmica de gestantes tabagistas e não tabagistas por meio dos índices Dopplervelocimétricos. Correlacioná-los com a fase aguda e crônica de consumo do tabaco, cigarros ao dia, anos de tabagismo e monóxido de carbono expirado (COex) e Fagerström Test for Nicotine Dependence. Estudar a correlação entre o Fagerström Test for Nicotine Dependence e o nível de Monóxido de Carbono expirado nessa população. **Método:** Estudo transversal envolvendo 70 gestantes tabagistas subdivididas em grupo A (GA): 33 gestantes que fumaram até duas horas e grupo B (GB): 37, que fumaram entre 2 a 24 horas. O grupo controle (GC) compreendeu 51 gestantes não tabagistas. Realizou-se o Doppler da artéria oftálmica utilizando-se transdutor linear multifrequencial do equipamento Medison Sonoace 8000SE, aferiu-se o Coex utilizando-se um monóxímetro portátil piCO+ Smokerlyzer \_ Bendfont e interrogou-se as demais variáveis de todas as tabagistas. Índices Dopplervelocimétricos avaliados: PVS (Pico Velocidade Sistólica), VDF (Velocidade Diastólica Final), IP (Índice Pulsatilidade), IR (Índice Resistência) e RPV (Razão Picos Velocidade). Para avaliação da dependência à nicotina utilizou-se o FTND \_ Fagerström Test for Nicotine Dependence. Compararam-se os grupos empregando-se ANOVA, KRUSKALL-WALLIS, teste t de Student, Mann-whitney e coeficiente de correlação de Spearman, com  $p < 0.05$ . **Resultados:** O IR e IP foram maiores ( $p < 0.01$ ) e PVS e VDF menores ( $p < 0.05$ ) no grupo B em relação ao grupo A. O grupo A apresentou maior RPV ( $p < 0.01$ ) que os controles. O GA apresentou anos de tabagismo ( $p: 0.91$ ), cigarros ao dia ( $p: 0.048$ ), COex ( $p: 0.003$ ) e intervalo do último cigarro ( $p: 0.001$ ) maiores que o GB. Os índices Dopplervelocimétricos se correlacionaram apenas com o intervalo do último cigarro. O FTND no grupo que fumou há menos de 2 horas foi de  $6 \pm 3$  e no grupo que fumou entre 2 a 24 horas foi de  $4 \pm 3$  ( $p: 0.002$ ). **Conclusões:** A artéria oftálmica em gestantes tabagistas mostra padrão bifásico de acordo com o tempo de consumo do último cigarro. Há hipoperfusão à exposição ao tabaco entre 2 a 24 horas e vasodilatação e hiperperfusão à exposição aguda. A variação da perfusão se correlacionou somente com o tempo de exposição ao último cigarro. Houve correlação entre o Fagerström Test for Nicotine Dependence e o nível de Monóxido de Carbono expirado na população de gestantes tabagistas.

**Palavras Chave:** Tabagismo; Perfusão; Artéria Oftálmica; Doppler; Gestação.

**Abstract**

**Objectives:** To compare the perfusion of ophthalmic artery of pregnant smokers and nonsmokers by Doppler index. Correlate these with acute and chronic phase of tobacco consumption, cigarettes per day, years smoking and carbon monoxide expired (COex). **Method:** Transversal study involving 70 pregnant smokers divided into A group (AG): 33 pregnant women who smoked up to two hours and B group (BG): 37, who smoked between 2 to 24 hours before test. Control group (CG) was made up of 51 pregnant nonsmokers. Doppler ophthalmic artery test was carried out using Medison Sonoace 8000SE multifrequency linear transducer equipment. Coex was measured using portable piCO+ Smokerlyzer\_Bendfont CO monitor. Other variables of all smokers taking part were verbally questioned. Doppler indexes were assessed: PSV (Peak Systolic Velocity), EDV (End Diastolic Velocity), PI (Pulsatility Index), RI (Resistance Index) and PR (Peak Ratio). ). For assessment of nicotine dependence was used the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND). Groups were compared using ANOVA, Kruskal-Wallis test, Student's t test, Mann-Whitney and Spearman's correlation coefficient, with  $p < 0.05$ . **Results:** RI and PI were higher ( $p < 0.01$ ) and PSV and EDV were lower ( $p < 0.05$ ) in B group compared to A group and control. A group were higher PR ( $p < 0.01$ ) compared to control. AG presented years of smoking ( $p: 0.91$ ), cigarettes per day ( $p: 0.048$ ), COex ( $p: 0.003$ ) and interval of last cigarette ( $p: 0.001$ ) greater than BG. Doppler evaluation indices correlated only with the interval of the last cigarette. FTND in the group which smoked less than 2 hours was  $6 \pm 3$  and in the group which smoked between 2 and 24 hours was  $4 \pm 3$  ( $p: 0.002$ ). **Conclusions:** The ophthalmic artery in pregnant smokers show a biphasic pattern in accordance with the time of consumption of the last cigarette. There is vasoconstriction and hypoperfusion to tobacco exposure between 2 and 24 hours and vasodilatation and hyperperfusion to exposure acute. The variation of the perfusion correlated only with the exposure of time last cigarette. There was correlation between the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence and the level of carbon monoxide exhaled in population of pregnant smokers.

**Key words:** Smoking; Perfusion; Ophthalmic Artery; Doppler; Pregnancy.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	21
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
3.1	Composição do cigarro.....	24
3.2	Efeitos Vasculares do Cigarro.....	28
3.3	Dopplervelocimetria .....	28
3.4	Anatomia da Artéria Oftálmica .....	30
3.5	Dopplervelocimetria dos Vasos Orbitais .....	31
3.6	Gravidez e Dopplervelocimetria dos Vasos Orbitais.....	33
3.7	Vasos Orbitais e Tabagismo.....	33
3.8	Particularidades da Gestante Tabagista.....	34
3.9	Questionário Sobre a Dependência de Nicotina: Fagerström Test for Nicotine Dependence.....	34
3.10	Monóxido de Carbono Expirado.....	35
4	PACIENTES E MÉTODOS.....	37
4.1	Desenho do Estudo.....	37
4.2	Seleção do Grupo de Estudo .....	37
4.3	Critérios de Inclusão.....	38
4.4	Critérios de Exclusão.....	38
4.5	Critérios para Suspensão da coleta de dados .....	39
4.6	Seleção das Pacientes do Grupo Controle.....	39
4.7	Protocolo de Estudo.....	39
4.8	Técnica do Exame.....	40
4.9	Identificação da Artéria Oftálmica.....	40
4.10	Variáveis Dopplervelocimétricas estudadas.....	40
4.10.1	Pico de Velocidade Sistólica (PVS).....	40
4.10.2	Velocidade Diastólica Final (VDF).....	40
4.10.3	Índice de Pulsatilidade (IP).....	41
4.10.4	Índice de Resistência (IR).....	41
4.10.5	Razão entre os Picos De Velocidade (RPV).....	41
4.11	Questionário De Fagerström.....	42
4.12	Monóxido De Carbono Expirado .....	42
4.13	Informações Adicionais.....	45

4.14 Análise Estatística.....	45
5 RESULTADOS.....	47
6 DISCUSSÃO.....	54
7 CONCLUSÕES.....	64
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
ANEXO 1.....	70
ANEXO 2 .....	71
ANEXO 3.....	73

## 1. Introdução

O hábito tabágico é a maior causa de mortalidade e morbidade evitável da atualidade. De acordo com a ACS, a cada ano, cerca de 443.000 pessoas morrem nos EUA prematuramente ao ano em função do cigarro e quase uma em cada cinco no total das mortes no país está relacionada ao tabagismo. Os cigarros matam mais americanos que o álcool, acidentes automobilísticos, suicídio, SIDA, homicídio e drogas ilegais combinadas (ACS 2012). Nem todos os problemas de saúde relacionados ao tabagismo resultam em mortes. Em 2000, cerca de 8.6 milhões de pessoas sofriam de pelo menos uma doença crônica devido ao tabagismo atual ou anterior e de acordo com o CDC, muitas destas pessoas sofriam de mais de uma condição. As doenças que ocorriam com maior frequência eram bronquite crônica, enfisema, ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e câncer.

No Brasil, o Programa Nacional de Controle do Tabagismo se esforça para controlar o tabagismo, estabelecendo fundamentos sólidos para conquistas sem precedentes na Saúde Pública, porém, ações adicionais e modestas para evitar a iniciação e encorajar a cessação, aumento de preços mais efetivos, aumento de impostos sobre o tabaco e combate às vendas ilegais, poderiam gerar mais ganhos na área da saúde, através da prevenção de óbitos prematuros entre os atuais 21 milhões de fumantes (IGLESIAS et al 2007).

Em relação às mulheres há aumento do consumo de tabaco, motivando maior atenção das instituições de saúde. Dados recentes da OMS estimam que 250 milhões de mulheres em todo o mundo fumam diariamente e embora uma grande proporção pare de fumar durante a gravidez, mais do que em outros períodos da vida, apenas um terço delas permanece abstinente ao longo de um ano (LOMBARDI et al 2011). As taxas de grávidas fumantes recentemente foram estimadas em 13 % (ACS 2012)

### **Composição do Cigarro**

O cigarro possui cerca de 7.000 substâncias ativas que incluem nicotina, alcatrão, nitrosaminas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, hidrogênio formaldeído, cianeto e monóxido de carbono (ACS). A fumaça do cigarro é uma mistura heterogênea de gases, vapores e partículas líquidas (AMBROSE e BARUA 2004). Três componentes do tabaco têm recebido maior atenção como potenciais contribuintes da doença cardiovascular. São eles a nicotina, o monóxido de carbono, e os gases oxidantes, como o óxido nítrico (BENOWITZ 2003).

- Nicotina

Um dos problemas mais controversos na área da pesquisa de tabaco é o quanto a nicotina por si só está envolvida na gênese de doenças provocadas pelo cigarro. Autores defendem que são quase que exclusivamente os produtos da combustão do tabagismo os responsáveis por danos à saúde e não a nicotina e, certamente há dados que suportem esta afirmação (HAUSTEIN K.O.1999, LUDVIKSDOTTIR D. et al. 1999; ZEVIN S. et al. 1998, Apud HAWKINS et al 2002). No entanto, outros autores (SABHA M. et al. 2000; VILLABLANCA A.C. 1998; GLASS C.K e WITZTUM J.L 2001, Apud HAWKINS et al 2002) defendem que a nicotina isolada tem efeitos profundos sobre os tecidos vasculares.

- Monóxido De Carbono

O Monóxido de Carbono (CO) é um gás inodoro, incolor, insípido, não irritante, produzido a partir da combustão incompleta de matéria orgânica e é tradicionalmente considerado como um gás tóxico que expõe a risco de vida (HARTSFIELD 2002). No entanto, na última década houve uma reforma na imagem negativa do CO, com a descrição de uma produção endógena fisiológica, bem como sua importância para o controle homeostático do corpo humano (WU 2005).

A despeito da produção endógena, em altas doses, o CO é nocivo à saúde humana. O envenenamento acidental por CO é responsável para cerca de 40.000 visitas ao departamento de emergência e cerca de 600 mortes por ano nos EUA (HENZ e MAEDER 2005).

- Óxido Nítrico

O óxido nítrico é um gás altamente reativo produzido pela conversão enzimática de arginina para citrulina por uma família de enzimas conhecidas como Óxido Nítrico Sintases. Ele pode ser importante em vários processos fisiológicos, como defesa do organismo, regulação da pressão arterial e da inflamação, adesão leucocitária, ativação de plaquetas e trombose. O tabagismo foi associado com um aumento da incidência de infecções no trato respiratório e aterosclerose, consistentes com o conceito de que a produção de óxido nítrico (NO) é desordenada pelo cigarro (ROBBINS et al 1997; AMBROSE e BARUA 2004).

### **Efeitos Vasculares do Cigarro**

Os efeitos vasculares do tabagismo são um somatório das ações de cada substância vasoativa inalada. A farmacologia dos produtos de combustão do tabaco é complexa, devido à grande quantidade de subprodutos e porque alguns agentes como a nicotina podem ter diferentes efeitos vasculares em diferentes doses que variam de vasoconstrição à

vasodilatação (DOMINO et al 2004; SALAFIA e SHIVERICK 1999). Fumar também tem efeitos diversos sobre diferentes órgãos e essa discrepância pode ser atribuída a uma resposta heterogênea do metabolismo local e efeitos vasculares sistêmicos da absorção dos produtos do fumo, tornando difícil prever como o fumo vai afetar a perfusão sanguínea em alguns órgãos (ROBINSON et al 1985).

### **Dopplervelocimetria**

A avaliação do sistema vascular pode ser realizada por meio da Dopplervelocimetria. O método diagnóstico é baseado no princípio de Doppler, onde as ondas sonoras que emanam a partir de uma fonte em movimento irão variar em frequência, dependendo do movimento relativo entre a fonte e o observador. Essa variação fornece uma representação gráfica das características do fluxo sanguíneo (ABURN e SERGOT 1993).

Esse método tornou possível a caracterização de fluxos vasculares arteriais e venosos com a padronização da morfologia normal e patológica de inúmeros vasos que podem ser utilizados em avaliações clínicas ou em estudos científicos. A Dopplervelocimetria permite a avaliação da perfusão vascular, bem como avaliação da impedância e resistência do fluxo distal do segmento avaliado. Além disso, fornece informações que permitem a caracterização do estado de vasodilatação ou vasoconstrição do vaso no momento do exame.

Dentre inúmeros vasos que podem ser estudados por esse método, encontra-se a artéria oftálmica (AO) e o campo de estudo dos vasos orbitais e oculares não está restrito à Oftalmologia (DINIZ et al 2004). Durante a gravidez, a Dopplervelocimetria da AO foi utilizada para o estudo de gestantes com pré eclâmpsia leve, moderada e grave, na avaliação de gestantes com fetos portadores de retardo de crescimento intrauterino e em gestantes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico (HATA e MIYAZAKI 1998, DINIZ et al 2008, OHNO et al 1999, AYAZ et al 2003, FREITAS et al 2009).

### **Particularidades da Gestante Tabagista**

O organismo durante a gravidez passa por adaptações fisiológicas. No sistema vascular, o volume sanguíneo aumenta de 30 a 50% em relação à pré-gestação, em geral de 45 a 50% em volume plasmático e 33% em hiperplasia celular, o que estabelece um estado de hemodiluição relativa e conseqüentemente redução da viscosidade sanguínea. Os níveis plaquetários se encontram levemente reduzidos, com alguma coagulação intravascular no leito útero placentário (ZUGAIB 2008).

A gravidez tem um marcado efeito indutor sobre a nicotina e a cotinina, especialmente

na depuração. A depuração é aumentada em 60% para a nicotina e 140% para a cotinina (HUKKANEN et al 2005).

Durante a gravidez, a taxa de produção endógena de monóxido de carbono aumenta em 30% a 40% em função do aumento da massa de eritrócitos e do aumento na produção do CO atribuído à ação da progesterona como um indutor de enzimas microsossomais hepáticas. A produção endógena fetal também desempenha um papel no aumento total da produção materna (AUBARD e MAGNE 2000) e a produção de óxido nítrico está aumentada e apresenta colaboração local com a vasodilatação periférica (ZUGAIB 2008).

### **Questionário Sobre A Dependência De Nicotina: Fagerström Test For Nicotine Dependence**

O Fagerström Test For Nicotine Dependence (FTND) é um questionário adequado para avaliar a dependência da nicotina em fumantes e um dos instrumentos mais utilizados em todo o mundo para a avaliação da dependência à nicotina. CARMO e PUEYO 2002 apresentaram a adaptação do FTND ao português, assim como suas propriedades psicométricas a partir de estudo realizado com uma amostra de fumantes brasileiros. A versão portuguesa do FTND é utilizada em substituição a outros testes bem mais caros, que consomem mais tempo ou são invasivos (HEATHERTON e KOZLOWSKI 1991, INCA 2001, HALTY et al 2002).

### **Monóxido de Carbono Expirado**

Os estudos sobre fumar na gravidez estão sujeitos a possíveis vieses de ocultação em hábitos de consumo. Este problema pode ser explicado pela pressão social que as grávidas fumantes estão expostas e que, em muitos casos, as fazem manter o seu hábito de fumar de forma clandestina (REGULES 2008). Embora o FTND seja um instrumento muito utilizado, uma das limitações de seu emprego se encontra em populações especiais. Nesse grupo, além de grávidas, encontramos adolescentes, médicos com doenças relacionadas ao tabaco, alcoólatras, pessoas com depressão e pacientes hospitalizados após cirurgia. Nessas populações, os dados sugeriram um impacto positivo da verificação bioquímica no resultado do tratamento (BENOWITZ 2002).

A Dopplerfluxometria da AO é um método de fácil execução, reprodutível e útil para a avaliação hemodinâmica em doenças e interações farmacológicas. Há poucos estudos dessa artéria em tabagistas e todos foram realizados em populações de fumantes que excluíram grávidas (ERGÝN et al 2005; KAISER et al 1997; SATICI et al 1999).

Nosso interesse por esse vaso também se explica por existirem semelhanças morfológicas e fisiológicas entre a vasculatura orbital e cerebral (BILL 1975). Essa similaridade entre as artérias oftálmica com as artérias cerebrais de pequeno calibre permite, por meio da Dopplervelocimetria da AO, a coleta de informações sobre a perfusão cerebral pouco acessível até o momento aos exames de imagem não invasivos.

A prevalência, a farmacologia complexa do tabagismo e o pouco conhecimento dos efeitos do cigarro na gestante justificam esse estudo.

## 2. Objetivos

- Verificar o padrão da perfusão da artéria oftálmica em gestantes tabagistas por meio da análise Dopplervelocimétrica em comparação com o grupo controle de gestantes não tabagistas.
- Estudar a correlação dos Índices Dopplervelocimétricos com o intervalo do último cigarro, anos de tabagismo, número de cigarros ao dia, níveis de Monóxido de Carbono expirado e Fagerström Test for Nicotine Dependence.
- Estudar a correlação entre o Fagerström Test for Nicotine Dependence e o nível de Monóxido de Carbono expirado nessa população.

### 3. Referencial Teórico

O hábito tabágico é a maior causa de mortalidade e morbidade evitável da atualidade. De acordo com a ACS, a cada ano, cerca de 443.000 de pessoas morrem nos EUA prematuramente ao ano em função do cigarro e quase uma em cada cinco mortes no país está relacionada ao tabagismo. Os cigarros matam mais americanos que o álcool, acidentes automobilísticos, suicídio, SIDA, homicídio e drogas ilegais combinadas (ACS 2012).

MATHERS e LONCAR 2006 projetaram várias causas de mortalidade até 2030 baseando-se no cenário atual como linha de base, em um cenário otimista e em um cenário pessimista. Em relação ao tabagismo, mantendo-se a linha de base, o total de mortes atribuíveis ao tabaco vai subir de 5.4 milhões em 2005 para 6.4 milhões em 2015 e até 8.3 milhões em 2030. Mortes projetadas para 2030 variam entre 7.4 milhões no cenário otimista e 9.7 milhões no cenário pessimista. Mortes atribuíveis ao tabaco devem cair 9% entre 2002 e 2030 em países de alta renda, mas devem dobrar de 3.4 para 6.8 milhões em países de baixa e média renda. De acordo com a projeção inicial, fumar matará 50% a mais de pessoas do que a SIDA em 2015 e será responsável por 10% de todos os óbitos no mundo.

A FIGURA 1 mostra as projeções de mortes atribuídas ao tabaco sob os três cenários, no período de 2002\_2030.

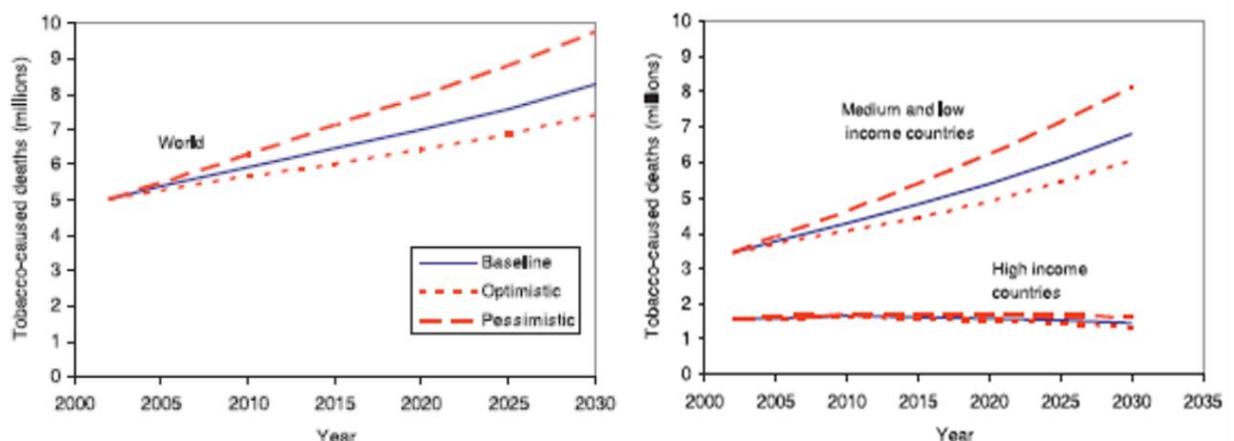


FIGURA 1: Projeção do número de mortes causadas pelo cigarro no mundo ( a esquerda) em países de alta, média e baixa renda ( a direita) nos três cenários entre 2002\_2030. MATHERS et al 2006.

Existem, no entanto, importantes variações nas taxas de mortalidade e nos efeitos do tabagismo em diferentes populações, por distribuição geográfica, idade, região ou sexo, devido a padrões históricos e atuais do hábito tabágico e da presença de outros fatores de risco que afetam o cenário de mortalidade por doenças específicas (EZZATI e LOPEZ 2004).

Nem todos os problemas de saúde relacionados ao tabagismo resultam em mortes. Em 2000, cerca de 8.6 milhões de pessoas sofriam de pelo menos uma doença crônica devido ao

tabagismo atual ou anterior e, de acordo com o CDC, muitas destas pessoas sofriam de mais de uma condição. As doenças que ocorriam com maior frequência eram bronquite crônica, enfisema, ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e câncer (ACS 2012).

No Brasil, o Programa Nacional de Controle do Tabagismo se esforça para controlar o tabagismo e, apesar de estabelecer conquistas sem precedentes na Saúde Pública, ações adicionais e modestas para evitar a iniciação e encorajar a cessação, tais como financiamento e fortalecimento dos programas estaduais e municipais para o controle do tabaco, aumento de preços mais efetivos, aumento de impostos sobre o tabaco e combate às vendas ilegais, poderiam gerar mais ganhos na área da saúde, através da prevenção de óbitos prematuros entre os atuais 21 milhões de fumantes. Também é preciso se estabelecer um monitoramento eficaz da epidemia do tabagismo. São necessárias pesquisas confiáveis sobre a prevalência do tabagismo e a cessação, além de estudos sobre o impacto do tabagismo sobre a mortalidade. Poderiam ser consideradas algumas inovações, como a inclusão de informações sobre o tabagismo nas certidões de óbito (IGLESIAS 2007).

Evidências indicam que no Brasil, a prevalência do tabagismo apresentou queda acentuada entre 1989 e 2006, onde aproximadamente 20% dos homens e 13% das mulheres fumavam nas principais cidades. O tabagismo está mais concentrado entre os grupos populacionais com baixos níveis de educação formal, que podem também ser os mais pobres. As taxas de câncer do pulmão durante o início da vida adulta caíram entre os homens de 1980 a 2004, mas aumentaram entre as mulheres, o que pode estar associado à interrupção do tabagismo pelos homens e ao aumento entre as mulheres. Em relação aos custos para a Saúde Pública, de 1996 a 2005, houve mais de um milhão de hospitalizações relacionadas ao tabagismo no Sistema Único de Saúde (SUS), com despesas em torno de meio bilhão de dólares, ou 1,6% do orçamento destinado às hospitalizações realizadas por unidades de saúde (IGLESIAS 2007).

Em relação às mulheres há preocupação com o aumento do consumo de tabaco. Existe um marketing agressivo da indústria do tabaco com foco extremamente direcionado sobre a população feminina, com a elaboração de produtos e campanhas como a marca “*Virginia Slims*” com alusão a perda de peso e a campanha “*You’ve come a long way, baby*” lançada pela Philip Morris no início da década de 70 e pesquisas sobre o comportamento feminino e as reações individuais a vários estímulos, como as cores das embalagens. Na década de 80, a Philip Morris patrocinou programas de treinamento de líderes femininas para sociedades étnicas africanas e hispânicas, que cederam à ajuda financeira da indústria do tabaco, envolvendo vultosas quantias em dinheiro. Dados recentes da OMS estimam que 250 milhões

de mulheres em todo o mundo fumam diariamente e há uma tendência de aproximação cada vez maior das taxas de consumo entre homens e mulheres. Na tentativa de alertar a sociedade e os profissionais de saúde para o impacto negativo sobre o uso de tabaco, em 2010, a OMS elegeu o tema “*Gênero e tabaco com ênfase no marketing voltado para a mulher*”, a ser debatido no Dia Mundial sem Tabaco, instituído desde 1987 (LOMBARDI et al 2011). Ainda segundo LOMBARDI et al 2011, embora uma grande proporção de mulheres pare de fumar durante a gravidez, mais do que em outros períodos da vida, apenas um terço delas permanece abstinente ao longo de um ano. As taxas de fumar relatadas por gestantes na entrada para os serviços de Obstetrícia recentemente foram estimadas em 13% (ACS 2012).

### 3.1 Composição do Cigarro

O cigarro possui cerca de 7.000 substâncias ativas, uma mistura conhecida como alcatrão. Outros componentes, que são prejudiciais para o sistema cardiovascular e pulmonar, incluem nicotina, hidrogênio formaldeído, cianeto, e monóxido de carbono. O tabagismo é uma importante fonte de ingestão de metais pesados e elementos minerais tóxicos, como o alumínio, cádmio, chumbo e mercúrio, todos venenosos em altas concentrações. Estes compostos tóxicos têm múltiplos efeitos fisiológicos adversos e muitos deles produzem profundas perturbações patológicas em vários órgãos (ACS 2012; SOLBERG et al 1998). A fumaça do cigarro é uma mistura heterogênea de gases, vapores e partículas líquidas, dividida convencionalmente em fase particulada e fase gasosa. A fase de partículas ou de alcatrão é definida como o material que fica preso quando o fluxo do fumo passa por um filtro de fibra de vidro Cambridge, que retém 99,9% de todo o material de partículas com tamanho de 0,1 µm e contém mais de  $10^{17}$  radicais livres por grama, de longa duração, de horas a meses. A fase gasosa é o material que passa através do filtro e contém mais de  $10^{15}$  radicais livres por sopro com uma vida mais curta, de segundos. O fluxo principal do cigarro passa através da boca e compreende 8% de alcatrão e 92% de componentes gasosos. O fluxo secundário é a fumaça emitida a partir da queima da extremidade do cigarro (PRYOR e STONE 1997; AMBROSE e BARUA 2004).

Atualmente, com relutância, as empresas de tabaco aceitaram que “*Fumar pode prejudicar gravemente a sua saúde*” e os teores de alcatrão e nicotina foram reduzidos substancialmente. A média teor de alcatrão de um cigarro foi reduzida de 30 mg em 1970, para 10 mg em 1997 e o teor médio de nicotina de 2 mg a 1 mg por cigarro (POWELL1998).

Três componentes da fumaça do cigarro têm recebido a maior atenção como potenciais contribuintes da doença cardiovascular. São eles a nicotina, o monóxido de carbono e os gases

oxidantes, como o óxido nítrico (BENOWITZ 2003).

- Nicotina

A nicotina é provavelmente o componente mais estudado do cigarro. De acordo com HUKKANEN et al 2005, há autores que defendem que a nicotina não é uma causa direta da maioria das doenças relacionadas ao tabaco, mas é altamente viciante e a sua dependência é a causa do uso continuado do cigarro, que por sua vez resulta em exposição ao seu conjunto diversificado de carcinogêneos e outros compostos bioativos (BENOWITZ 1999; BALFOUR 2002; PETO et al., 1992; HECHT, 2003 apud HUKKANEN et al 2005). Porém, esse mesmo autor relata um caso fatal de sobredosagem intencional de adesivos de nicotina, onde os níveis no cérebro eram cerca de duas vezes maiores do que no sangue periférico e cerca de 40% a mais que os níveis no fígado (KEMP et al., 1997 Apud HUKKANEN et al 2005).

Segundo FURTADO 2002, a nicotina é classificada como um inseticida de risco potencial para toxicidade e à sua exposição, clinicamente se observam salivação e vômitos, seguindo-se de fraqueza muscular e prostração, com diminuição da pressão arterial e pulso tênue, culminando em convulsões clônicas e parada respiratória. Também podem ocorrer alterações visuais ou auditivas, dor abdominal, confusão mental e sudorese fria. A nicotina é um alcaloide que age em diversas áreas: sobre o corpo carotídeo e quimiorreceptores aórticos, em gânglios autonômicos através da liberação de catecolaminas da medula adrenal e outros tecidos cromafins. Esta substância exerce ação estimulante e depressora ganglionar dose dependente. Sua ação demonstra um padrão bifásico sobre os gânglios autonômicos e medula da glândula suprarrenal, com um efeito estimulante inicial em pequenas doses e posterior diminuição do estímulo, com doses maiores. O aumento na concentração de nicotina produz hipotensão arterial e flacidez neuromuscular uma vez que esta droga passa a exercer efeito bloqueador ganglionar. A dose consumida para que haja uma fatalidade é estimada em 60 mg, mas apesar de ser altamente tóxica, é eliminada após a abstinência de uma noite.

Um cigarro contém em média 10 a 14 miligramas de nicotina e, em média 1.0 a 1.5 mg de nicotina ( intervalo de 0.3 a 2.0 mg) são absorvidas durante o ato de fumar. Após uma tragada, altos níveis de nicotina chegam ao cérebro em 10 a 20 segundos, mais rápido que a infusão intravenosa (HUKKANEN et al 2005). Quando o fumo atinge as pequenas vias aéreas e os alvéolos pulmonares, a nicotina é rapidamente absorvida e as concentrações sanguíneas rapidamente se elevam, produzindo níveis arteriais de nicotina entre 40 a 100 ng / ml após cada cigarro. Em geral, as concentrações basais de sangue ou plasma em fumantes

variam de 10 a 50 ng / ml de nicotina, com típicas concentrações mínimas diárias de 10 a 37 ng / ml e concentrações máximas, de pico, entre 19 e 50 ng / ml (BENOWITZ 2003, HUKKANEN et al 2005). Os níveis sanguíneos de pico no final de um cigarro diminuem rapidamente durante os primeiros 20 minutos, devido à distribuição nos tecidos. A meia vida média de distribuição é aproximadamente de 8 minutos e a meia vida plasmática após a inalação é de 30 a 60 minutos (HUKKANEN et al 2005; FURTADO 2002).

Portanto, um dos problemas mais controversos na área da pesquisa de tabaco é o quanto a nicotina por si só está envolvida na patogênese de doenças provocadas pelo cigarro. Autores defendem que são quase exclusivamente os produtos da combustão do tabagismo os responsáveis por danos à saúde e não a nicotina e, certamente há dados que suportem esta afirmação (HAUSTEIN K.O.1999, LUDVIKSDOTTIR, D. et al. 1999; ZEVIN S. et al. 1998 Apud HAWKINS et al 2002). No entanto, outros autores (SABHA M. et al. 2000; VILLABLANCA, A.C. 1998; GLASS C.K.; WITZTUM, J.L. 2001 Apud HAWKINS et al 2002) defendem que a nicotina isolada tem efeitos profundos sobre os tecidos vasculares.

- Monóxido De Carbono

O monóxido de carbono (CO) é um gás inodoro, incolor, insípido e não irritante produzido a partir da combustão incompleta de matéria orgânica e é tradicionalmente considerado como um gás tóxico que expõe a risco de vida (HARTSFIELD 2002). No entanto, os avanços na última década deram uma reforma na imagem negativa do CO, com a descrição de uma produção endógena fisiológica em grandes detalhes, desde a sua catalisação enzimática até as suas variações em diferentes tecidos e em diferentes condições, bem como sua importância para o controle homeostático do corpo humano (WU e WANG 2005). A produção endógena fisiológica de monóxido de carbono resulta da degradação de pigmentos sanguíneos. A maioria do CO endógeno, cerca de 75% surge a partir da degradação da hemoglobina a partir da transformação de protoporfirina em bilirrubina, que libera um átomo de monóxido de carbono. Os restantes 25% dessa produção são em função da degradação de outros pigmentos do sangue. Um homem normal produz aproximadamente 0 a 42 mililitros de monóxido de carbono por hora. As mulheres apresentam essa mesma produção durante a fase folicular do ciclo menstrual, mas durante a fase luteal e a gravidez, esses valores dobram, situação que é atribuída à progesterona como indutora de enzimas microssomais hepáticas (AUBARD 2000). A taxa de produção de CO é de 16,4 $\mu$ mol / h no corpo humano e a produção diária de CO é substancial, atingindo mais de 12 ml (500  $\mu$ mol) (PIANTADOSI 2008; WU e WANG 2005). KOZMA et al 1999 sugerem que o monóxido de carbono

endógeno decorrente desse metabolismo participa na regulação da função circulatória.

A despeito da produção endógena, em altas doses, o CO é nocivo à saúde humana. Segundo AUBARD e MAGNE 2000, existem várias fontes exógenas de envenenamento por monóxido de carbono e as principais são trabalhos relacionados com as fontes de CO, incêndios, fontes domésticas utilizadas em ambientes mal ventilados, poluição atmosférica instalações industriais e exposição aos vapores do tabaco. O envenenamento acidental por CO é responsável para cerca de 40.000 visitas ao departamento de emergência e cerca de 600 mortes por ano nos Estados Unidos. Os sintomas clínicos de intoxicação por CO, incluindo dor de cabeça, náuseas, tonturas e fraqueza são inespecíficos e podem ser confundidos com doença viral em um número considerável dos casos e determinar se um sintoma de um paciente exposto ao CO é atribuível ao CO ou não pode ser muito difícil (GORMAN et al 2003).

A afinidade da hemoglobina pelo CO é 200 a 250 vezes maior do que pelo oxigênio, formando a carboxihemoglobina (COHb), incapaz de transportar oxigênio. A COHb se acumula durante a exposição a concentrações de CO mesmo relativamente pequenas, o que resulta em uma diminuição de capacidade de transporte de oxigênio arterial adequada. Além disso, o CO provoca um deslocamento da dissociação da curva de hemoglobina para a esquerda, resultando na liberação diminuída de oxigênio para o tecido e hipóxia celular. Não obstante, em situações experimentais, a hipóxia tecidual é vista apenas quando os níveis de COHb são muito altos, maiores que 70% e em humanos, os níveis de COHb muitas vezes não se correlacionam com a gravidade dos sintomas. Assim, mecanismos não hipóxicos parecem contribuir para os efeitos tóxicos observados (HENZ e MAEDER 2005).

A fumaça do cigarro contém em média 4% de CO e um cigarro fumado em 7 a 10 minutos libera 40 ml de monóxido de carbono. A concentração intra-alveolar de monóxido de carbono em uma pessoa fumante é entre 400 e 500 partes por milhão (AUBARD e MAGNE 2000). ZEVIN et al 2001 estudou os resultados do CO inalado de fumantes saudáveis em concentrações semelhantes às referidas no cigarro e concluiu que o CO puro tem pouco ou nenhum efeito sobre a frequência cardíaca, pressão sanguínea, secreção de catecolaminas ou ativação de plaquetas, pelo menos, com a exposição aguda durante dias, em comparação com a inalação de ar. Segundo essa pesquisa, os efeitos do tabagismo sobre esses parâmetros em fumantes saudáveis são provavelmente devido a outros constituintes da fumaça do cigarro.

### Óxido Nítrico

O óxido nítrico é um gás altamente reativo produzido pela conversão enzimática de

arginina para citrulina por uma família de enzimas conhecidas como Óxido Nítrico Sintases. Ele pode ser importante em vários processos fisiológicos como defesa do organismo e regulação da pressão arterial (ROBBINS et al 1997). Lavouras de tabaco muitas vezes são cultivadas de forma intensiva e fertilizadas com nitratos, que são absorvidos pela folha de tabaco e a concentração de nitrato e óxidos nitrogenados por cigarro é diretamente proporcional ao conteúdo de nitrato da folha (POWELL 1998).

O tabagismo foi associado com consequências adversas de saúde, incluindo um aumento da incidência de infecções no trato respiratório e aterosclerose, consistentes com o conceito de que a produção de NO é desordenada pelo cigarro, tanto pela inibição quanto pela redução das Óxido Nítrico Sintetases (KHARITONOV et al 1995; ROBBINS et al 1997). Estudos in vitro com o uso de extrato de cigarro ou seus componentes, como a nicotina, também encontraram associação entre o tabagismo e o decréscimo da disponibilidade do óxido nítrico (AMBROSE e BARUA 2004).

### **3.2 Efeitos Vasculares do Cigarro**

Os efeitos vasculares do tabagismo são um somatório das ações de cada substância vasoativa inalada (DOMINO et al 2004). A farmacologia dos produtos de combustão do tabaco é complexa, devido à grande quantidade de subprodutos e porque um mesmo agente pode ter diferentes efeitos vasculares em diferentes doses que varia de vasoconstrição à vasodilatação. Além disso, a mistura de componentes pode ter efeitos fisiológicos diversos e atuar em órgãos alvos de forma antagônica. Como exemplo, a nicotina diminui a produção de prostaciclina e o monóxido de carbono, tornando o endotélio relativamente hipóxico, aumenta os níveis de prostaciclina locais (SALAFIA e SHIVERICK 1999).

### **3.3 Dopplervelocimetria**

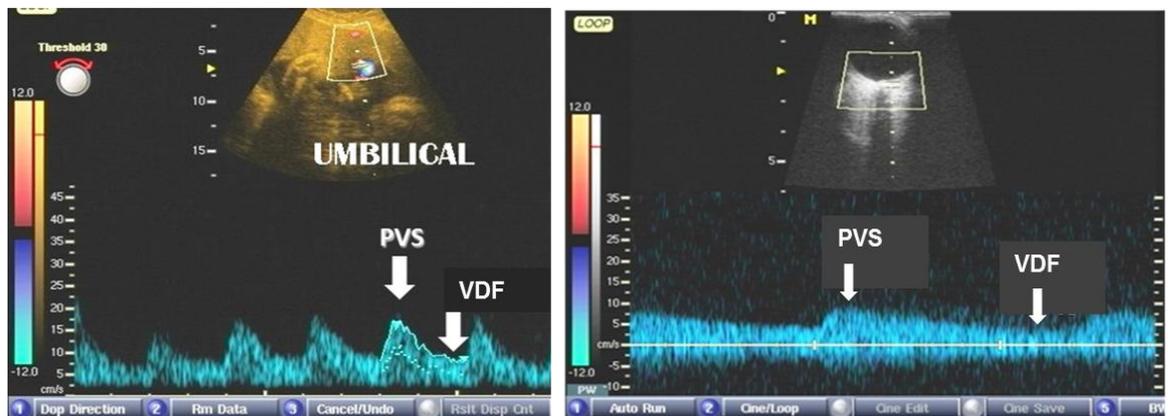
A avaliação do sistema vascular pode ser realizada por meio da Dopplervelocimetria. Esse método diagnóstico é baseado no princípio de Doppler, onde as ondas sonoras que emanam a partir de uma fonte em movimento irão variar em frequência, dependendo do movimento relativo entre a fonte e o observador. Essa variação proporciona uma avaliação temporal com deslocamentos da velocidade em função do tempo, fornecendo uma representação gráfica das características do fluxo sanguíneo (ABURN e SERGOTT 1993).

Quando um feixe de ultrassom Doppler é dirigido para um vaso sanguíneo, a onda é refletida principalmente pelas células que fluem no interior desse vaso, notadamente as hemácias (MURTA et al 2002), o que permite o estudo de qualquer vaso do corpo humano. O

método tornou possível a definição de curvas de normalidade, da morfologia e da avaliação hemodinâmica normal e patológica de diferentes vasos em diversas regiões do corpo, fornecendo informações sobre a perfusão vascular, bem como avaliação da impedância e resistência do fluxo distal do segmento avaliado, fornecendo informações que permitem a caracterização do estado de vasodilatação ou vasoconstricção do vaso no momento do exame.

A **FIGURA 2** ilustra como exemplo a avaliação das artérias umbilical e central da retina por meio da Dopplervelocimetria.

Figura 2: Imagem de exame ultrassonográfico com Dopplervelocimetria colorida e a representação gráfica da morfologia de onda da artéria umbilical ( a esquerda ) e da artéria central da retina ( direita). O método tornou possível a definição de curvas de normalidade, da morfologia e da avaliação hemodinâmica normal e patológica de diferentes vasos em diversas regiões do corpo.



PVS: pico de velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final.

Em fumantes, essa técnica já foi utilizada para avaliação em diversos setores da árvore vascular. SIGHINOLFI et al 2007 avaliaram fumantes crônicos com disfunção erétil e demonstraram que os parâmetros do Doppler, alterados pelo tabagismo podem ser revertidos a valores normais mesmo depois de apenas 24 a 36 horas de cessação do consumo do cigarro. MORECRAFT et al 1994 examinaram os efeitos hemodinâmicos do tabaco sobre o fluxo sanguíneo arterial digital, utilizando Doppler pulsado de 20 MHz. Em cada inalação de fumaça produzida houve um rápido declínio na velocidade de pico de fluxo sanguíneo e na média de fluxo volumétrico, com uma diminuição de 60% no fluxo sanguíneo arterial no primeiro intervalo de medição e persistência durante 30 minutos no período de avaliação.

Em relação à gestação, a Dopplervelocimetria é amplamente utilizada para avaliação do leito útero-placentário-fetal, sendo inclusive de grande valor diagnóstico em patologias específicas da gestação, considerada como nível de evidência I-A na avaliação da circulação

feto-placentária em gestantes com suspeita de insuficiência placentária severa (GAGNON et al 2003). Uma avaliação de biossegurança da Dopplervelocimetria na gestação mostrou a ausência de lesão biológica em três gerações de humanos expostos ao ultrassom diagnóstico, fato altamente encorajador (MURTA 2002). O método também foi utilizado em inúmeras publicações no estudo da gestante tabagista, porém a grande maioria delas enfocam as alterações nos leitos placentários e fetais. MACHADO et al 2011 observaram que mulheres fumantes apresentam índices Dopplervelocimétricos com elevada resistência útero-placentária e KHO et al 2009 notaram que mulheres tabagistas com 20 semanas de gestação apresentavam fetos com maior índice de Resistência da artéria umbilical em relação a gestantes não fumantes.

### **3.4 Anatomia da Artéria Oftálmica**

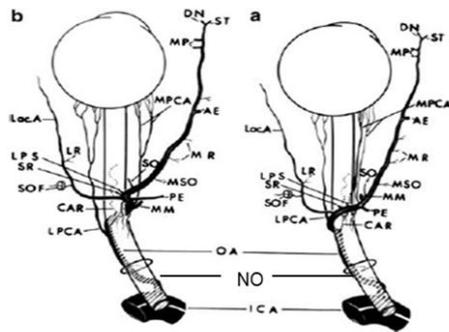
Segundo HAYREH 2006, a circulação da órbita humana é fornecida principalmente pela artéria oftálmica, com menor contribuição a partir da artéria carótida externa. A AO é o primeiro ramo principal da artéria carótida interna. O autor também relata outras origens descritas em literatura:

- A partir da artéria meníngea média.
- Da parte intracavernosa da artéria carótida interna.
- Da artéria cerebral média.
- Da artéria cerebral anterior.
- Da artéria basilar.

A AO entra na órbita em conjunto com o nervo óptico através do canal óptico e o curso orbital é dividido em três partes: na primeira parte, corre anteriormente na órbita ínfero-lateralmente ao nervo óptico. Na segunda parte, se curva antes de cruzar o nervo óptico no lado nasal na órbita média. Em aproximadamente 85% dos casos a artéria cruza a porção superior do nervo óptico e nos 15% restantes, ela o cruza na porção inferior. Na terceira parte, nasal ao nervo óptico, o vaso se divide em seus ramos terminais (HAYREH 2006; ABURN e SERGOTT 1993).

A FIGURA 3 ilustra as partes da AO e seu cruzamento no Nervo Óptico:

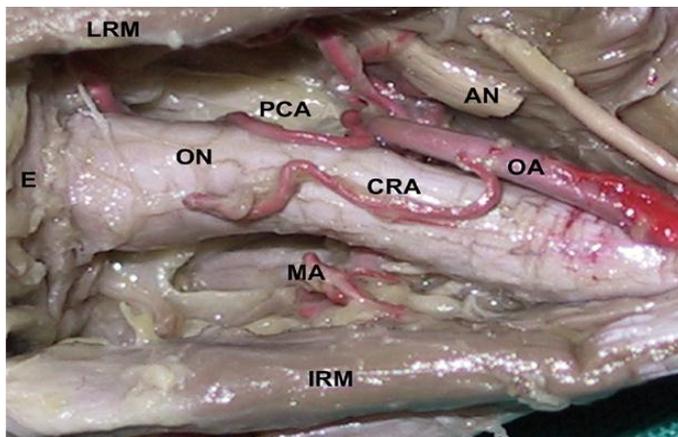
FIGURA 3: Cruzamento da AO inferior (b) e superior (a) ao Nervo Óptico. AO: artéria oftálmica. KOCABIYIK 2009



AO: artéria oftálmica; NO: Nervo Óptico.  
KOCABIYIK 2009

A FIGURA 4 mostra a anatomia da AO.

FIGURA 4: Curso da parte intraorbital da artéria oftálmica e central da retina.



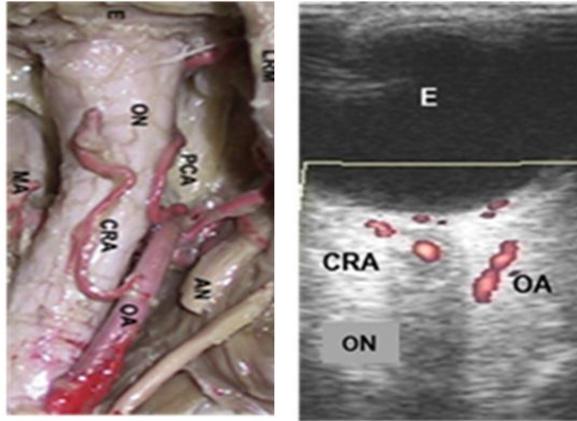
AO:artéria oftálmica. Artéria central da retina: CRA. Nervo Óptico: ON. Nervo Abducente: NA. Músculo Reto Lateral:LRM. Músculo Reto Inferior:IRM. Artérias musculares:MA. Artéria Ciliar Posterior: PCA. Globo Ocular:E.  
KOCABIYINK 2009.

### 3.5 Dopplervelocimetria dos Vasos Orbitais

A primeira investigação de distúrbios da órbita com a Dopplervelocimetria foi relatada em 1989 e no final da década de oitenta, foram descritos os padrões normais e alterados dos vasos arteriais e venosos orbitais. Desde então, a técnica provou ser valiosa na investigação de numerosas condições orbitais e oculares. O grupo mais importante destas desordens são aquelas que envolvem alterações na hemodinâmica e perfusão do olho (DINIZ et al 2004; ABURN e SERGOTT 1993).

A FIGURA 5 mostra a comparação entre a imagem anatômica da figura anterior (FIGURA 4) e a imagem visualizada ao ultrassom.

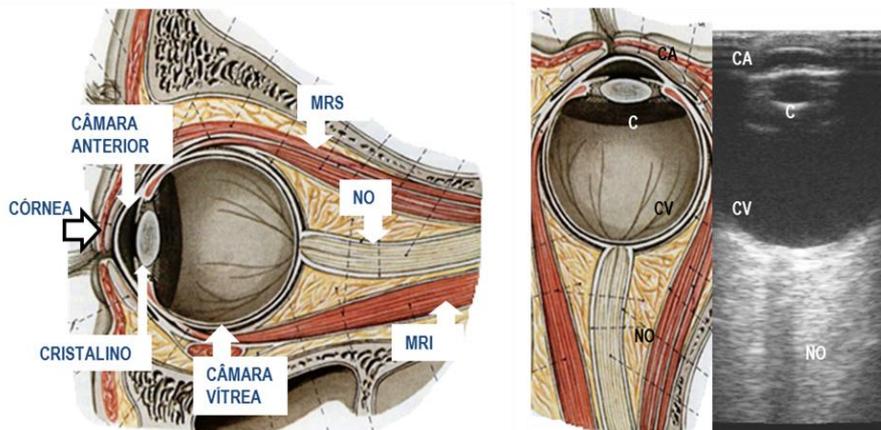
FIGURA 5: Comparação da imagem anatômica da AO da FIGURA 4 e da visualização por meio da Dopplervelocimetria.



OA: artéria oftálmica. CRA: artéria central da retina. ON: nervo óptico. E: globo ocular

A FIGURA 6 ilustra a anatomia do olho e sua visualização correspondente ao ultrassom.

FIGURA 6: Anatomia do olho humano e sua correlação com a ultrassonografia.



NO: nervo óptico. MRS: músculo reto superior. MRI: músculo reto inferior. CA: câmara anterior. C: cristalino. CV: câmara vítrea. NO: nervo óptico. SOBOTA 1982

O estudo da Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais e oculares não está restrito à Oftalmologia. HARRIS et al 1996 estudaram os efeitos do álcool na artéria oftálmica e notaram que embora o etanol tenha amplos efeitos cognitivos e cardiovasculares, em níveis de sangue segundo definições legais de intoxicação, não foi eficaz em alterar a hemodinâmica retrobulbar. LOCKHART et al 2006 utilizou a Dopplervelocimetria para acompanhar o padrão da AO, em resposta à modulação do óxido nítrico, mostrando a

utilidade do método na avaliação de efeitos hemodinâmicos em intervenções farmacológicas. GOEBEL et al 1995 demonstrou pela primeira vez que o Doppler colorido é sensível o suficiente para avaliar as alterações hemodinâmicas em diferentes estágios de retinopatia diabética. MATHIESSEN et al 2004 investigou a reprodutibilidade das medições de fluxo retrobulbares em duas populações, uma saudável e outra cuja hemodinâmica retrobulbar estava prejudicada, portadora de glaucoma tratado ou não. O objetivo deste estudo foi avaliar se a Dopplervelocimetria é um método fiável para a medição do fluxo sanguíneo nesses vasos. A conclusão sugere que condições básicas para a aplicação clínica são preenchidas, ou seja, uma boa reprodutibilidade do método e uma diferenciação entre o normal e o anormal, mesmo quando as medições são efetuadas por diferentes examinadores.

### **3.6 Gravidez e Dopplervelocimetria dos Vasos Orbitais**

Durante a gravidez, a Dopplervelocimetria foi utilizada para avaliação da AO na avaliação da pré eclâmpsia leve, moderada e grave, na avaliação de gestantes com fetos portadores de retardo de crescimento intrauterino e em gestantes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico (HATA e MIYAZAKI 1998, DINIZ et al 2008, OHNO et al 1999, AYAS et al 2003, FREITAS et al 2009). A reprodutibilidade do método durante a gestação foi avaliada por OLIVEIRA et al 2009, que em grávidas saudáveis não encontrou diferenças significativas entre os valores obtidos para a primeira e segunda medição em cada olho. O método mostrou boa concordância e foi conceituado como fácil de executar, não invasivo, barato e útil na prática clínica (CARNEIRO et al 2008, DINIZ et al 2005, DINIZ et al 2008, DINIZ et al 2004, OLIVEIRA et al 2009).

### **3.7 Vasos Orbitais E Tabagismo**

Em função do potencial emprego da Dopplervelocimetria nos vasos orbitais e do cigarro ser um composto com ações farmacológicas complexas no leito vascular, alguns autores avaliaram a AO em tabagistas. ERGIN et al 2005 descreveram o fluxo sanguíneo da AO prejudicado nos fumantes. SATICI et al 1999 e KAISER et al 1997 estudaram os efeitos da inalação aguda do cigarro em tabagistas crônicos na AO e notaram diferença dos índices Dopplervelocimétricos nessa população em relação ao grupo controle. Diferenças entre a AO de fumantes e não fumantes também foram observadas por STEIGERWALT et al 2000 e WILLIANSOON et al 1995.

### **3.8 Particularidades da Gestante Tabagista**

A gestação é um momento fisiológico único, onde o organismo materno passa por inúmeras adaptações com aumento do volume sanguíneo de 30 a 50%. Esse aumento tem maior proporção em volume plasmático, em geral com aumento de 45 a 50% do que em hiperplasia celular, geralmente com aumento em 33%, o que estabelece um estado de hemodiluição e conseqüentemente redução da viscosidade plasmática (ZUGAIB 2008).

A gravidez tem um marcado efeito indutor de nicotina e cotinina, especialmente na depuração. A depuração é aumentada em 60% para a nicotina e 140% para a cotinina. Gestantes fumantes tiveram um nível substancial mais baixo de nicotina no soro do que o esperado em comparação com a população de base (HUKKANEN et al 2005).

Durante a gravidez, a taxa de produção endógena de monóxido de carbono aumenta substancialmente e cai rapidamente após o parto. A maior parte do aumento na produção de monóxido de carbono endógena é atribuída à ação da progesterona como um indutor de enzimas microssomais hepáticas e isto também explicaria porque há aumento da produção endógena de CO em mulheres durante a fase lútea do ciclo. O aumento da massa de eritrócitos na grávida aumenta em cerca de 30% a 40% o monóxido de carbono durante a gravidez e a produção endógena fetal também desempenha um papel (AUBARD e MAGNE 2000).

### **3.9 Questionário Sobre A Dependência De Nicotina - Fagerström Test For Nicotine Dependence**

Existem ferramentas que auxiliam na avaliação da dependência da nicotina e conseqüentemente do hábito tabágico. Uma das mais utilizadas é o FTND (Fagerström Test For Nicotine Dependence) (HEATHERTON e KOZLOWSKI 1991). O FTND é um questionário que avalia a dependência à nicotina muito utilizado em todo o mundo. Existem versões e adaptações ao inglês, espanhol, holandês e francês e todas as adaptações do FTND apresentam um alto grau de confiabilidade, que oscilam entre o valor de 0,60 a 0,70 e de validade, que somado à facilidade do seu uso convertem este questionário em padrão clínico. CARMO e PUEYO 2002 apresentou a adaptação do FTND ao português, assim como suas propriedades psicométricas similares às das outras adaptações do FTND, o que garante seu uso em populações de fumantes brasileiros tanto em contextos clínicos como epidemiológicos e de pesquisa. O FTND é utilizado para estimar o grau de dependência nicotínica em substituição a outros testes bem mais caros, que consomem mais tempo ou são invasivos e se fundamenta em seis suposições maiores hipotéticas em forma de perguntas com as quais essa dependência estaria relacionada e que seriam o reflexo fiel do comportamento frente ao fumo,

independentemente das interpretações pessoais (HEATHERTON e KOZLOWSKI 1991, INCA 2001, HALTY et al 2002).

### **3.10 Monóxido De Carbono Expirado**

Os estudos de prevalência em eficácia e eficiência sobre fumar na gravidez estão sujeitos a possíveis vieses de ocultação em hábitos de consumo. Este problema pode ser explicado pela pressão social que as mulheres grávidas fumantes estão expostas, o que em muitos casos, as fazem manter o seu hábito de fumar de forma clandestina (REGULES et al 2008). Embora o FTND seja um instrumento muito utilizado, mostra limitações de seu emprego em populações especiais. Nesse grupo, além de mulheres grávidas, encontramos adolescentes, pacientes médicos com doenças relacionadas ao tabaco, pacientes alcoólatras, com depressão e hospitalizados após cirurgia. Nessas populações, os dados sugeriram um impacto positivo da verificação bioquímica no resultado do tratamento (BENOWITZ 2001).

Marcador biológico ou biomarcador é qualquer parâmetro que fornece alguma medida em tecidos humanos, como níveis de alguns dos componentes do composto ou substância de interesse, ou seu efeito sobre a função celular, alteração do DNA, concentração no ar expirado, no escarro, sangue, saliva, pele, urina, unhas, ou órgãos internos ou qualquer outra parte do corpo (TRULLEN et al 2006).

Segundo TRULLEN 2006 et al, as características que hipoteticamente, um marcador ideal deveria ter para o cigarro são:

- Especificidade, isto é, o cigarro ser a sua única fonte de produção.
- Apresentar um aumento de concentração proporcional ao consumo.
- Ser facilmente medido com técnicas padrão e técnicas de quantificação.
- Ser simples, econômico e sensível.
- A concentração ser facilmente relacionada com a de outros compostos de fumo.
- Apresentar uma quantidade semelhante desse marcador em diferentes marcas de cigarro.

Níveis de nicotina, cotinina, ou tiocianato no plasma ou urina são úteis para indicar o tabagismo (JARVIS et al 1987\_MIDDLETON e MORICE 2000). No entanto, os exames de sangue são invasivos e nem o sangue nem os testes de urina fornecem um resultado imediato. A medição do nível de CO expirado (COex) é um método não invasivo que fornece retorno dentro de segundos e tanto sua sensibilidade e quanto sua especificidade são aproximadamente de 90%. Além disso, o desenvolvimento Monitores de CO portáteis e

relativamente baratos permitem a avaliação do nível de monóxido de COex em uma ampla variedade de cenários clínicos (BENOWITZ 2001; MIDDLETON e MORICE 2000). A medição do COex tornou-se o mais comum marcador utilizado devido à sua confiabilidade, simplicidade e baixo custo e diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento do vício do fumo costumam recomendar seu uso (BARRUECO et al 2005).

Embora a Dopplervelocimetria da artéria oftálmica seja um método de fácil execução, reprodutível, útil para a avaliação hemodinâmica normal, em doenças e em interações farmacológicas, os poucos estudos vasculares dessa artéria avaliando o tabagismo foram realizados em populações de fumantes que excluía gestantes.

Nosso interesse por esse vaso também se explica porque existem semelhanças morfológicas e fisiológicas entre a vasculatura orbital e cerebral (BILL 1975). Essa similaridade entre as artérias oftálmica com as artérias cerebrais de pequeno calibre permite, por meio da Dopplervelocimetria dos vasos orbitais, a coleta de informações sobre a circulação intracraniana pouco acessível até o momento aos exames de imagem não invasivos.

A prevalência, a farmacologia complexa do tabagismo e o pouco conhecimento dos efeitos vasculares do cigarro na gestante justificam esse estudo.

## 4. Métodos

### 4.1 Desenho do Estudo

Estudo transversal realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Minas Gerais, Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Universidade sob o parecer 420/10 (**ANEXO 1**). Todas as gestantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

### 4.2 Seleção do Grupo de Estudo

O grupo de estudo foi constituído por 70 gestantes tabagistas crônicas, que fumavam diariamente há pelo menos dois anos e subdividido em 33 tabagistas crônicas que fumaram há menos de duas horas (fase aguda de consumo), denominado Grupo A e 37 tabagistas crônicas que fumaram entre duas a vinte quatro horas (fase crônica de consumo), denominado Grupo B, considerando a meia vida da nicotina ser de 30 a 60 minutos (**FURTADO 2002**). O intervalo máximo de 24 horas foi escolhido porque os efeitos do cigarro sobre os índices Dopplervelocimétricos podem ser curtos e reversíveis, depois de apenas 24 a 36 horas da cessação de fumar (**SIGHINOLFI et al 2007**).

Todas as gestantes encaminhadas para realização de Ultrassonografia Obstétrica de rotina, no Ambulatório Obstétrico da Universidade Federal de Uberlândia\_ UFU, foram questionadas sobre o hábito tabágico, no período de novembro de 2011 a junho de 2012. Mediante resposta afirmativa, a gestante era convidada a participar do estudo, enfatizando-se que o exame obstétrico convencional não sofreria nenhum prejuízo em decorrência da negativa. Em caso de aceite, as gestantes foram informadas e esclarecidas quanto aos objetivos e a metodologia do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após a leitura (**ANEXO 2**).

A idade gestacional a partir de 20 semanas foi escolhida em função de já existirem curvas de normalidade da AO de gestantes nessa população (**CARNEIRO et al 2008, DINIZ et al 2004, DINIZ et al 2005**). As gestantes com idade gestacional abaixo de 20 semanas tiveram as mesmas orientações anti-tabágicas que o grupo de estudo e foram orientadas a retornar após 20 semanas de idade gestacional para reavaliação. Caso ainda fossem tabagistas crônicas, eram incluídas no grupo de estudo. O cálculo da idade gestacional foi baseado na ultrassonografia de primeiro trimestre.

### 4.3 Critérios de Inclusão

- Gestantes tabagistas crônicas
- Idade gestacional acima de 20 semanas
- Gravidez única com feto vivo e sem malformações estruturais grosseiras:
  - Cardiopatias graves
  - Anencefalia, hidrocefalia
  - Más formações esqueléticas grosseiras
  - Defeitos de fechamento do tubo neural
  - Defeitos de fechamento da parede abdominal
  - Múltiplas más formações
  - Sinais indiretos de cromossomopatias graves

### 4.4 Critérios de Exclusão

- Doenças crônicas sistêmicas maternas não gestacionais que possam interferir no sistema vascular:
  - Hipertensão Arterial Crônica
  - Diabetes
  - Sinais clínicos de estenose da artéria carótida interna
  - Arritmias Cardíacas
- Doenças específicas da gestação que possam interferir na circulação materna:
  - Diabetes gestacional
  - Pré-eclampsia
  - Hipertensão essencial da gestação
- Uso de medicações sistêmicas que interfiram no sistema vascular:
  - Anti-hipertensivos
  - Anti-coagulantes
- Doença ocular vascular obstrutiva bilateral:
  - Trombose da veia central da retina
  - Oclusão da artéria central da retina
  - Oclusão da artéria oftálmica
- Informação de doença ocular prévia
- Uso crônico e recente de drogas ilícitas
- Uso crônico e recente de álcool
- Ponto de corte do COex inferior ao estabelecido para o estudo.

#### **4.5 Critérios Para Suspensão Da Coleta De Dados**

A coleta dos dados seria suspensa:

- Em presença de sinais clínicos, ultrassonográficos ou Dopplervelocimétricos de sofrimento fetal.
- Complicações maternas que exijam pronto atendimento.
- Informação de dor ou desconforto pela paciente.
- A pedido da gestante.

#### **4.6 Seleção das Pacientes do Grupo Controle**

Constituído de 51 gestantes não tabagistas e sem doenças prévias, com idade gestacional entre 20 a 40 semanas, selecionadas do Ambulatório de Pré-natal do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. As pacientes apresentaram gestação com feto único e a idade gestacional foi calculada com base na ultrassonografia de primeiro trimestre.

#### **4.7 Protocolo de Estudo (ANEXO 3)**

As gestantes selecionadas informaram sobre o hábito tabágico, a marca de cigarro preferencial quando presente, anos de hábito tabágico e há quanto tempo haviam utilizado o último cigarro antes da realização do estudo Doppler.

#### **4.8 Técnica do Exame**

O ultrassom modo Doppler foi realizado com equipamento de alta resolução Medison Sonoace 8000SE, com transdutor linear eletrônico multifrequencial (DINIZ et al 2004). A aferição dos índices foi randomizada e efetuada em um olho, uma vez comprovado que não há diferenças significantes dos índices entre os olhos. A paciente permaneceu em decúbito dorsal, com o transdutor em posição transversal sobre a pálpebra superior e com o olho fechado, após a colocação de uma pequena quantidade de gel. Foram realizados movimentos suaves, no sentido crânio-caudal até a identificação dos vasos. Evitou-se a pressão do transdutor sobre a pálpebra, que poderia causar desconforto da gestante e alterações dos dados em função de compressão dos tecidos (DINIZ et al 2005)

#### **4.9 Identificação da Artéria Oftálmica**

A artéria oftálmica foi identificada aproximadamente a 15 mm de profundidade em relação ao disco óptico e seu fluxo registrado sempre imediatamente medial ao nervo óptico.

Após a identificação, registraram-se seis ondas sem mudança de padrão. O ângulo utilizado para a coleta dos índices Dopplervelocimétricos foi o mais próximo possível de 0° e obrigatoriamente abaixo de 20°, com filtro de 50 Hz, frequência de repetição de pulso de 5 KHz e amostra volume de 2 mm.

A FIGURA 7 ilustra a imagem da Artéria Oftálmica em seu cruzamento medial ao Nervo Óptico.

FIGURA 7: Identificação da artéria oftálmica medial ao nervo óptico (seta). Observa-se ainda a artéria central da retina



#### 4.10 Variáveis Dopplervelocimétricas Estudadas

##### 4.10.1. Pico De Velocidade Sistólica (PVS)

Medida da primeira elevação sistólica da onda de velocidade de fluxo, expressa em centímetros por segundo.

##### 4.10.2 Velocidade Diastólica Final (VDF)

Medida da fase final da telediástole e expressa em centímetros por segundo.

##### 4.10.3 Índice De Pulsatilidade (IP)

É calculado a partir da medida do contorno da onda de velocidade de fluxo, onde se obtém a velocidade média e fornece uma avaliação da resistência vascular. É estimado se utilizando a fórmula:

$$\text{IP} = \text{pico de velocidade sistólica} - \text{velocidade diastólica final} / \text{velocidade}$$

média

#### 4.10.4 Índice De Resistência (IR)

Calculado como se segue:

**IR = pico de velocidade sistólica - velocidade diastólica final / pico de velocidade sistólica**

#### 4.10.5 Razão Entre Os Picos De Velocidade (RPV)

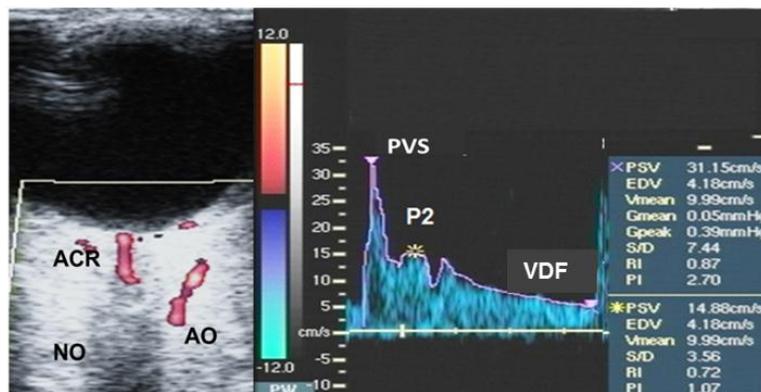
Determinado a partir da fórmula:

**RPV = Pico de velocidade 2/ Pico de velocidade sistólica (P1)**

onde P1 representa o pico de velocidade sistólica inicial e P2 o segundo pico de velocidade sistólica, após a incisura protodiastólica.

A FIGURA 8 ilustra as variáveis estudadas na Dopplervelocimetria.

FIGURA 8: Índices Dopplervelocimétricos: Artéria Oftálmica (AO) cruzando o Nervo Óptico (NO) em sua porção medial. Observa-se ainda, a Artéria Central da Retina (ACR).



PVS: pico velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final. IR: índice de resistência. IP: índice de pulsatilidade. P2: segundo pico de velocidade sistólica. RPV: P2/PVS. PVS: 31.15 cm/s; PVD: 4.18 cm/s; P2: 14.88 cm/s. IR: 0.87. IP: 2.70. RPV: 0.47

#### 4.11 Questionário de Fagerström

Para avaliação do grau de dependência à nicotina, foi utilizado o FTND (Fagerström Test for Nicotine Dependence), apresentado por HEATHERTON e KOZLOWSKI 1991, que consta de um questionário com seis perguntas com pontuação de 0 a 2 e de 0 a 3, com o grau de dependência à nicotina avaliado em escala crescente. O FTND mede tanto a dependência quanto o nível de tolerância à nicotina. As perguntas nº 1 e nº 4 são as de maior peso, contribuindo cada uma com até três pontos do total de 10 (CARMO e PUEYO 2002,

HEATHERTON e KOZLOWSKI 1991, INCA 2001, HALTY et al 2002).

O FTND foi respondido em conjunto com as outras perguntas do protocolo de estudo.

A **TABELA 1** mostra o FTDN

TABELA 1: Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?		
- Dentro de 5 minutos		(3)
- Entre 6 a 30 minutos		(2)
- Entre 31 a 60 minutos		(1)
- Após 60 minutos		(0)
2. Você acha difícil não fumar em locais onde o fumo é proibido ( como igrejas, bibliotecas, etc)?		
- Sim		(1)
- Não		(0)
3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação ( ou que mais Detestaria deixar de fumar)?		
- O primeiro da manhã		(1)
- Outros		(0)
4. Quantos cigarros você fuma por dia?		
- 10 ou menos		(0)
- 11 a 20		(1)
- 21 a 30		(2)
- 31 ou mais		(3)
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã ( ou nas primeiras horas do dia) que no resto do dia?		
- Sim		(1)
- Não		(0)
6. Você fuma mesmo quando está tão doente que precisa ficar de cama a maior parte do tempo ?		
- Sim		(1)
- Não		(0)
Tabela de Fagerström_ Conclusão quanto ao grau de dependência		
- 0 a 2 pontos	—	muito baixo
- 3 a 4 pontos	—	baixo
- 5 pontos	—	médio
- 6 a 7 pontos	—	elevado
- 8 a 10 pontos	—	muito elevado

#### 4.12 Monóxido De Carbono Expirado

Em populações especiais, como as gestantes, é importante a verificação bioquímica do tabagismo (BENOWITZ 2002). Optamos por avaliar o Monóxido de Carbono aferido no ar expirado (Coex) utilizando-se um monoxímetro portátil piCO+ Smokerlyzer®\_ Bendfont.

A **FIGURA 9** ilustra o aparelho utilizado em nosso estudo

FIGURA 9: Monoxímetro piCO+ Smokerlyzer®\_ Bendfont



### Técnica de Coleta

Liga-se o monitor, acopla-se o bocal de plástico e o bocal de papel descartável. Clica-se duas vezes no botão para iniciar o teste de respiração e pede-se à gestante que faça uma inspiração profunda e mantenham apnéia aproximadamente por 15 segundos de contagem regressiva automática do aparelho. O alarme de áudio soará nos últimos 3 segundos da contagem regressiva. Pede-se às gestantes que assoprem vagarosamente no bocal de papel, visando esvaziar completamente os pulmões. Após a coleta, procede-se a limpeza do aparelho.

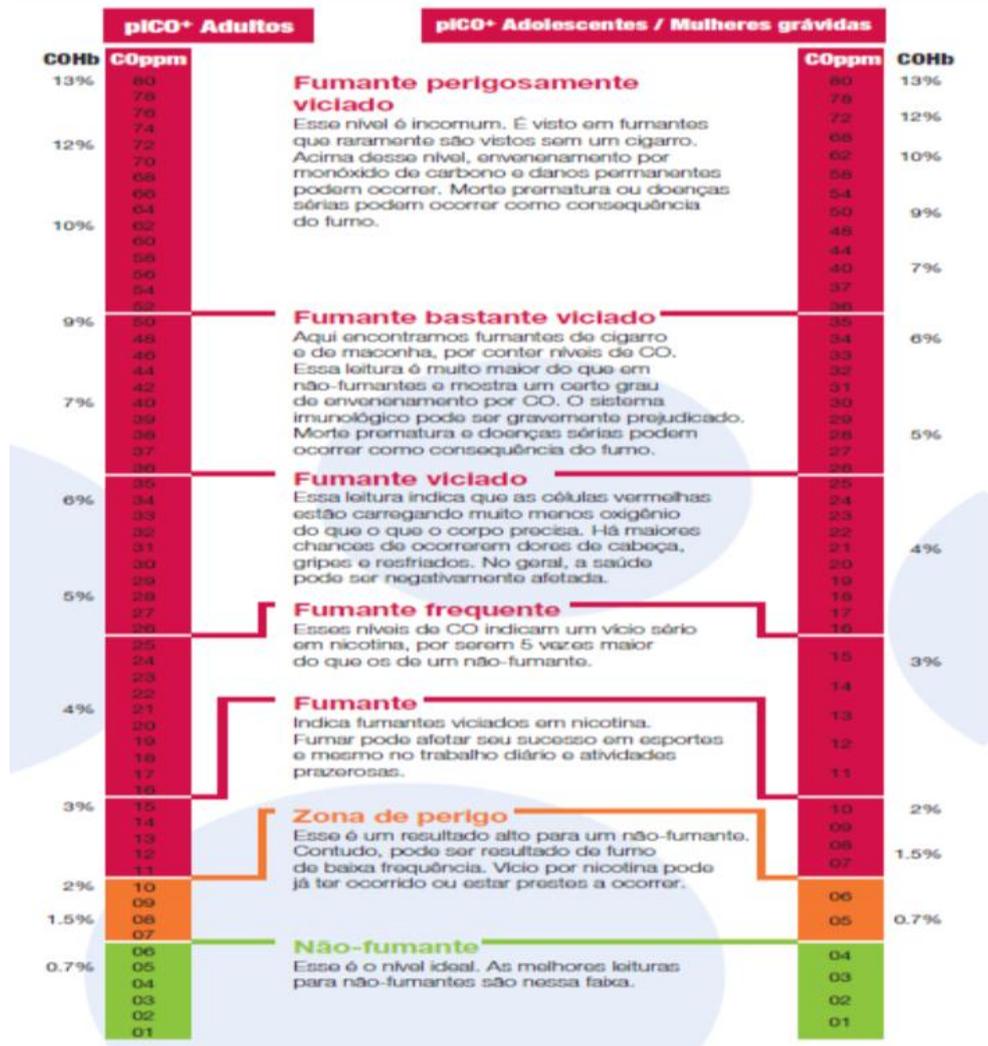
A **FIGURA 10** ilustra a coleta de COex.

Figura 10: Ilustração da técnica de coleta do Coex.  
Bendfont®



Os níveis de Coex, expressos em partes por milhão (p.p.m.) e equivalentes em % de Carboxihemoglobina (COHb) serão visíveis no monitor do aparelho e comparados com a **TABELA 2** que acompanha o Monoxímetro para interpretar a leitura e a classificação do fumante em função desses valores.

TABELA 2: Classificação do fumante segundo valores expressos em COex e sua correlação com os níveis de COHb.  
Bendfont®



### Ponto de Corte do Monóxido De Carbono Expirado

O ponto de corte escolhido de Coex foi  $\geq 7$  p.p.m (partes por milhão), de acordo com a recomendação do fabricante do monoxímetro, que estabeleceu esse valor para a definição de tabagismo na população de gestantes.

### Pressão Arterial

A pressão arterial foi aferida após pelo menos dez minutos de repouso em decúbito lateral esquerdo, no membro superior direito. Foi utilizado um único esfigmomanômetro fabricado pela empresa Tycos com manguito apresentando largura padrão de 12 cm. A

determinação da pressão arterial sistólica foi baseada no aparecimento do primeiro som arterial audível e pressão arterial diastólica na fase V de Korotkoff.

#### **4.13 Informações Adicionais**

Todas as pacientes tabagistas, mesmo as que não preenchiam os critérios de inclusão ou apresentavam algum critério de exclusão foram incluídas na **Abordagem breve/mínima (PAAP): perguntar e avaliar, aconselhar e preparar** o fumante para que deixe de fumar sem, no entanto, acompanhá-lo nesse processo. Segundo o CONPREV na ABORDAGEM E TRATAMENTO DO FUMANTE - CONSENSO 2001. RIO DE JANEIRO: INCA 2001, esta abordagem pode ser feita por qualquer profissional de saúde durante a consulta de rotina, sobretudo por aqueles que têm dificuldade de fazer um acompanhamento desse tipo de paciente, ou seja, profissionais que atuam em pronto socorro, pronto atendimento, triagens, etc. e pode ser realizada em 3 minutos durante o contato com a paciente. Vale salientar que embora não seja a forma ideal de atendimento, pode propiciar resultados positivos como instrumento de cessação, pois permite que um grande número dos fumantes seja beneficiado, com baixo custo. Essa abordagem foi escolhida em função da dificuldade de se manter um acompanhamento contínuo das pacientes na área de atuação de exames complementares. Após esse primeiro aconselhamento, as gestantes eram encorajadas a procurar o órgão Municipal responsável pelo programa de cessação de tabagismo, munidas do endereço e telefone do mesmo, bem como orientações gerais para realizar o agendamento de consulta.

Todos os exames ultrassonográficos, bem como o emprego do monóxímetro para quantificação do monóxido de carbono expirado (COex) e o questionamento sobre o hábito tabágico foram realizados por uma única pesquisadora.

#### **4.14 Análise Estatística**

##### **Índices Dopplervelocimétricos**

Os índices Dopplervelocimétricos foram submetidos à análise de normalidade de resíduos pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e submetidos à avaliação estatística de análise de variância (ANOVA) com complementação com teste de Tukey para comparação das médias amostrais e teste de Kruskal-Wallis com teste de Dunn para comparação das médias amostrais.

### **Outras Variáveis Estudadas**

A idade gestacional e a idade das pacientes e a pressão arterial sistólica e diastólica, dados comuns aos três grupos foram submetidas ao teste de normalidade de Lileffors e à ANOVA com teste de Tukey e Kruskal-Wallis com teste de Dunn para comparação.

As variáveis comuns apenas aos dois grupos de tabagistas GA e GB foram submetidas ao teste de Lileffors e comparadas utilizando-se o teste t de Student ou Mann-Whitney, conforme a normalidade. São elas:

- Tempo do último cigarro em minutos.
- Coex em p.p.m.
- Pontuação do FTND.
- Número de cigarros consumidos ao dia.
- Anos pregressos de tabagismo.

### **Correlações**

Os índices Dopplervelocimétricos foram correlacionados com o tempo do último cigarro, número de cigarros ao dia, anos de tabagismo, Coex, FTND e idade gestacional, utilizando-se os coeficientes de Pearson ou Spearman.

Essas outras variáveis também foram testadas quanto às correlações, utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman.

As correlações realizadas foram:

- Tempo do último cigarro e COex.
- Tempo do último cigarro e pontuação FTND.
- Tempo do último cigarro e número de cigarros ao dia.
- Tempo do último cigarro e anos do hábito de tabagismo.
- COex pontuação do FTND.
- COex e número de cigarros ao dia.
- COex e anos do hábito de tabagismo.
- FTND e número de cigarros ao dia.
- FTND e anos de hábito de tabagismo.
- Número de cigarros consumidos ao dia e anos do hábito de tabagismo.

Os cálculos foram executados nos softwares Bioestat 5.0 desenvolvido pelo Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá \_AM\_ Brasil.

## 5. Resultados

### Índices Dopplervelocimétricos

Todas as pacientes que se declararam fumantes aceitaram participar do estudo, num total de 74. Desse montante, quatro foram excluídas, uma por apresentar histórico de hipertensão crônica em uso de  $\alpha$ -metildopa, outra por ser usuária de drogas ilícitas e álcool, a terceira por usar apenas cigarros artesanais (fumo de rolo), que não apresenta os mesmos componentes dos cigarros industrializados (BENOWITZ 2002) e a última por apresentar pausa de 66 horas do último cigarro. O número total de pacientes estudadas foi de 70, subdivididas em dois grupos: um grupo com 33 tabagistas crônicas, que fumaram há menos de duas horas (fase aguda de consumo) denominado Grupo A (GA) e um grupo com 37 gestantes que fumaram entre 2 a 24 horas (fase crônica de consumo), denominado Grupo B (GB). O grupo controle, composto por 51 gestantes não tabagistas foi denominado Grupo C (GC).

As pacientes dos três grupos foram pareadas pela idade gestacional e pela idade materna. A média da idade gestacional foi de 28.2 +/- 6 semanas no GA, 28.0 +/- 6.2 no GB e 30.2 +/- 5.6 no grupo controle com p: 0.15. As médias de idades maternas foram 26.4 +/- 5.9 anos no GA, 27.1 +/- 5.8 no GB e 26.7 +/- 4.1 no grupo controle (p: 0.66).

Todas as gestantes se apresentavam normotensas. As médias da pressão arterial sistólica e diastólica foram de 106 +/- 9 mm/Hg e 64 +/- 8 mm/Hg no GA e 107 +/- 10 mm/Hg e 64 +/- 9 mm/Hg no GB e 105 +/- 15 mm/Hg e 73 +/- 14 mm/Hg no GC. Os grupos não mostraram diferenças entre as médias de pressão sistólica (GA/GB: p: 0.87, GB/GC: p: 0.11 e GA/GC: p:0.30), mas a pressão diastólica foi significativamente maior no GC (p<0.01) em relação aos outros dois grupos, que não apresentaram diferença (GA/GB: p:0.95).

Foram detectadas as mesmas médias e desvio-padrão dos índices de resistência da artéria oftálmica entre o grupo em fase aguda de consumo (GA) e grupo controle, com valores de IR de 0.78 +/- 0.05 (p: 0.57). O grupo em fase crônica de consumo (GB) apresentou IR de 0.84 +/- 0.04 cujo valor foi significativamente maior que os dois outros grupos (p< 0.01).

O IP apresentou valores médios semelhantes entre o GA e o grupo controle, com valores de 1.82 +/- 0.36 e 1.89 +/- 0.37 respectivamente (p: 0.60). Entretanto, observaram-se valores significativamente mais elevados no GB, de 2.27 +/- 0.43 em relação aos outros dois, com p< 0.01.

Os valores do pico de velocidade sistólica nos grupos A e controle foram próximos e respectivamente GA: 35.31 +/- 7.27 cm/s e 34.53 +/- 6.75, com p: 0.63, significativamente menores que no grupo em fase crônica de consumo: GB 31.03 +/- 4.65 (p< 0.05).

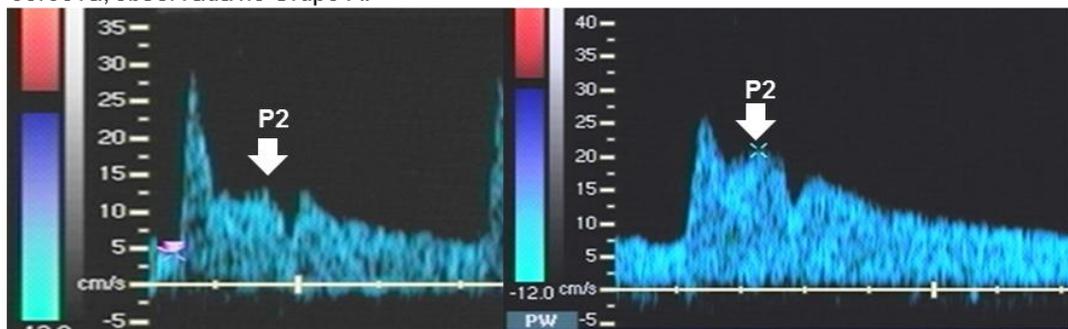
A velocidade diastólica final encontrada no GA foi de 7.51 +/- 2.71 cm/s e do GC de 7.43 +/- 2.21 cm/s, sem diferenças significantes entre esses grupos (p: 0.87). No entanto, a VDF do grupo que consumiu o tabaco entre 2 a 24 horas foi de 4.78 +/- 1.28 cm/s, significativamente menor que os outros grupos (p<0.05).

O GA apresentou RPV de 0.56 +/- 0.11 e o GC de 0.49 +/- 0.09 (p< 0.01). O RPV do grupo em fase crônica de consumo foi de 0.52 +/- 0.07 e não se observou diferença quando comparado com o grupo controle (p: 0.22).

Os índices Dopplervelocimétricos encontrados refletem, em conjunto, achados compatíveis com vasoconstrição e hipoperfusão no território orbital do grupo em fase crônica de consumo de cigarro e vasodilatação e hiperperfusão em fase aguda de consumo.

A FIGURA 11 mostra a alteração do RPV do grupo A em relação aos controles.

FIGURA 11: AO a esquerda com mesodiástole típica e a direita com elevação e formação da corcova, observada no Grupo A.



P2: segundo pico sistólico da onda. AO artéria oftálmica..

As médias e desvios padrão e medianas e desvios interquartílicos dos índices Dopplervelocimétricos encontram-se na TABELA 3.

TABELA 3: Médias e desvios padrões e medianas e desvios interquartílicos dos índices Dopplervelocimétricos das artérias oftálmicas dos GRUPOS A, B e C.

ÍNDICE DOPPLERVELOCIMÉTRICO	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
IR +/- dp	0.78+/- 0.06	0.84+/- 0.04 *	0.78+/- 0.05
IP +/- dp	1.82+/- 0.36	2.27 +/- 0.43 *	1.89+/- 0.37
RPV +/- dp	0.56 +/- 0.11 *	0.52+/- 0.07	0.49 +/- 0.09
<b>PVS cm/s +/-di</b>	<b>35.31+/- 7.27</b>	<b>31.03+/- 4.65 †</b>	<b>34.53 +/- 6.75</b>
<b>VDF cm/s +/-di</b>	<b>7.5 1+/- 2.71</b>	<b>4.78 +/- 1.28 †</b>	<b>7.43 +/- 2.21</b>

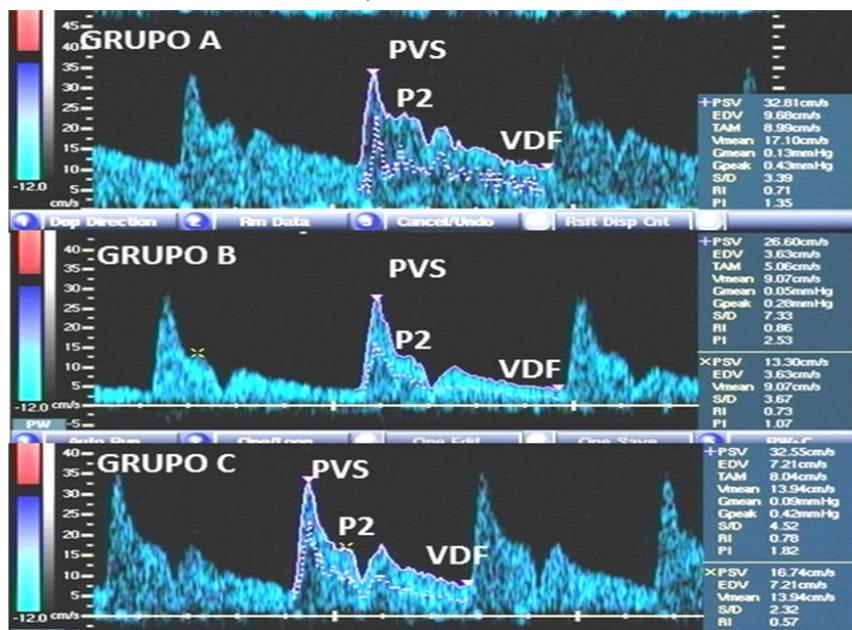
IR: índice de resistência. IP: índice de Pulsatilidade. RPV: relação P2/PVS. PVS: pico de velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final. dp: desvio padrão. di: desvio interquartílico.

Grupo A: consumo de cigarro há menos que 2 horas. Grupo B: consumo de cigarro entre 2 a 24 horas. Grupo C: controles não tabagistas.

Significância estatística: \*p < 0.01 e †p < 0.05

As diferenças entre os índices Dopplervelocimétricos se refletem na morfologia da onda e a FIGURA 12 ilustra uma onda da AO típica do GA, GB e GC, com as respectivas diferenças observadas no estudo.

FIGURA 12: AO do Grupo A, Grupo B e Grupo G. O Grupo A apresenta aumento da mesodiátole (P2). O Grupo B e o Grupo C mostram ondas semelhantes, mas com PVS e VDF menores no GB.

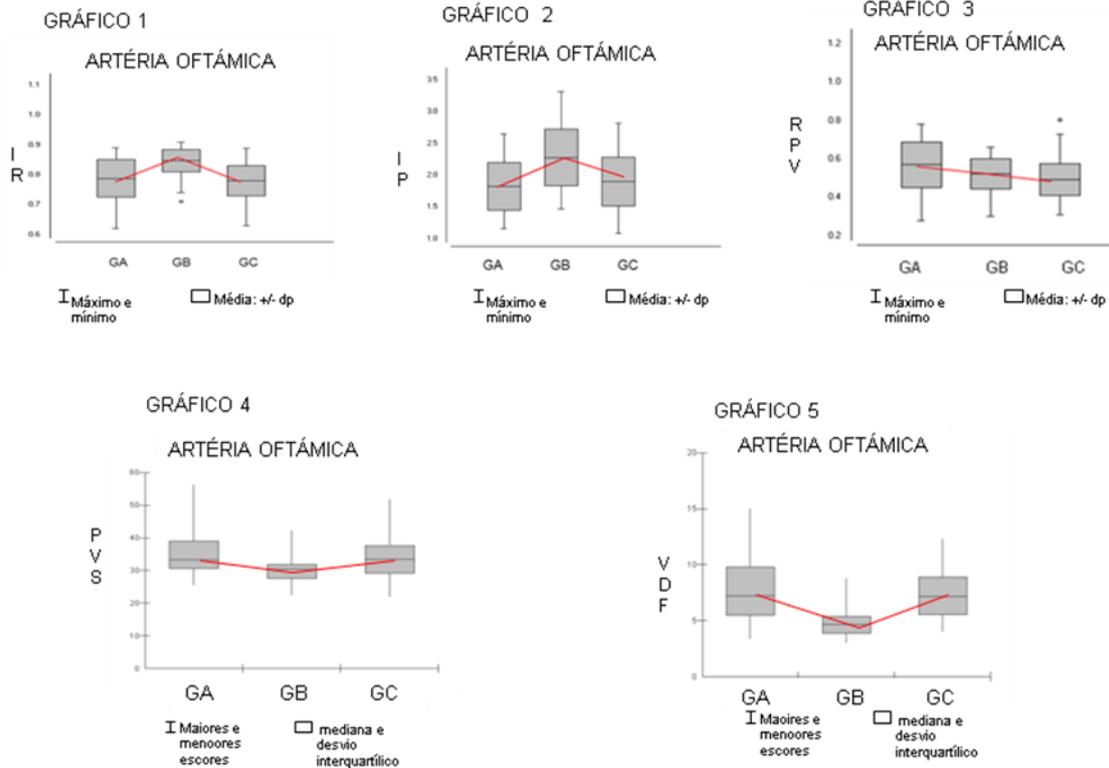


Grupo A: consumo de cigarro há menos que 2 horas. Grupo B: consumo entre 2 a 24 horas. Grupo C: controles não tabagistas.

PVS: pico velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final. P2: segundo pico de velocidade sistólica.

Os **GRÁFICOS 1 a 5** mostram as médias e medianas do IR, IP, PVS e VDF nos três grupos estudados.

GRÁFICOS 1 A 5: Médias e desvios padrão e medianas e desvios interquartílicos dos índices Doppler da artéria oftálmica. ANOVA : IR e IP:GA/GC: ns. GA/GB:  $p < 0.01$ . GB/GC :  $p < 0.01$ . Kruskal- Wallis: GA/GC : ns. GA/GB:  $p < 0.05$ . GB/GC:  $p < 0.05$ . Grávidas tabagistas que fumaram há menos que 2 horas (GA),grávidas tabagistas que fumaram entre 2 a 24 horas (GB) e grupo controle de grávidas não tabagistas saudáveis(GC).



### Outras Variáveis Estudadas

A mediana de tempo de consumo do último cigarro do GA foi de 60 +/- 50 minutos e GB de 240 +/- 120 minutos ( $p < 0.0001$ ). O número mediano de cigarros consumidos ao dia foi de 13 +/- 12 no GA e 10 +/- 9 no GB ( $p: 0.04$ ) e os anos de tabagismo foram de 12 +/- 5.3 no GA e 10 no GB +/- 8, sem diferenças significantes entre os grupos com  $p: 0.9$ . O valor mediano do COex no grupo em fase aguda de consumo do cigarro foi de 14 +/- 10 p.p.m e no grupo em fase crônica, de 9 +/- 5 p.p.m, com  $p: 0.0003$ . A pontuação do FTND no grupo A foi de 6 +/- 3 e no grupo B foi de 4 +/- 3, com  $p: 0.002$ .

A TABELA 4 mostra a comparação das outras variáveis estudadas.

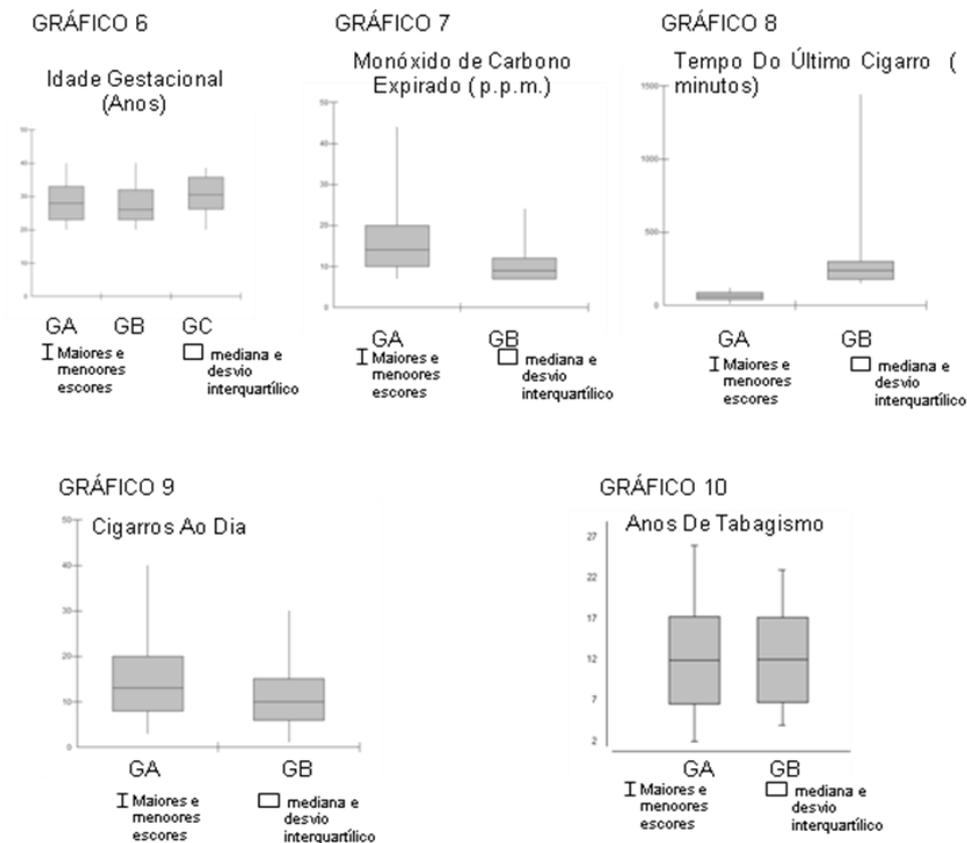
TABELA 4: Comparação das médias e medianas com seus respectivos desvios padrões e desvios interquartílicos da idade gestacional em semanas, idade materna em anos e pressão arterial sistólica e diastólica em mmHG dos grupos A, B e C. Comparação entre o tempo de consumo do último cigarro em minutos, Coex em p.p.m., cigarros ao dia e hábito tabágico em anos entre os grupos A e B.

	Idade gestacional (semanas)	Idade materna (anos)	PAS mmHg	PAD mmHg	Último cigarro (minutos)	Coex (p.p.m.)	Cigarros ao dia	Hábito tabágico (anos)	FTND
Grupo A	28.2 +/- 6.0	26.4 +/- 5.9	106 +/- 9.0	64 +/- 8.0	60 +/-50	14 +/- 10	13 +/- 12	12+/5.3	6+/-3
Grupo B	28.0 +/- 9.0	27.1 +/- 5.8	107 +/- 10.0	64 +/- 9.0	240 +/- 120†	9 +/-5 †¶	10 +/- 9†	10+/- 8	4+/-3††
Grupo C	30.2 +/- 5.6	26.7 +/- 4.1	105 +/- 15.0	73+/- 14.0*	-	-	-	-	-

PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica. COex: monóxido de carbono expirado. FTND: Fagerström Test for Nicotine Dependence .Grupo A: consumo de cigarro há menos que 2 horas. Grupo B: consumo entre 2 a 24 horas. Grupo C: controles não tabagistas. Significância estatística: \* p<0.01; †p<0.001; †¶ p =0.003; † p:0.04, ††p:0.002

Os GRÁFICOS 6 a 10 mostram as medianas dessas variáveis

GRÁFICOS 6 a 10: medianas e desvios interquartílicos das variáveis estudadas: idade gestacional em anos, Monóxido de Carbono expirado (Coex) em p.p.m., tempo do último cigarro em minutos, cigarros ao dia e anos de tabagismo. A idade gestacional é variável comum aos três grupos. As demais são comuns aos grupos A e B.



GA: grupo com consumo de tabaco menor que 2 horas. GB: grupo com consumo de tabaco entre 2 a 24 horas. GC: grupo controle não tabagista.

### Correlações entre os índices Dopplervelocimétricos e as outras variáveis

Houve correlação fraca positiva entre o tempo do último cigarro e o IR, com  $r: 0.40$  ( $p:0.0005$ ) e com o tempo do último cigarro e IP, com  $r: 0,42$  ( $p:0.0002$ ). Houve fraca correlação negativa entre o PVS e o tempo do último cigarro, com  $r: - 0.23$  ( $p: 0.049$ ) e tempo do último cigarro e VDF, com  $r: 0.44$  ( $p: 0.0001$ ). Não houve correlação dos índices Dopplervelocimétricos com o COex, o FTND, os anos de tabagismo, o número de cigarros ao dia e a idade gestacional

A TABELA 5 mostra os resultados das correlações entre os índices Dopplervelocimétricos e as demais variáveis:

TABELA 5: Correlação entre os índices Dopplervelocimétricos e as demais variáveis estudadas: tempo do último cigarro em minutos, COex, número de cigarros ao dia e anos de hábito tabágico e FTND.

	IR	IP	PVS	VDF	RPV
Tempo do último cigarro (minutos)	rs: 0.40 p: 0.0005*	rs:0.42 p:0.0002*	rs:-0.23 p:0.0490*	rs:-0.44 p:0.0001*	rs:-0.17 p:0.1520
COex (p.p.m.)	rs:-0.12 p: 0.3137	rs:-0.14 p:0.2197	rs: 0.13 p:0.2638	rs:0.17 p: 0.1561	rs: 0.10 p: 0.3848
Cigarros ao dia	rs:-0.13 p:0.2647	rs: -0.17 p:0.1589	rs: 0.09 p:0.4510	rs: 0.16 p:0.1765	rs: 0.18 p:0.1163
Hábito tabágico (anos)	rs: 0.03 p:0.7789	rs: -0.04 p:0.6995	rs: 0.03 p:0.7911	rs: 0.01 p:0.9340	rs: 0.13 p:0.2615
FTND	rp: -0.15 p: 0.1917	rp: -0.22 p: 0.0557	rs: 0.17 p: 0.1552	rs: 0.21 p:0.0791	rs: 0.17 p:0.1513
Idade Gestacional (semanas)	rs: - 0.02 p:0.81	rs: -0.01 p:0.87	rs:0.05 p:0.53	rs: 0.06 p:0.51	rs: 0.02 p:0.74

IR: índice de resistência. IP: índice de pulsatilidade. PVS: pico de velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final. RPV: relação entre os picos de velocidade. Coex: monóxido de carbono expirado. FTND: Fagerström Test For Nicotine Dependence rs: coeficiente de correlação de Spearman.

\* Significância estatística.

A TABELA 6 mostra as correlações das variáveis estudadas nos grupos A e B entre si:

TABELA 6: Correlação entre as outras variáveis estudadas: tempo do último cigarro, Coex, FTND, número de cigarros ao dia e anos de hábito tabágico.

	FTND	Cigarros ao dia	Hábito tabágico (anos)	COex( p.p.m)
Tempo do último cigarro (minutos)	rs: -0.45 p: < 0.0001*	rs: -0.3443 p: 0.0035 *	rs: -0.07 p: 0.5217	rs: -0.5407 p: < 0.0001*
COex (p.p.m.)	rs: 0.44 p: 0.0001*	rs: 0.33 p: 0.0045 *	rs : 0.06 p: 0.5980	-
FTND	-	rs: 0.57 p: < 0.0001 *	rs: 0.11 p: 0.3239	-
Cigarros ao dia	-	-	rs: 0.33 p: 0.0049*	-

Coex: monóxido de carbono expirado. FTND: Fagerström Test For Nicotine Dependence.  
rs: coeficiente de Spearman.

\* Significância estatística.

O grupo em fase aguda de consumo (GA), apresentou fumantes mais pesadas, com mais anos de tabagismo, maior número de cigarros ao dia, maior nível de COex e maior FTND que o grupo B, com significância estatística para as três últimas variáveis.

## 6. Discussão

Os efeitos vasculares do tabagismo são um somatório das ações de cada substância vasoativa inalada (DOMINO et al 2004). A farmacologia dos produtos de combustão do tabaco é complexa, não só devido à grande quantidade de subprodutos, mas porque a soma dos componentes do cigarro pode atuar em órgãos alvos de forma antagônica e um mesmo agente pode ter diferentes efeitos vasculares em diferentes doses que variam de vasoconstrição à vasodilatação (SALAFIA e SHIVERICK 1999). Fumar tem diversos efeitos sobre o fluxo sanguíneo em diferentes órgãos, com descrição de aumento no fluxo sanguíneo cerebral e coronariano e diminuição do fluxo na pele e placenta. Esta discrepância pode ser atribuída a uma resposta heterogênea do metabolismo local e efeitos vasculares sistêmicos da absorção dos produtos do fumo. Isso faz com que seja difícil prever como o fumo vai afetar o fluxo de sangue em alguns órgãos (ROBINSON et al 1985). Pudemos avaliar, por meio da Dopplervelocimetria, as mudanças hemodinâmicas da artéria oftálmica no grupo específico de gestantes, sendo esta uma pesquisa inédita.

Há associação entre o consumo de tabaco e a isquemia ocular. O maior risco de doença isquêmica em fumantes pode ser explicado por vários mecanismos. Eritrócitos e leucócitos têm concentrações elevadas em fumantes e plaquetas são ativadas no sangue de fumantes crônicos. Esses fatores podem contribuir para a hiperviscosidade e um risco aumentado de trombose. Existe também um aumento do potencial de coagulação do sangue em função de níveis elevados de fibrinogênio plasmático. A nicotina faz a estimulação  $\alpha$ -adrenérgica de receptores vasculares periféricos, levando à vasoconstrição. O aumento da concentração de monóxido de carbono no sangue diminui a capacidade de carga de oxigênio da hemoglobina. Todos esses fatores contribuem para a isquemia induzida pelo fumo e ambiente hipóxico dos tecidos. Fumar é considerado um importante fator de risco na maioria dos distúrbios isquêmicos do olho, afetando a vasculatura ocular em vários níveis. Isquemia induzida por fumar também compromete o funcionamento normal dos músculos oculares e pode resultar em oftalmoplegia (SOLBERG et al 1998).

Embora a avaliação por meio da Dopplervelocimetria não nos permita a verificação direta de mudanças bioquímicas ou anátomo-patológicas da rede arterial, os fatores listados acima podem alterar a perfusão vascular e isso se reflete nos índices Dopplervelocimétricos das artérias. Nossos resultados nos permitiram inferir sobre modificações hemodinâmicas e funcionais em tempo real do vaso estudado, possibilitando avaliar o resultado final da ação farmacológica do cigarro.

Observamos redução do PVS e da VDF e aumento do IR e IP no grupo de gestantes em fase crônica de consumo, traduzindo hipoperfusão local. O achado reflete o comportamento basal do vaso em indivíduos cronicamente expostos ao tabaco, sem as alterações farmacológicas agudas e se caracteriza por um vaso com padrão vascular de morfologia semelhante aos vasos do grupo controle, mas com um conjunto de índices Doppler velocimétricos compatíveis com vasoconstrição, que pode estar associada tanto às alterações funcionais observadas quanto às alterações na viscosidade sanguínea e ao estado crônico de hipercoagulabilidade.

Embora existam doenças oculares causadas pelo tabagismo, nosso maior interesse pela AO se explica por existirem semelhanças morfológicas e fisiológicas entre a vasculatura orbital e intracraniana (BILL 1975) e essa similaridade pode nos permitir a coleta de informações sobre a circulação intracraniana pouco acessível até o momento aos exames de imagem não invasivos (DINIZ et al 2005). O atual estudo se concentra no padrão hemodinâmico de uma artéria periférica de origem central.

Em relação aos danos do tabagismo sobre os vasos do Sistema Nervoso Central, SHINTON e BEEVERS 1999 realizaram uma meta-análise, que forneceu uma forte evidência de um excesso acidente vascular cerebral em fumantes. O risco relativo global de acidente vascular cerebral associado com o consumo de cigarros foi de 1.5. Diferenças consideráveis foram observadas em riscos relativos entre os subtipos de acidentes vasculares: infarto cerebral 1.92, hemorragia cerebral 0.7, hemorragia intracerebral 0.4 e hemorragia subaracnóidea 2.93.

O tabagismo é um fator de risco bem estabelecido para acidente vascular cerebral, no entanto, a relação de causa e efeito entre tabagismo e transtornos cerebrovasculares ainda não foi claramente identificada. Vários mecanismos capazes de causar um aumento do risco de acidentes cerebrais entre os fumantes têm sido propostos. Estes incluem mecanismos vasculares, como vasoconstrição arterial, a ação tóxica direta endotelial, promoção da aterosclerose e mudanças de fatores hematológicos que promovem trombose (SILVESTRINI et al 1996). Dois aspectos interessantes da associação entre tabagismo e transtornos cerebrovasculares são a diminuição no risco de acidente vascular cerebral com a cessação do tabagismo e o fato de que adultos mais jovens com o mesmo número de maços-anos parecem correr um risco maior de infarto cerebral que adultos mais velhos. Estes aspectos, em conjunto, sugerem que um dos mecanismos envolvidos no aumento desse risco em fumantes está relacionado com uma modificação aguda ou de curto prazo na hemodinâmica cerebral (SILVESTRINI et al 1996). Esses achados são coerentes com nossos resultados, pois também

encontramos um padrão de vasodilatação e hiperperfusão em fumantes que consumiram o tabaco há menos de duas horas, que pode ser reflexo da exposição imediata aos compostos do tabaco, pois não foi observado no grupo em fase crônica de consumo.

Em relação à exposição ao tabaco no fluxo sanguíneo cerebral, a literatura mostra resultados conflitantes. YAMAMOTO et al 2003 mostraram que a inalação aguda da fumaça reduz o fluxo sanguíneo cerebral regional e KUBOTA et al 1983, considerando que os efeitos farmacológicos da exposição imediata e não imediata no tabagista crônico podem ser bem diferentes, avaliou apenas o efeito crônico do tabaco no fluxo sanguíneo cerebral. Após pausa de 3 horas sem fumar, esse autor mostrou redução do fluxo sanguíneo cerebral. Em contrapartida, um estudo que avaliou o fluxo sanguíneo regional cerebral em tabagistas crônicos imediatamente ao fumar um cigarro após pausa de 12 horas, resultou em um padrão bifásico de vascularização no cérebro, com aumento do fluxo em áreas do cérebro posterior, principalmente o córtex visual e cerebelo e redução do fluxo em regiões límbicas anteriores e paralímbica (ZUBIETA et al 2005). Todos esses estudos foram realizados em fumantes neurologicamente normais. Nossa pesquisa mostra um padrão vascular bifásico, com vasoconstrição e hipoperfusão em tabagistas em fase crônica de consumo e vasodilatação e hiperperfusão em tabagistas em fase aguda de consumo. Essas alterações funcionais podem ser responsáveis, pelo menos em parte, com o risco aumentado de lesões vasculares cerebrais em fumantes e a descrição do comportamento da AO em nosso estudo poderá ajudar no melhor no entendimento do comprometimento vascular central nas interações farmacológicas à exposição ao cigarro em gestantes tabagistas.

Estudos envolvendo a ação do cigarro na AO não são numerosos e todos eles excluíram gestantes.

STEIGERWALT et al 2000, avaliando os efeitos do cigarro em um pequeno número de casos, nos vasos orbitais de 10 fumantes e 11 controles não fumantes, observou que a AO dos fumantes apresentava menor PVS e VDF, com IR sem alterações em relação aos controles. WILLIANSO 1995, estudando a AO de 19 fumantes e 60 não fumantes, relata que a PVS e o IR foram menores nos fumantes. Esses dois últimos autores não especificam há quanto tempo foi o último cigarro antes da coleta e se esse tempo foi semelhante em todos os indivíduos do grupo. Correlacionamos diversas variáveis, outro aspecto pioneiro de nosso trabalho, e constatamos que o intervalo do último cigarro influenciou a resposta desse vaso na gestante tabagista. Também ampliamos o número de casos estudados e essas duas características talvez possam explicar nossos achados parcialmente discordantes dos dois estudos descritos acima.

ERGIN et al 2005 avaliaram 49 fumantes em fase crônica de consumo e 40 controles não fumantes e observaram que os fumantes apresentaram achados compatíveis com vasoconstricção da AO. Houve associação entre o tabagismo e fluxo sanguíneo prejudicado na artéria oftálmica. Publicações com metodologia semelhante, mas com os fumantes em exposição ao cigarro de no máximo 60 minutos encontraram resultados compatíveis com vasodilatação (SATICI et al 1999, KAISER et al 1997). Embora esses estudos pareçam demonstrar resultados conflitantes em relação à ação do cigarro na AO, ora com índices sugestivos de vasoconstricção, ora de vasodilatação, avaliados em conjunto, concordam com os nossos resultados, pois o grupo em fase aguda de consumo apresentou vasodilatação em relação ao grupo em fase crônica de consumo, que por sua vez, apresentou vasoconstricção em relação aos controles.

Na Dopplervelocimetria, os valores de IR e IP refletem a resistência ao fluxo distal da artéria em investigação (THOMPSON RS 1988), e um aumento nesses valores corresponde a um aumento na resistência distal ao fluxo de sangue, traduzindo vasoconstricção e hipoperfusão. OHNO et al 1999, em um estudo com pacientes portadoras de pré-eclâmpsia, encontrou uma correlação inversa entre a pressão arterial média e o IP e os baixos valores de IP foram interpretados como indicativo de hiperperfusão orbital ou hiperemia. BARBOSA et al 2010, ao avaliarem um grupo de gestantes portadoras de pre-eclampsia grave, descreveram baixos valores de IR associados com síndrome encefálica posterior reversível, cujas evidências sugerem a hiperperfusão central como maior causa fisiopatológica.

Os controles apresentam onda de velocidade de fluxo da artéria oftálmica com padrão bifásico de ascensão sistólica lenta e pico discretamente arredondado, seguido de desaceleração com duas incisuras proto e mesodiastólicas, seguidas por duas pequenas elevações do fluxo durante a diástole. Esse padrão é denominado dicrótico, com fluxo diastólico anterógrado, que não atinge a linha de base em nenhum momento do ciclo cardíaco, com padrão de baixa resistência (DINIZ et al 2005).

Encontramos um aumento significativo do RPV do grupo em fase aguda de consumo. Esse índice não foi utilizado previamente em estudos com tabagistas. Entretanto, esse índice foi avaliado em gestantes com pré-eclâmpsia como um indicador sensível para alterações da circulação orbital (NAKATSUKA et al 2002) e em pacientes gestantes e não gestantes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico, significativamente maior em ambos os grupos portadores de lúpus em relação ao grupo controle de gestantes normais com  $p < 0.05$  (FREITAS et al 2009). Os valores elevados da RPV são associados ao aumento da mesodiástole, com formação de uma corcova característica, predizendo sinais de

hiperperfusão (DINIZ et al 2005). Esse padrão de mesodiástole elevado é denominado centralização de fluxo e foi descrito em gestantes com pré-eclâmpsia e lúpus eritematoso sistêmico, ambas doenças com comprometimento vascular (DINIZ 2008 e FREITAS 2009).

Dois estudos, um com 10 gestantes com pré-eclâmpsia grave e elevados índices de RPV (NAKATSUKA et al 2002) e outro avaliando a modulação farmacológica da AO em 10 indivíduos saudáveis (LOCKHART et al 2006), observaram redução desse índice em ambos os grupos após administração de vasodilatadores moduladores de óxido nítrico. No entanto, o grupo portador de pré-eclâmpsia apresentava alteração da mesodiástole com aumento do RPV e tendeu à normalização da onda e o grupo saudável, que apresentava a morfologia da AO típica, com mesodiástole semelhante aos controles, apresentou queda acentuada desse índice. Esses achados, embora envolvam populações diferentes do nosso com um pequeno número de sujeitos, podem sugerir que a RPV desempenhe um papel importante na resposta vascular (NAKATSUKA et al 2002, LOCKHART et al 2006, DINIZ et al 2005) e que essa resposta pode ser diferente em grupos expostos cronicamente ao cigarro. No entanto, mais estudos são necessários para o conhecimento da reação desse índice frente a estímulos vasoativos.

WIMPISSINGER et al 2004 mostraram indicações de reatividade vascular anormal na coróide de fumantes e estas alterações hemodinâmicas precoces podem ser relacionadas com o risco aumentado de fumantes de desenvolverem doença vascular ocular, justificando a possibilidade de uma resposta vasodilatadora anormal em um grupo já exposto cronicamente à ação farmacológica do cigarro. WILLIANSO et al 1995 observaram que a AO de ex-fumantes, ao contrário das alterações observadas em fumantes, apresentou índices Dopplervelocimétricos semelhantes aos dos controles. Os autores acreditam que as alterações observadas em fumantes são devido ao ato de fumar em si e não a alterações arteriais estruturais causadas pelo cigarro, o que concorda com nossos achados.

Em outros territórios vasculares, estudos também detectaram que os primeiros efeitos prejudiciais do fumo podem ser detectados como respostas vasodilatadoras anormais das artérias braquiais ou femorais (POWELL 1998). SIGHINOLFI et al 2007 refere que os efeitos do tabagismo parecem ser curtos e reversíveis, mesmo depois de apenas 24 a 36 horas da cessação de fumar. Em seu estudo sobre a ação do cigarro na hemodinâmica do pênis em um grupo de tabagistas que fumam em média 20 a 40 cigarros ao dia por pelo menos cinco anos, esse autor encontrou PVS e VDF anormal em 50% e 75% dos sujeitos respectivamente, com valores menores que o esperado nas duas curvas. Após 24 a 36 horas da suspensão do tabagismo, 20 pacientes (100%) tinham valores PSV normais e 17 (85%) apresentaram valores normais de VDF ao exame Doppler. A retirada do cigarro pode aumentar rapidamente

os parâmetros ecográficos no Doppler e melhorar o fluxo vascular. A hipótese de que fumar tem efeito a nível arterial também é apoiada por um estudo recente sobre os efeitos de curto prazo do tabagismo das propriedades da parede arterial, demonstrando que há aumento da rigidez depois de fumar um cigarro (KOOL et al 1993 \_SILVESTRINI et al 1996). O conjunto de nossos resultados mostra que à exposição imediata ao cigarro, a artéria oftálmica apresenta vasodilatação e hiperperfusão. Outro fato que pode suportar nossas observações de que as alterações vasculares promovem modificações funcionais transitórias, com base em estudos epidemiológicos, é que os efeitos vasculares do tabagismo podem reverter rapidamente depois da cessação de fumar (BENOWITZ 2003). Além disso, estudos mostram que não há diferenças estruturais nas propriedades da parede do vaso entre fumantes e não fumantes (SILVESTRINI ET AL 1996).

O consumo de cigarro causa mudanças funcionais importantes na rede arterial, que podem preceder em anos as mudanças estruturais relacionadas ao tabagismo. Em geral, o efeito do fumo pode produzir uma patologia vascular estrutural permanente que pode ser tanto a causa como o resultado de um longo período de alterações funcionais vasculares. As provas relativas que fumar leva a uma disfunção vascular são convincentes e aceitas, mas compreender o impacto preciso do tabagismo sobre qualquer uma das múltiplas variáveis que influenciam a função vascular é complicada pela grande variedade de potenciais mediadores vasoativos da fumaça e pelo nível da árvore vascular em que os efeitos são estudados. Além disso, os efeitos de qualquer agente podem ser influenciados pela frequência de exposição ao fumo. Fumar regularmente parece sensibilizar a vasculatura periférica para os efeitos vasoconstritores do cigarro seguinte (SALAFIA e SHIVERICK 1999). Concordamos com esses achados, uma vez que detectamos sinais de resposta vascular anormal em indivíduos cronicamente expostos. Essas respostas mostraram um padrão hemodinâmico compatível com alterações transitórias e sugestivas de modificações funcionais no leito arterial.

É bem estabelecido que o consumo de cigarro causa dano à saúde, mas quais as exatas ações farmacológicas e quais os componentes que as causam não são bem conhecidos. Dentre os agentes mais estudados, estão a Nicotina, o Monóxido de Carbono e o Óxido Nítrico. A gravidez tem um marcado efeito indutor de nicotina e cotinina, especialmente na depuração. A depuração é aumentada em 60% para a nicotina e 140% para a cotinina (HUKKANEN et al 2005). A taxa de produção endógena de CO é de 16,4 $\mu$ mol / h no corpo humano e a produção diária de CO atinge mais de 12 ml (500  $\mu$ mol) (PIANTADOSI 2008; WU e WANG 2005). Durante a gravidez, a taxa de produção endógena de monóxido de carbono aumenta em 30% a 40% em função do aumento da massa de eritrócitos e do aumento na produção do CO

atribuído à ação da progesterona como um indutor de enzimas microssomais hepáticas. A produção endógena fetal também desempenha um papel no aumento total da produção materna (AUBARD e MAGNE 2000) e a produção de óxido nítrico está aumentada e apresenta colaboração local com a vasodilatação periférica (ZUGAIB 2008). Na gravidez, o volume sanguíneo aumenta de 30 a 50% em relação à pré-gestação, em geral de 45 a 50% em volume plasmático e 33% em hiperplasia celular, o que estabelece um estado de hemodiluição relativa e conseqüentemente redução da viscosidade sanguínea. Os níveis plaquetários se encontram levemente reduzidos, com alguma coagulação intravascular no leito útero placentário (ZUGAIB 2008). Todas essas características podem interagir com os efeitos do consumo de cigarro no organismo materno, o que nos conduz a uma das limitações do presente estudo, pois observamos alterações vasculares com padrão bifásico na artéria oftálmica na população de gestantes tabagistas. Não sabemos se e o quanto as características especiais dessa população interagem com as ações do tabaco e não incluímos um grupo controle de tabagistas não grávidas, não sendo possível avaliar se essas alterações são comuns e semelhantes a todos os tabagistas ou se há diferenças na resposta vascular da artéria oftálmica do grupo em questão, ainda que apenas em intensidade de resposta.

Nossos achados nos permitem verificar que a artéria oftálmica da população de gestantes, em função da constante exposição aos componentes do cigarro, se apresenta com vasoconstrição e hipoperfusão basal durante a fase crônica de exposição, pelo menos em um período inferior a vinte e quatro horas do consumo do último cigarro. Imediatamente ao fumar, há a exposição às inúmeras substâncias vasoativas do cigarro e a artéria oftálmica, já sensibilizada, responde a esse estímulo com vasodilatação e hiperperfusão. Nossos achados podem fornecer sinais de resposta vascular anormal nesse grupo, mas não pudemos comprovar qual seria a resposta vascular em populações não expostas cronicamente ao tabagismo. Isso nos leva a outra limitação de nosso estudo, pois comprovação de respostas vasculares anormais em gestantes fumantes à exposição ao cigarro não foi possível, pois necessitaríamos acrescentar um grupo de grávidas não tabagistas (não expostas cronicamente), pedindo que fumassem um cigarro, realizando a Dopplervelocimetria imediata e comparando-o com os outros grupos, mas a limitação ética é evidente.

As pacientes que apresentaram consumo de cigarro há menos de duas horas, também apresentaram nível de COex mais elevado, maior consumo de cigarros ao dia, maior pontuação do FTDN e mais anos progresso de tabagismo, sem significância estatística apenas para essa última característica. Assim, grupo em fase aguda de consumo tende a ter fumantes mais pesadas e dependentes da nicotina que o grupo que realizou a coleta na fase crônica de

consumo. No entanto, nos parece haver uma interligação lógica do fato, pois a gestante mais dependente de nicotina tem maior pontuação do FTND e tende a repor seus níveis plasmáticos com maior frequência, fumando um maior número de cigarros ao dia e apresentando maior concentração também dos outros componentes do cigarro, inclusive do COex. Conseqüentemente, essas pacientes têm maior possibilidade de estarem em um intervalo de pausa menor que duas horas no momento da coleta. Todas as variáveis estudadas poderiam interferir na resposta da AO, mas só observamos correlação dos índices Dopplervelocimétricos com o tempo do último cigarro.

Não observamos correlação dos índices Dopplervelocimétricos com o número de cigarros ao dia e anos de tabagismo. Nossos achados concordam com recentes estudos clínicos experimentais que têm mostrado uma relação não linear entre exposição ao fumo e risco cardiovascular, tornando discutível se há uma distinta correlação dose-dependente direta entre exposição e o risco (AMBROSE e BARUA 2004). Uma análise da curva de dose-resposta para cigarros por dia versus doença cardíaca isquêmica mostra que o risco aumenta acentuadamente com apenas poucos cigarros por dia, tendendo a se estabilizar em um platô mesmo em níveis mais elevados de consumo. Não está claro se este platô reflete um efeito de limiar de toxinas do tabaco em níveis mais baixos de exposição ou se esta observação reflete o fato de que os fumantes tendem a titular sua ingestão de nicotina por quão intensivamente fumam cada cigarro, em oposição a fumar maior número de cigarros, de modo que a sua exposição real à nicotina e às toxinas do tabaco é muito menor do que a diferença no consumo de cigarros. Em qualquer caso, as observações de dose-resposta sugerem que estratégias de redução de danos envolvendo fumar menos cigarros em oposição a abandonar totalmente pode não ser uma forma eficaz de reduzir a doença cardiovascular (BENOWITZ 2003).

Não observamos correlação entre os índices Dopplervelocimétricos e a idade gestacional em nenhum dos três grupos. OHNO 1999 mostrou uma correlação negativa significativa com a idade gestacional e OLIVEIRA 2009, embora observe valores estatisticamente significativos com correlações negativas do IR e IP com a idade gestacional no intervalo entre 20 a 40 semanas notou valores de coeficientes de correlações muito baixos de 0.094 e 0.025 respectivamente, na análise de regressão linear. Esses achados sugerem que havia outros fatores associados com a diminuição do RI e valores de PI com o avanço da idade gestacional.

Pesquisas envolvendo a AO em fumantes observaram que a pressão arterial foi menor (KAYSER et al 1997), maior (SATICI et al 1999) e sem diferenças entre os grupos (WILLIANSOON et al 1995). Em nosso estudo, as fumantes apresentaram a pressão diastólica

significativamente menor que no grupo controle. O tabagismo é considerado um protetor do desenvolvimento da pré-eclâmpsia (PERES et al 2007, KARUMANCHI e LEVINE 2012) e questionamos se o mesmo poderia causar níveis pressóricos mais baixos em gestantes normais, mas o estudo não foi voltado para essa avaliação e seriam necessários estudos com a metodologia adequada para futuras conclusões.

Em relação às outras variáveis estudadas, o FNNDT mostrou ser um questionário útil à avaliação da dependência à nicotina para essa população, com as correlações com marcadores biológicos não diferindo de outras populações estudadas. MENESES GAYA et al 2009 mostra que em quatro estudos envolvendo a comparação entre FTND e marcadores biológicos, de modo geral, a correlação varia de fraca a moderada.

Em nosso estudo, observamos correlação moderada negativa entre o tempo do último cigarro e o COex. O COex mostrou também correlação fraca positiva com o número de cigarros ao dia. MIDDLETON e MORICE 2000, estudando o COex como indicador do hábito tabágico avaliou que a única correlação significativa do COex foi com o número de cigarros consumidos nas últimas 24 horas. Nesse estudo, não houve correlação com a idade, o tempo do último cigarro, a função pulmonar e o número de cigarros consumidos ao dia.

Em função das semelhanças morfológicas e fisiológicas (BILL 1975) entre a vasculatura orbital e a intracraniana, nossos achados podem refletir as alterações da circulação cerebral às ações farmacológicas do cigarro. O estudo apresenta evidências de alterações funcionais transitórias na artéria oftálmica, traduzindo uma adaptação dinâmica às ações farmacológicas do cigarro, conforme o tempo de exposição às substâncias vasoativas. Essas alterações e variações da perfusão podem explicar, pelo menos em parte, o maior risco de acidentes vasculares cerebrais na população de tabagistas.

Nosso estudo foi pioneiro em três aspectos: na seleção do grupo de estudo de gestantes tabagistas, no estudo do RPV em tabagistas e na avaliação da correlação dos índices Dopplervelocimétricos da artéria oftálmica com o biomarcador COex, FTND, tempo do último cigarro, cigarros ao dia e anos de tabagismo.

## 7. Conclusões

- A artéria oftálmica em gestantes tabagistas mostra padrão bifásico de acordo com o tempo de consumo do último cigarro. Há vasoconstrição e hipoperfusão na fase crônica de consumo e vasodilatação e hiperperfusão na fase aguda de consumo.
- Os índices Dopplervelocimétricos se correlacionaram somente com o tempo de exposição ao último cigarro.
- Houve correlação entre o Fagerström Test for Nicotine Dependence e o nível de Monóxido de Carbono expirado na população de gestantes tabagistas.

## 8. Referências Bibliográficas

Aburn NS, Sergott RC. Orbital Colour Doppler Imaging. Eye 1993; 7,639-647.

ACS (American Cancer Society. Disponível em [www.cancer.org/cancer/cancercauses/tobaccocancer/cigarettesmoking/index](http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/tobaccocancer/cigarettesmoking/index). Última atualização em 08/11/2012. Dowload em 28/11/2012

Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology 2004; Vol. 43, No.10.

Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107,833-838.

Ayaz T, Akansel G, Hayirlioglu A, Arslan A, Suer N, Kuru I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. European Journal of Radiology 2003;46: 244\_/249.

Barbosa AS, Pereira AK, Reis ZSN, Lage EM, Leite HV, Cabral ACV. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in sever preeclampsia. Hypertension 2012; 55: 189-193

Barrueco M, Jiménez Ruiz C, Palomo L, Torrecilla M, Romero P, Riescof JA. Veracity of Smokers' Response Regarding Abstinence at Smoking Cessation Clinics. Arch Bronconeumol. 2005;41(3):135-40.

Benowitz NL. Biochemical verification of tobacco use and cessation. SRNT Subcommittee on Biochemical Verification. Nicotine & Tobacco Research 2002; 4, 149– 159.

Benowitz NL. Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Implications for Treatment. Progress in Cardiovascular Diseases. (July/August) 2003; Vol. 46: pp 91-111.

Benowitz NL. Nicotine addiction. Prim Care . 1999; 26:611–631.

Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. Physiol Rev 1975; 55:383-417.

Carmo JT, Pueyo AA. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. Rev. Bras. Med. 2002;59(1/2):73-80.

Carneiro RS, Sass N, Diniz ALD, Souza EV, Torloni MR, Moron AF. Ophthalmic artery Doppler velocimetry in healthy pregnancy. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2008; 100, 211– 215.

CDC.Reproductive Health.Pregnancy Risk Assessment and Monitoring System (PRAMS) 2008. Disponível em <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/TobaccoUsePregnancy/>. Dowload em 28/11/2012

CONPREV (Coordenação de Prevenção e Vigilância). Abordagem e Tratamento do Fumante - Brasil. Ministério da Saúde. Consenso 2001. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. INCA, 2001.38p.il.

Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR, Debs CL. Ophthalmic artery Doppler as a measure of severe pre-eclampsia.International Journal of Gynecology and Obstetrics 2008; 100, 216–220.

Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N, Pires CR. Dopplervelocimetry of ophthalmic and central retinal arteries in normal pregnancies. Rev Bras Ginecol Obstet 2005; 27(4): 168-73.

Diniz ALD, Moron AF, Santos MC, Sass N. Dopplervelocimetria colorida dos vasos orbitais: técnica de exame e anatomia vascular normal. Radiol Bras 2004; 37 (4): 287-290.

Domino EF, Ni L, Xu Y, Koeppe RA, Guthrie S, Zubieta JK. Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2004; (28) 319– 327.

Ergýn A, Akarsu C, Baydar S. Effect of Cigarette Smoking on the Blood Flow Velocities in the Ophthalmic and Central Retinal Arteries. Ret - Vit 2005; 13 : 125-128.

Ezzati M, Lopez AD. Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000Tobacco Control 2004;13:388–395. Disponível em [www.tobaccocontrol.com](http://www.tobaccocontrol.com). Acesso em 05 jan 2012.

Freitas MAR, Diniz ALD, Santos MC, Taliberti BHB, Ranza R. Hiperperusão no território orbital de gestantes portadoras de lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009; 31(11):53: 4-9.

Furtado RD. Implicações Anestésicas do Tabagismo.Rev Bras Anestesiol 2002; 52: 3: 354 – 367.

Gagnon R, Van den Hof M. The Use Of Fetal Doppler In Obstetrics. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25(7):601–7.Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can 2003;25(7):601–7.

Glass, C.K. and Witztum, J.L. Atherosclerosis. The road ahead. Cell. 2001 ; 104, 503–516

Goebel W, Lieb WE, Ho A, Sergott RC Farhoumand R,Grehn F.Color Doppler Imaging: A New Technique to Assess Orbital Blood Flow in Patients With Diabetic Retinopathy. Investigative Ophthalmology & Visual Science April 1995, Vol. 36, No. 5.

Gorman D , Drewry A , Huang YL, Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide. Toxicology 187 (2003) 25/38.

Halty LS, Hüttner MD, Oliveira Netto IS, Santos VA, Martins G. Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. *J Pneumol* 2002; 28(4) – jul-ago.

Harris A, Swartz D, Engen D, Beck D, Evans D, Caldemeyer K, Martin B. Ocular Hemodynamic Effects of Acute Ethanol Ingestion. *Ophthalmic Res* 1996;28:193-200.

Hartsfield CL. Cross Talk Between Carbon Monoxide and Nitric Oxide. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2002; Volume 4, Number 2.

Hata T, Miyazaki K. Maternal ophthalmic artery Doppler velocimetry in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:328–331.

Haustein, K.O. Smoking tobacco, microcirculatory changes and the role of nicotine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 37, 76–85

Hawkins BT, Brown RC, Davis TP. *TRENDS in Pharmacological Sciences*. 2002; Vol. 23 No. 2 February.

Hayreh SS. Orbital vascular anatomy. *Eye* 2006; 20, 1130–1144.

Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J* 1992;69:763-7.

Hecht SS . Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer.

Henz S, Maeder M. Prospective study of accidental carbon monoxide poisoning in 38 Swiss soldiers. *SWISS MED WKLY* 2005;135:398–406.

Hukkanen J, Jacob III P, Benowitz NL. Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005; 57:79–115.

Iglesias R, Jha P, Pinto M, Costa e Silva VL, Godinho J. Controle do Tabagismo no Brasil. Banco Internacional para Reconstrução e Desenvolvimento/ Banco Mundial 1818 H Street, NW Washington, DC 20433, 2007.

Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, Vesey C , Saloojee Y. Comparison of Tests Used to Distinguish Smokers from Nonsmokers. *American Journal of Public Health* November 1987, Vol. 77, No. 11.

Kaiser HJ, Schoetzau A, Flammer J. Blood flow velocity in the extraocular vessels in chronic smokers. *British Journal of Ophthalmology* 1997; 81:133–135.

Karumanchi SA, Levine RJ. How Does Smoking Reduce the Risk of Preeclampsia? *Hypertension*. 2010; 55:1100-1101.

Kemp PM, Sneed GS, George CE, and Distefano RF . Postmortem distribution of nicotine and cotinine from a case involving the simultaneous administration of multiple nicotine transdermal systems. *J Anal Toxicol.* 1997; 21:310–313

Kharitonov SA, Robbins RA, Yates DH, et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:609-12.

Kho EM, North RA, Chan E , Stone PR, Dekker GA, McCowan LME. Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.*

Kocabiyik N, Yazar F, Ozan H. The intraorbital course of ophthalmic artery and its relationship with the optic nerve. *Neuroanatomy* 2009; 8: 36–38.

Kool MJF, Hoeks PGA, Struijker Boudier HAJ, Reneman RS, Van Bortel LMAB. Short and Long Term Effects of Smoking on Arterial wall Properties in Habitual Smokers. *JACC*, December 1993; vol 22 (7): 1881-6.

Kozma F, Johnson RA, Zhang F, Yu C, Tong C, Najsletti A.. Contribution of endogenous carbon monoxide to regulation of diameter in resistance vessels. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. (45): R1087–R1094.

Kubota K, Yamaguchi T, Abe Y, Fujiwara T, Hatazawa J, Matsuzawa T. Effects of Smoking on Regional Cerebral Blood Flow in Neurologically Normal Subjects. *Stroke* 1983, 14:720-724.

Lockhart CJ, Gamble AJ, Rea D, Hughes S, McGivern RC, Wolsley C, Stevenson M, Harbinson MT, Plumb RD, McVeigh GE .Nitric oxide modulation of ophthalmic artery blood flow velocity waveform morphology in healthy volunteers. *Clinical Science* 2006; 111,47–52.

Lombardi EMS, Prado GF, Santos UP, Fernandes FLA. O tabagismo e a mulher: Riscos, impactos e desafios. *J Bras Pneumol.* 2011;37(1):118-128.

Ludviksdottir, D. et al. Effects of nicotine nasal spray on atherogenic and thrombogenic factors during smoking cessation. *J. Intern. Med.* 1999; 246, 61–66

Machado JB, Medaglia Filho PV, Petersen GO, Chatkin JM. Quantitative effects of tobacco smoking exposure on the maternal-fetal circulation *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011.

Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine.* November 2006 , Volume 3, Issue 11, e442.

Matthiessen ET, Zeitz O, Richard, Klemm M. Reproducibility of blood flow velocity measurements using colour decoded Doppler imaging. *Eye* 2004 (18), 400–405.

Meneses-Gaya IC, Zuardi AW, Loureiro SR, Crippa JAS. As propriedades psicométricas do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina. *J Bras Pneumol.* 2009; 35(1):73-82.

Middleton ET, Morice AH. Breath Carbon Monoxide as an Indication of Smoking Habit. CHEST 2000; 117 / 3 / march. Disponível em [www.chestjournal.chestpubs.org](http://www.chestjournal.chestpubs.org). Acesso em 27 fev 2012.

Morecraft R, Blair WF, Brown TD, Gable RH. Acute Effects of Smoking on Digital /Artery Blood Flow in Humans. J Hand Surg 1994; 19A: 1-7.

Murta CGV, Batistuta PN, Cunha Filho JS. Dopplerfluxometria No Estudo Da Circulação Fetal: Revisão Do Aspecto Segurança. Radiol Bras 2002;35(6):365.370.

Nakatsuka M , Takata M, Tada K, Kudo T. Effect of a Nitric Oxide Donor on the Ophthalmic Artery Flow Velocity Waveform in Preeclamptic Women. J Ultrasound Med 2002;21:309-313.  
Nat Rev Cancer . 2003; 3:733–744.

Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, Kitagawa T, Kahhara M, Arii Y. Ophthalmic Artery Velocimetry in Normotensive and Preeclamptic Women With or Without Photophobia. Ophthalmic Circulation 1999. september vol. 94, no. 3.

Oliveira CA, Sá RAM, Velarde LGC, Marchiori E, Chaves Netto HC, Ville Y. Doppler Velocimetry of the Ophthalmic Artery in Normal Pregnancy. J Ultrasound Med 2009; 28:563–569.

Peres LAB, Oliveira MP,, Cardoso MP, Souza FS, Woitexen APL, Bortolaz RT, Mariottini MI, Orlandi GF, Rymysza T, Katarinhuk BSLACS, Matsuo T. Influência do Tabagismo no Desenvolvimento de Pré-eclâmpsia. J Bras Nefrol . Dezembro de 2007; Volume 29 - nº 4.

Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, and Heath C Jr . Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. Lancet . 1992; 339:1268–1278.

Piantadosi CA. Carbon monoxide, reactive oxygen signaling, and oxidative stress. Free Radical Biology & Medicine 45 (2008) 562–569.

Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. Vascular Medicine 1998; 3: 21–28. Disponível em [www.vmj.sagepub.com](http://www.vmj.sagepub.com). Acesso em 26 fev 2012.

Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. Ann NY Acad Sci 1993; 686:12–28.

Regules JMA, Vilchez PM, Villalba AG, Sanchez F, Castillo JDL. Validez De Distintas Medidas De Consumo De Tabaco Durante El Embarazo: Especificidad, Sensibilidad Y Puntos De Corte Dónde Y Cuándo. Rev Esp Salud Pública 2008; 82: 535-545.

Robbins RA, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D..Smoking Cessation Is Associated With an Increase in Exhaled Nitric Oxide. Chest 1997;112;313-318. Disponível em [www.chestjournal.chestpubs.org](http://www.chestjournal.chestpubs.org). Acesso em 28 março 2012.

Robinson F, Perrig BL, Riva CE. The Acute Effect of Cigarette Smoking on Macular Capillary Blood Flow in Humans. Investigative Ophthalmology e Visual Science / May 1985 ( 26).

Sabha, M. et al. Transdermal nicotine mimics the smoking-induced endothelial dysfunction. Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 68, 167–174

Salafia C, Shiverick K. Cigarette Smoking and Pregnancy II: Vascular Effects. *Placenta* (1999), 20, 273–279.

Satici A, Karaoglanoglu M, Gürler B, Güzey M, Oguz H. The Effects of Chronic Smoking on Ocular Hemodynamics. *Ret-vit* 1999; 7:221-228.

Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BrMed J* 1989; 298:789-94.

Sighinolfi MC, Mofferdin A, De Stefani S, Micali S, Cicero AFG, Bianchi G. Immediate Improvement in Penile Hemodynamics after Cessation of Smoking: Previous Results. *UROLOGY* 2007; 69: 163–165.

Silvestrini M, Troisi E, Matteis M, Cupini LM, Bernardi G. Effect of Smoking on Cerebrovascular Reactivity. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989; Vol. 16, No.4: pp 746—749.

Sobota. *Atlas de Anatomia humana*. Ferner H, Staubesand. 18<sup>a</sup> ed. Editora Guanabara Koogan. 1982.

Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The Association Between Cigarette Smoking and Ocular Diseases. *Surv Ophthalmol*. 1998; 42 (6) May–June.

Steigerwalt Jr RD, Laurora G, Incandela L, Cesarone MR, Belcaro GV, Sanctis MT. Ocular and Orbital Blood Flow in Cigarette Smokers. *Retina, the Journal of Retinal and Vitreous Diseases* 2000: Vol 20 n 4.

Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index, Pourcelot ratio. *BrJ Obstet Gynaecol* 1988;95:581 /8.

Trullén AP, Bartolomé CB, Barrueco M, Herrero I, Jiménez CA. Nuevas perspectivas en el diagnóstico y evolución del consumo de tabaco: marcadores de exposición. *Prev Tab* 2006; 8(4): 164-173.

Villablanca, A.C. Nicotine stimulates DNA synthesis and proliferation in vascular endothelial cells in vitro. *J. Appl. Physiol*. 1998; 84, 2089–2098

Williamson TH, Lowe GDO, Baxter GM. Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities. *British Journal of Ophthalmology* 1995; 79: 17-22.

Wimpissinger B, Resch H, Berisha F, Weigert G, Schmetterer L, Polak K. Response of choroidal blood flow to carbogen breathing in smokers and non-smokers. *Br J Ophthalmol* 2004;88:776–781.

Wu L, Wang R. Carbon Monoxide: Endogenous Production, Physiological Functions, and Pharmacological Applications. *Pharmacol Rev* 2005; 57:585–630.

Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Satoh K, Ohkawa M. A study of the acute effect of smoking on cerebral blood flow using 99mTc-ECD SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* .2003; 30:612–614.

Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob III P, Benowitz NL. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide and Cigarette Smoking. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; Vol. 38, No. 6.

Zevin, S. et al. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64, 87–95

Zubieta JK, Heitzeg MM, Xu Y, Koeppe RA, Ni L, Guthrie S, Domino EF. Regional Cerebral Blood Flow Responses to Smoking in Tobacco Smokers After Overnight Abstinence. *Am J Psychiatry* 2005; 162:567–577.

Zugaib Obstetrícia. Zugaib M. 1ª ed. Editora Manole. 2008

## ANEXO 1



Universidade Federal de Uberlândia  
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP  
 Avenida João Naves de Ávila, nº. 2160 – Bloco A – Sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –  
 CEP 38408-144 - FONE/FAX (34) 3239-4131; e-mail: [cep@propp.ufu.br](mailto:cep@propp.ufu.br); [www.comissoes.propp.ufu.br](http://www.comissoes.propp.ufu.br)

ANÁLISE FINAL Nº. 394/11 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU  
 420/10

Projeto Pesquisa: "Dopplervelocimetria das artérias oftálmicas em gestantes tabagistas em relação ao uso crônico e agudo do cigarro".

Pesquisador Responsável: Angélica Lemos Debs Diniz

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do adendo ao protocolo de pesquisa proposto.

O adendo ao protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.

b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.

c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

SITUAÇÃO: ADENDO AO PROTOCOLO APROVADO

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 17 de junho de 2011.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado  
 Coordenadora do CEP/UFU

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A senhora está sendo convidada a participar voluntariamente da pesquisa intitulada  
**DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES TABAGISTAS**

Sob a responsabilidade dos pesquisadores

- Dra. Maria Marta Bini Martins e Paes
- Dra. Ana Paula Lino Jorge Machado
- Dra. Angélica Lemos Debs Diniz

Nesta pesquisa, nós estamos buscando entender qual o efeito do uso do cigarro na gestante e no feto. Para isso, necessitamos avaliar o bebê e a gestante durante a ultra-sonografia de rotina. Além do exame normal, iremos incluir o estudo de artérias em um local extra: as artérias dos olhos.

A dopplerverlocimetria é um exame ultra-sonográfico que avalia o fluxo de sangue dentro de vasos do corpo humano. Já é considerado um exame de rotina durante a gravidez e sua segurança já foi estabelecida, ou seja, o exame não causa dor e não traz riscos para a senhora ou para o bebê.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pela pesquisadora Maria Marta Bini Martins e Paes no Setor de Ultra-sonografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Na sua participação, a senhora terá acrescentado ao exame de ultra-sonografia de rotina o estudo de artérias localizadas nos olhos. Antes da realização do exame, a senhora responderá a um questionário médico. A seguir será realizada a ultra-sonografia convencional para determinar o crescimento e bem-estar fetal. Após, o exame será realizado com a senhora deitada e com os olhos fechados, sendo colocada uma pequena quantidade de gel e o transdutor do aparelho de ultra-sonografia em contato com a sua pálpebra.

Em nenhum momento a senhora terá sua identidade revelada. Não será divulgada qualquer informação sobre seu exame e sua identidade se encontra protegida pelo sigilo médico-paciente. Os resultados da pesquisa serão publicados mas os nomes dos participantes não serão revelados.

No momento do exame, a senhora irá soprar um aparelho chamado Monóxímetro, que mede a quantidade de Monóxido de Carbono no ar que a senhora expira. O Monóxido de Carbono é um produto que está presente no ar expirado de pessoas fumantes.

A senhora não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Não há riscos descritos nesse em nenhum dos procedimentos.

Gostaríamos também de poder avaliar futuramente em seu prontuário e no prontuário do bebê como evoluiu a gestação e como foi o nascimento do bebê e, se necessário, colher alguns dados para estudo e publicação, sempre mantendo o sigilo de sua identidade.

Os benefícios serão verificar os efeitos do cigarro na gestante e no feto para melhor abordagem e conduta da gestante fumante.

A senhora é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

A senhora é livre para fazer qualquer pergunta sobre o exame ou qualquer outra dúvida sobre a pesquisa.

A senhora não sofrerá qualquer diferença de tratamento ou atendimento no caso de se recusar a participar da pesquisa.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com a senhora.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, a senhora poderá entrar em contato com:

**Dra. Maria Marta Bini Martins e Paes**

**Avenida Pará 1740\_ Hospital de Clínicas de Uberlândia\_ Setor de Ultrassonografia**

**Telefones: 34-3218-2406 ou 34-3218-2186**

Poderá também entrar em contato com:

**Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia:  
Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG,  
CEP: 38408-100  
Telefone: 34-3239-4131**

Uberlândia, ..... de .....de 20.....

---

Assinatura da pesquisadora

**Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecida.**

---

Participante da pesquisa

## ANEXO 3

**PROTOCOLO\_ DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA EM GESTANTES**

Data da coleta dos dados: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nome:

Paciente nº:

Antecedentes Pessoais:

Telefone:

Idade:

Escolaridade:

Profissão:

Antecedentes Obstétricos :

Idade gestacional (DUM):

Medicações em uso :

PA:

G \_\_\_ P \_\_\_ A \_\_\_

Idade gestacional (US):

**Hábito tabágico:****Marca cigarro:****Pontuação Fagerstron:****Valor CO expirado:****Há quanto tempo fuma:****Há quanto tempo foi o último cigarro antes da coleta do Doppler:**

Uso drogas ilícitas: ( ) sim , qual \_\_\_\_\_ ( ) Não

**DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA OFTÁLMICA:**

IR: \_\_\_\_\_ IP: \_\_\_\_\_ PVS: \_\_\_\_\_ P2: \_\_\_\_\_

RPV: \_\_\_\_\_ VDF: \_\_\_\_\_

**ULTRA-SONOGRAFIA OBSTÉTRICA:****BIOMETRIA FETAL:**

-DBP( diâmetro bi-parietal): \_\_\_\_\_ mm -CC( Circunferência craniana): \_\_\_\_\_ mm

-CA( Circunferência abdominal): \_\_\_\_\_ mm - Fêmur: \_\_\_\_\_ mm

- Úmero: \_\_\_\_\_ mm

Peso fetal estimado: \_\_\_\_\_ gramas

Peso esperado para a idade gestacional:

Placenta:

Grau segundo Granun: O \_\_\_ I \_\_\_ II \_\_\_ III \_\_\_

Cavidade amniótica: ILA: \_\_\_\_\_ mm( Valor esperado\_ \_\_\_\_\_ mm)

**DOPPLERVELOCIMETRIA FETAL:****AU ( artéria uterina):****ACM ( artéria cerebral média):**

IP: \_\_\_\_\_ IR: \_\_\_\_\_

IP: \_\_\_\_\_ IR: \_\_\_\_\_

**RELAÇÃO: AU/ACM :****-Artéria uterina direita:****- Artéria uterina esquerda:**

IR: \_\_\_\_\_ IP: \_\_\_\_\_

IR: \_\_\_\_\_ IP: \_\_\_\_\_

Incisura aórtica: Sim( ) Não( )

Incisura aórtica: Sim( ) Não( )