

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ANA PAULA LINO JORGE MACHADO

**PERFIL HEMODINÂMICO MATERNO-FETAL DE GESTANTES TABAGISTAS  
CRÔNICAS: ESTUDO DOPPLER**

Uberlândia-MG

2015

ANA PAULA LINO JORGE MACHADO

**PERFIL HEMODINÂMICO MATERNO-FETAL DE GESTANTES TABAGISTAS  
CRÔNICAS: ESTUDO DOPPLER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do título de Mestre.

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

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Célia dos Santos

Uberlândia-MG

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

- M149p  
2015
- Machado, Ana Paula Lino Jge, 1965-  
Perfil hemodinâmico materno-fetal de gestantes tabagistas crônicas:  
estudo doppler / Ana Paula Lino Jge Machado. - 2015.  
63 p. : il.
- Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.  
Coorientadora: Maria Célia dos Santos.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Inclui bibliografia.
1. Ciências Médicas - Teses. 2. Gravidez - Teses. 3. Doppler,  
Ultrassonografia - Teses. 4. Fumo - Vício - Teses. I. Diniz, Angélica  
Lemos Debs, 1966-. II. Santos, Maria Célia dos. III. Universidade  
Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da  
Saúde. IV. Título.

---

CDU: 61

ANA PAULA LINO JORGE MACHADO

**PERFIL HEMODINÂMICO MATERNO-FETAL DE GESTANTES TABAGISTAS  
CRÔNICAS: ESTUDO DOPPLER**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do título de Mestre.

Uberlândia, 28 de agosto de 2015.

Banca Examinadora:

---

Profª. Drª. Angélica Lemos Debs Diniz (UFU)  
Orientadora

---

Profª Drª. Maria Célia dos Santos (UFU)  
Co-orientadora

---

Profª Drª. Helena Borges Martins da Silva Paro (UFU)  
Membro interno

---

Profª Drª. Mariana Kefalas Oliveira Gomes (UFTM)  
Membro externo

Ao meu pai (*in memoriam*) modelo em que  
procuro me espelhar sempre, amor  
incondicional eterno.

## **AGRADECIMENTOS**

A Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Angélica Lemos Debs Diniz e a quem considero uma das pessoas mais persistentes em seus ideais e dedicadas a seus objetivos. Obrigada pelo contínuo apoio e incentivo, e por não deixar desistir dos meus sonhos.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Célia pela oportunidade de trabalhar ao seu lado e por ser uma incentivadora na superação de meus limites e pela sua dedicação e atuação no Setor de Alto Risco e a todos colegas que direta ou indiretamente contribuíram com a realização deste estudo.

Aos meus pais Rodovaldo Lino Jorge e Vera Lúcia Maia que sempre me incentivaram ao estudo e às responsabilidades que o conhecimento traz.

A meu marido Donizete pela perseverança e companheirismo e meus filhos pelo incentivo, sugestões e orientações porque são o futuro e a esperança de que um mundo mais amplo de informações científicas e tecnológicas.

Às amigas do coração Raquel, Rosana e Jaqueline pelo carinho, apoio e trabalho durante a execução desse estudo.

A Dra. Maria Marta Bini por seu auxílio inestimável na realização dos ultrassons.

Aos funcionários e enfermeiras do Setor de Ultrassom, e ambulatorios de ginecologia pela convivência, acolhimento e colaboração

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

Agradeço a todas as pacientes que aceitaram participar desse estudo e pela delicadeza e sensibilidade no compartilhamento de informações pessoais para a ampliação de conhecimentos científicos.

“Cada sonho que você deixa pra trás,  
é um pedaço do seu futuro que deixa de existir”

*Steve Jobs*

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do tabagismo crônico no perfil hemodinâmico materno-fetal por meio do estudo Doppler das artérias uterinas, umbilical e cerebral média em relação a um grupo de gestantes não tabagistas. Analisou-se também se o grau de adição ao tabaco causa algum efeito neste perfil hemodinâmico. Foi realizado um estudo transversal observacional em 98 gestantes tabagistas crônicas e 102 gestantes não tabagistas, sem doenças conhecidas. Foram avaliados estudo Doppler com medida dos índices de pulsatilidade (IP) e Resistência (IR) das artérias umbilical (AU), cerebral média (ACM) fetais e artérias uterinas (AU) maternas. O teste de Fagerström e taxa de monóxido de carbono expirado (COex) foram usados para definir grau de adição ao tabaco. Na análise das médias dos índices Doppler entre os dois grupos, somente o IR da AUt e IP da AU demonstraram maior efeito ( $p < 0,001$  e  $p = 0,032$ , respectivamente), com valores mais elevados no grupo de tabagistas em relação ao controle, sinalizando vasoconstrição e aumento da impedância no território avaliado. O tabagismo demonstrou efeito positivo nas variáveis de IP ( $p = 0,045$ ) e IR ( $p = 0,007$ ) de ACM com menores valores dos índices no grupo das tabagistas do grupo de alta a muito alta dependência em relação ao de baixa a moderada dependência segundo o teste de Fagerström. Pela análise do COex, o IP da AU demonstrou IP elevado no grupo de fumantes moderados em relação ao leve, com  $p = 0,035$ . Já o IR da ACM demonstrou valores maiores no grupo de tabagistas leves em relação as pesadas ( $p = 0,024$ ) o que difere do resultado anterior. O tabagismo crônico interferiu negativamente na hemodinâmica vascular materno-fetal, demonstrado pelo aumento da impedância nas artérias uterinas maternas e artéria umbilical do feto. Além disso, a maior exposição ao tabaco causou efeito de vasodilatação na artéria cerebral média, demonstrando que quanto maior a dependência ao tabaco, maiores são as alterações hemodinâmicas materno-fetais.

**Palavras-chave:** Hábito de fumar. Ultrassonografia Doppler. Gravidez.



## ABSTRACT

*The objective of this study was to evaluate the influence of chronic smoking on maternal-fetal hemodynamics through Doppler study of maternal uterine (UtA), fetal umbilical (UmA) and fetal middle cerebral (MCA) arteries compared to pregnant non-smokers. The effect of the degree of nicotine addiction on this hemodynamics was also analyzed. An observational cross-sectional study was conducted in 98 chronic pregnant smokers and 102 pregnant non-smokers without known diseases. Doppler study was performed for measuring pulsatility index (PI) and resistance index (RI) of UtA, UmA and MCA. Fagerström and exhaled carbon monoxide (COex) tests were used to evaluate the degree of nicotine dependence. Comparison of Doppler indexes between the two groups showed that only UtA RI and UmA PI had significant effect ( $p < 0.001$  and  $p = 0.032$ , respectively), with higher values in pregnant smokers than non-smokers, indicating vasoconstriction and increased impedance in the studied vessels. Fagerström analysis showed that smoking had a positive effect for PI ( $p = 0.045$ ) and RI ( $p = 0.007$ ) of MCA, with significantly decreased indexes in smokers with high and very high dependence compared to low and moderate dependence. COex analysis showed elevated Um PI in moderate vs light smokers ( $p = 0.035$ ) whereas MCA RI was higher in light vs heavy smokers ( $p = 0.024$ ), differing from previous data. Chronic smoking interfered negatively on maternal-fetal vascular hemodynamics, as demonstrated by increased impedance in the maternal uterine and fetal umbilical arteries. Moreover, the greatest exposure to tobacco caused vasodilation effect in the fetal middle cerebral artery, demonstrating that higher nicotine dependence, the greater the maternal-fetal hemodynamic changes.*

**Keywords:** *Smoking. Doppler Ultrasonography. Pregnancy.*

## LISTA DE FIGURAS

Quadro 1 - Distribuição percentual de mulheres de 15 anos ou mais de idade, por condição de uso de tabaco fumado e características sociodemográficas selecionadas.....	17
Figura 1 - Prevalência do tabagismo entre adultos de 18 anos ou mais de idade e estratégias nacionais de controle de tabaco implementadas entre 1986 e 2008 .....	18
Quadro 2 - Efeitos do tabagismo agudo .....	28
Quadro 3 - Efeitos do tabagismo crônico .....	30
Figura 2 - Desenho do estudo .....	32
Figura 3 - Doppler de artéria umbilical .....	35
Figura 4 - Doppler de artéria cerebral média.....	36
Figura 5 - Doppler de artéria uterina .....	36
Figura 6 - Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) .....	37
Figura 7 - Monoxímetro portátil piCO+ Smokerlyzer-Bendfont .....	38
Figura 8 - Técnica de coleta do COex .....	38
Figura 9 - Classificação do fumante conforme valores expressos em COex e sua correlação com os níveis de COHb .....	39
Figura 10 - Média e intervalos de confiança de 95% para medidas RI AUt e PI AU de grupos de gestantes fumantes e não-fumantes.....	42
Figura 11 - Média e intervalos de confiança de 95% para medidas IP ACM e RI ACM das categorias do Fagerström.....	44
Figura 12 - Média e intervalos de confiança de 95% para medidas IP AU e RI AU das categorias do COex.....	45

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição de gestantes por intervalos de faixa etária gestacional por condições experimentais .....	41
Tabela 2 - Média, intervalos de confiança a 95% e teste de efeito principal entre variáveis no perfil Hemodinâmico Materno-Fetal de mulheres grávidas fumantes e não fumantes.....	42
Tabela 3 - Estatística teste para o modelo linear geral multivariado apresentando o efeito principal das variáveis independentes e de interação .....	43
Tabela 4 - Média, intervalos de confiança a 95% e teste de efeito principal do Fagerström entre variáveis no perfil Hemodinâmico Materno-Fetal de mulheres grávidas fumantes e não fumantes .....	43
Tabela 5 - Média, intervalos de confiança a 95% e teste de efeito principal do COex entre variáveis no perfil Hemodinâmico Materno-Fetal de mulheres grávidas fumantes e não fumantes.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Abortos
ACM	artéria cerebral média
AU	artéria umbilical
AUt	artérias uterinas
CO	monóxido de carbono
COex	carbono expirado
COHb	carboxihemoglobina
DUM	data da última menstruação
FTND	<i>Fagerström Test for Nicotine Dependence</i>
G	gestações
GLM	modelo Linear Geral
IC	intervalos de confiança
IG	idade gestacional
IgA	imunoglobulina A
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IP	índice de pulsatilidade
IP ACM	índice de pulsatilidade da artéria cerebral média
IP AU	índice de pulsatilidade da artéria umbilical
IP AUt	índice de pulsatilidade da artéria uterina
IR	índice de resistência
IR ACM	índice de resistência da artéria cerebral média
IR AU	índice de resistência da artéria uterina
IR AUt	índice de resistência da artéria uterina
M	média
NO	óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	paridade
PGI2	prostaglandina
ppm	partes por milhão
RCIU	retardo no crescimento intrauterino
S/D	relação sístole/diástole
TCLE	Termo de Consentimento, Livre e Esclarecido
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
US	ultrassom

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Mulheres tabagistas</b>	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>Composição do cigarro</b>	<b>19</b>
<b>3.2.1</b>	<i>Nicotina</i>	<b>20</b>
<b>3.2.2</b>	<i>Monóxido de carbono</i>	<b>22</b>
<b>3.2.3</b>	<i>Óxido nítrico</i>	<b>23</b>
<b>3.2.4</b>	<i>Outros efeitos tóxicos dos compostos do cigarro</i>	<b>24</b>
<b>3.3</b>	<b>Efeitos vasculares do cigarro</b>	<b>25</b>
<b>3.4</b>	<b>Dopplerfluxometria</b>	<b>25</b>
<b>3.5</b>	<b>Artigos publicados sobre o tema</b>	<b>27</b>
<b>3.5.1</b>	<i>Efeitos agudos do tabagismo</i>	<b>27</b>
<b>3.5.2</b>	<i>Efeitos crônicos do tabagismo</i>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>31</b>
<b>5.1</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>32</b>
<b>5.2</b>	<b>Seleção de pacientes</b>	<b>32</b>
<b>5.3</b>	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>33</b>
<b>5.4</b>	<b>Critérios de exclusão</b>	<b>33</b>
<b>5.5</b>	<b>Critérios para suspensão da coleta de dados</b>	<b>34</b>
<b>5.6</b>	<b>Seleção das pacientes do grupo controle</b>	<b>34</b>
<b>5.7</b>	<b>Ultrassonografia com Doppler</b>	<b>34</b>
<b>5.8</b>	<b>Avaliação do grau de adicção ao cigarro</b>	<b>36</b>
<b>5.8.1</b>	<i>Fagerström Test</i>	<b>36</b>
<b>5.8.2</b>	<i>Coleta do monóxido de carbono</i>	<b>37</b>
<b>5.9</b>	<b>Análise estatística</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>46</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>51</b>
	<b>APÊNDICE A – Protocolo</b>	<b>59</b>
	<b>APÊNDICE B – Ultrassonografia obstétrica</b>	<b>60</b>
	<b>ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética da UFU</b>	<b>61</b>
	<b>ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b>	<b>62</b>
	<b>ANEXO C – Teste de Fagerström</b>	<b>64</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O tabagismo continua sendo um problema de saúde pública em todo o mundo (PORTAL BRASIL, 2014). O cigarro possui cerca de 4.000 substâncias ativas que incluem nicotina, alcatrão, nitrosaminas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, hidrogênio formaldeído, cianeto e monóxido de carbono (SOLBERG; ROSNER; BELKIN, 1998). Estima-se que mais de 30% das mulheres em idade reprodutiva sejam tabagistas e que apenas uma em cada cinco abandone o vício ao engravidar (PINETTE et al., 1989). Dados publicados anteriormente indicam que um terço das gestantes norte-americanas e um quarto das brasileiras são tabagistas (CARMO et al., 1996). Além de acarretar riscos perinatais, o tabagismo materno pode também afetar o desenvolvimento mental, intelectual e comportamental pós-natal das crianças expostas ao fumo na vida fetal (NAEYE; PETERS, 1984).

Na gravidez, o tabagismo é responsável por 20% dos casos de fetos com baixo peso ao nascer, 8% de partos prematuros e 5% de todas as mortes perinatais (PINETTE et al., 1989). Estas complicações perinatais são 66% maiores em mães que fumaram durante a gravidez em relação às não fumantes (DAVIES; ABERNETHY, 1976). Embora os maiores benefícios para o desenvolvimento fetal ocorram se a cessação do tabagismo se fizer ainda no início da gestação (NAEYE; PETERS, 1984), a interrupção em qualquer momento da gravidez, ou mesmo no pós-natal, tem significativo impacto na saúde da família.

A dopplerfluxometria é um método que propicia o estudo hemodinâmico materno-fetal por meio da estimativa da velocidade e impedância de fluxo nas artérias uterinas maternas, umbilical e cerebral média fetais, utilizando as relações entre as velocidades de fluxo sistólico e diastólico, permitindo a avaliação hemodinâmica nos leitos vasculares avaliados (PASTORE, 2003). Os efeitos do tabagismo materno sobre o fluxo sanguíneo placentário e resistência vascular, ainda são controversos (ALBUQUERQUE et al., 2004), mas acredita-se que suas consequências sobre o crescimento fetal são em parte, provavelmente, mediadas pela diminuição do fluxo sanguíneo nos leitos vasculares da placenta (LARSEN; CLAUSEN; JONSSON, 2002). Os mecanismos de ação e danos causados pelo consumo do cigarro durante a gravidez são complexos, uma vez que resultam da inalação de um conjunto de substâncias vasoativas que têm uma gama de efeitos, que podem ser complementares ou antagônicas em vários níveis dentro da árvore vascular (SALAFIA; SHIVERICK, 1999).

Na literatura, existem diversos autores que empregaram o método Doppler para análise dos padrões de fluxo nas artérias materno-fetais de gestantes tabagistas com alguns resultados divergentes (ALBUQUERQUE et al., 2004; MACHADO et al., 2011; NEWNHAM et al., 1990; YILDIZ S et al., 2011). O presente estudo torna-se relevante por analisar os índices de pulsatilidade e resistência das artérias umbilical, cerebral média fetal e uterina em gestantes tabagistas crônicas que tiveram o grau de adicção testado por meio de testes específicos.

## **2 JUSTIFICATIVA**

Apesar de vários estudos na literatura, há divergências entre os autores, não havendo comparação entre todos os índices dos vasos analisados, e poucos apresentam uma população estratificada e com grupo controle, assim como, na maioria dos estudos, não há avaliação de número de cigarros consumidos pelas gestantes, dependência a nicotina e dosagem do monóxido de carbono expirado em relação aos índices Doppler.

Portanto justifica-se esta análise, pois ela traz novas informações quantitativas sobre os efeitos do cigarro na reatividade vascular arterial materno-fetal e, principalmente, adoção de medidas preventivas e educativos para o grupo, objeto deste estudo.



### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Mulheres tabagistas

Por meio de dados recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que 250 milhões de mulheres em todo o mundo fumam diariamente (SMOKING..., 2015). Entre 1950 e 2000, cerca de 10 milhões de mulheres morreram devido ao consumo de tabaco (MACKAY; AMOS, 2003), e estima-se que, de 2002 a 2030, esse número chegará a 40 milhões (MATHERS; LONCAR, 2006).

A prevalência de tabagismo entre as mulheres adultas, embora esteja em declínio em países como Austrália, EUA, Inglaterra, Nova Zelândia e Canadá, ainda se apresenta mais elevada nessas nações, com taxas médias de 22% em relação a outras com menor desenvolvimento. É o que ocorre em regiões da Europa (leste e sudeste), onde a prevalência é cerca de 9%, podendo variar de 3% (China, Índia, Guatemala e Honduras), sendo a tendência observada nesses países de estabilização ou até de crescimento do número de mulheres fumantes (SMOKING..., 2015).

Entre as mulheres jovens, a prevalência cresce mundialmente. Em países como Uruguai, EUA, Nova Zelândia e Costa Rica, há predomínio de meninas fumantes em relação aos meninos (SMOKING..., 2015).

No Brasil, a partir de 2001, têm sido realizados sucessivos inquéritos epidemiológicos que evidenciaram um declínio nas taxas de prevalência do tabagismo em comparação com 1989, ano em que foi realizado o primeiro e único estudo nacional até o ano 2000. Em 1989, a prevalência de tabagismo entre as mulheres era de 27%, havendo queda, em 2003, para 18% e, em 2008, para 13%, com uma tendência de aproximação cada vez maior das taxas de consumo tabágico entre homens e mulheres. A prevalência maior foi entre moradoras de áreas rurais, com menor escolaridade e menor renda (Quadro 1).

Quadro 1 - Distribuição percentual de mulheres de 15 anos ou mais de idade, por condição de uso de tabaco fumado e características sociodemográficas selecionadas

Características sociodemográficas	Distribuição percentual de mulheres de 15 anos ou mais de idade			
	Total	Condição de uso de tabaco fumado		
		Diário	Ocasional <sup>(1)</sup>	Não fumante
<b>MULHERES <sup>(2)</sup></b>	<b>100,0</b>	<b>11,5</b>	<b>1,6</b>	<b>86,9</b>
<b>IDADE (ANOS)</b>				
15 a 24	100,0	5,1	1,3	93,6
25 a 44	100,0	12,6	1,8	85,5
45 a 64	100,0	16,3	1,7	82,0
65 ou mais	100,0	8,3	1,0	90,7
<b>SITUAÇÃO DO DOMICÍLIO</b>				
Urbano	100,0	11,5	1,6	86,9
Rural	100,0	11,9	1,5	86,5
<b>ANOS DE ESTUDO</b>				
Sem instrução ou menos de 1 ano	100,0	17,0	1,7	81,3
1 a 3 anos	100,0	16,3	1,6	82,1
4 a 7 anos	100,0	13,0	1,5	85,6
8 a 10 anos	100,0	10,7	1,8	87,5
11 anos ou mais	100,0	8,2	1,5	90,3
<b>COR OU RAÇA</b>				
Branca	100,0	10,3	1,3	88,4
Não branca	100,0	12,9	1,9	85,3
<b>RENDIMENTO MENSAL DOMICILIAR PER CAPITA(3)</b>				
Sem rendimento ou menos de 1/4 do salário mínimo	100,0	15,0	2,5	82,5
1/4 a menos de 1/2 salário mínimo	100,0	13,3	2,4	84,4
1/2 a menos de 1 salário mínimo	100,0	12,0	1,3	86,7
1 a menos de 2 salários mínimos	100,0	10,3	1,3	88,3
2 salários mínimos ou mais	100,0	9,6	1,3	89,1

Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2006).

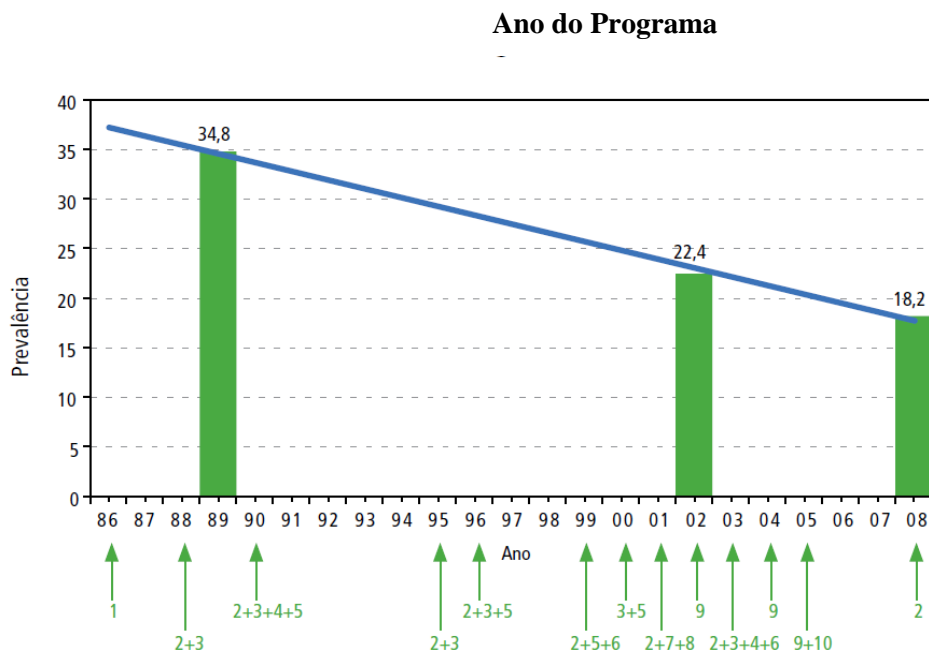
(1) Ocasional se refere a uso menor que diariamente

(3) Inclui as pessoas com anos de estudo e/ou renda indeterminados.

(4) Exclui pensionistas, empregados domésticos ou parentes de empregado doméstico.

A Figura 1 mostra a cronologia de algumas das atividades de controle do tabaco que foram implementadas entre 1986 e 2008. Tais ações podem ter contribuído para a redução de quase 48% da prevalência do tabagismo no Brasil nos últimos 19 anos.

Figura 1 - Prevalência do tabagismo entre adultos de 18 anos ou mais de idade e estratégias nacionais de controle de tabaco implementadas entre 1986 e 2008



Fonte: INCA (2006).

- 1 Início das campanhas anuais de controle do tabaco
- 2 Utilização de advertências de saúde nos produtos do tabaco
- 3 Restrições a propagandas
- 4 Proibição da venda de produtos de tabaco a menores
- 5 Proibição ao fumo em lugares específicos
- 6 Criação da Comissão Interministerial para controle do tabaco
- 7 Proibição de descritores, tais como baixos teores, ultrabaixos teores, light, suave e similares
- 8 Número de telefone para auxílio à cessação (Disque Saúde) impressos nos maços de cigarro
- 9 Tratamento do tabagismo
- 10 Ratificação da Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco no Brasil

Em 2006, um inquérito evidenciou que os maiores índices de experimentação de cigarros entre as meninas com mais de 18 anos foram observados no sul do país e revelou que esses dados têm estreita relação de concordância com a prevalência de tabagismo entre os pais das jovens fumantes (INCA, 2006).

Vários estudos demonstraram uma forte associação entre a iniciação do tabagismo no jovem e a presença de colegas e familiares tabagistas (MacFADYEN; HASTINGS; MacKINTOSH, 2001; MALCON, 2003; TYAS; PEDERSON, 1998). Outros autores evidenciaram maior taxa de iniciação do tabagismo entre garotas cujas mães fumam pela maior facilidade de acesso aos cigarros; no entanto, a maior influência ocorre através de amigos no período da adolescência, tanto na iniciação, quanto na manutenção do consumo tabágico, que é reforçada pela menor percepção e conhecimento dos jovens sobre os riscos à saúde relacionados ao cigarro (SAMET; YOON, 2001). Um estudo recém-publicado revelou

que o principal fator determinante da iniciação do tabagismo estava diretamente associado ao número de amigos fumantes, havendo um risco 12 vezes maior dessa iniciação quando metade ou mais dos amigos era constituída de fumantes. O estudo revelou também que mulheres divorciadas tinham uma maior probabilidade de fumar do que aquelas com união estável (OH, 2010).

Jovens de estratos socioeconômicos menos favorecidos e de menor escolaridade também são mais vulneráveis ao tabagismo; a propaganda da indústria promete sucesso financeiro e melhora do status social, o que é um atrativo tanto para as meninas quanto para os meninos (ANDERSON et al., 2010; FEIT, 2001; TYAS; PEDERSON, 1998).

Também está associado a uma maior probabilidade de iniciação do tabagismo na adolescência o fato de que o indivíduo, nesse período, está em formação da personalidade e, muitas vezes, enfrenta problemas de autoestima, ansiedade, depressão e perda da autoconfiança. Na tentativa de melhorar sua imagem e de tornar-se mais sociável, a jovem experimenta o cigarro com a ideia de que se tornará mais feminina, madura e sexualmente atraente (MACKAY; AMOS, 2003; OH, 2010; SAMET; YOON, 2001). O cinema no passado, claramente identificado com a veiculação do tabaco, ainda exerce seu papel na iniciação do tabagismo em jovens de ambos os sexos, conforme revelado por um estudo com mais de 4.000 jovens entre 11 e 15 anos na Alemanha (SARGENT; HANEWINKEL, 2009).

Adolescentes grávidas e com melhor nível socioeconômico apresentaram uma maior taxa de cessação durante a gestação, e aquelas com menor renda acreditam que o cigarro diminui a dor e a duração do trabalho de parto, o que pode sugerir que isso seja um fator incentivador do uso de tabaco durante a gestação (SAMET; YOON, 2001). Corroborando as argumentações dos autores, evidencia-se que realmente quanto menor o poder aquisitivo das pacientes, maior o consumo de tabaco. Outros estudos mostram que o uso de cigarros na gestação está associado ao medo de ganho de peso; no entanto, esse comportamento também está bem documentado em mulheres não grávidas (LUMLEY et al., 2009; SAMET; YOON, 2001).

### **3.2 Composição do cigarro**

O cigarro possui cerca de 4.000 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, mercúrio, todos prejudiciais em altas concentrações. Estes compostos tóxicos têm múltiplos efeitos fisiológicos adversos e muitos deles produzem profundas perturbações patológicas em vários órgãos (SOLBERG et al., 2005).

A fumaça do cigarro é uma mistura heterogênea de gases, vapores e partículas líquidas, dividida convencionalmente em fases particulada e 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. O fluxo principal do cigarro passa através da boca e constitui-se de 8% de alcatrão e 92% de componentes gasosos. O fluxo secundário é a fumaça emitida a partir da queima da extremidade do cigarro (AMBROSE; BARUA, 2004; PRYOR; STONE, 1993).

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 (POWELL, 1998).

Três componentes da fumaça do cigarro têm recebido a maior atenção como potenciais contribuintes de várias doenças. São eles a nicotina, o monóxido de carbono, e os gases oxidantes, como o óxido nítrico (BENOWITZ, 2003).

### **3.2.1 Nicotina**

A nicotina é provavelmente o componente mais estudado do cigarro. De acordo com Hukkanen, Jacob III e Benowitz (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 carcinogênicos e outros compostos bioativos.

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 (intervalo de 0.3 a 2.0 mg) são absorvidas durante o ato de fumar. A concentração de nicotina arterial pode ultrapassar 40 mg/ml, após 10 tragadas em cigarro comum. A meia vida da nicotina é de aproximadamente 30 minutos, tempo suficiente para que seja degradada em cotidina (primeiro produto de decomposição) o que leva o dependente a ter necessidade de fumar a cada meia-hora (PALHANO, 2002). Após uma tragada, altos níveis de nicotina chegam ao cérebro em 10 a 20 segundos, mais rápido que a infusão intravenosa (HUKKANEN; JACOB III; BENOWITZ, 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 entre 40 a 100 ng/ml após cada cigarro. Os níveis sanguíneos de pico no final de um cigarro diminuem rapidamente durante os primeiros 20 minutos, devido à distribuição nos tecidos. Ela juntamente com outros metabolitos do cigarro, atuam nas fendas pré-sinápticas impedindo a degradação de monoaminas, mantendo receptores pós-sinápticos constantemente ativados e consequentemente uma liberação contínua de dopamina, molécula associada ao prazer. Sendo assim, o fumante acaba sentindo menos prazer em decorrência dessa sensibilização à nicotina, tendo necessidade de fumar de tempo em tempo (VILLEGIER et al., 2006).

A nicotina tem efeito inotrópico positivo no sistema cardiovascular levando a taquicardia e vasoconstrição periférica que leva a redução do fluxo sanguíneo placentário e também a redução de prostaciclina, que é uma prostaglandina (PGI<sub>2</sub>) produzida por células endoteliais presentes no sistema cardiovascular. A PGI<sub>2</sub> tem importante ação vasodilatadora além de ser um antagonista fisiológico do tromboxano A<sub>2</sub>. Uma concentração menor de prostaciclina acarreta um déficit no fluxo sanguíneo placentário (KROFF et al., 2004).

A exposição pré e perinatal à nicotina tem sido relacionada a alterações da cognição (CUTLER et al., 1996), e do desenvolvimento psicomotor (SCHLUMPF et al., 1988) e sexual no jovem (PETERS; TANG). Estes efeitos parecem ser secundários à neurotoxicidade da nicotina, que interage com os receptores nicotínicos colinérgicos em fase precoce e inadequada durante a gestação, prejudicando a neurogênese e a sinaptogênese (SLOTKIN, 1998). Estudos atuais mostram alterações psiquiátricas à dependência da nicotina (DOME et al., 2010).

A síndrome da morte súbita do bebê tem mecanismos causais desconhecidos e provavelmente multifatoriais. O fumo durante a gravidez é reconhecidamente um elemento que eleva o risco de sua ocorrência (SCHOENDORF; KIELY, 1992). Uma das hipóteses para explicar essa relação é que a exposição prolongada da medula adrenal do feto à nicotina leva à perda de sua capacidade de responder reflexamente à hipóxia (SLOTKIN et al., 1998). Sendo

assim, durante a apneia transitória ou obstrução das vias aéreas do recém-nato, não haveria liberação de catecolaminas para redistribuição do fluxo sanguíneo para o cérebro e coração e para a manutenção da frequência cardíaca durante a hipóxia.

### **3.2.2 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).

A concentração de CO sanguínea varia de acordo com o número de tragadas e sua absorção é realizada praticamente na árvore brônquica através da difusão

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 os tecidos. 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; MAEDER, 2005). O CO altera a curva de dissociação da oxihemoglobina, prejudicando a oxigenação dos tecidos (LONGO, 1977). Na gravidez, a hipóxia celular crônica é um dos fatores que podem explicar a restrição de

crescimento intrauterino. O monóxido de carbono difunde-se lentamente pela placenta e o nível de carboxihemoglobina fetal é 10 a 15% mais elevado que o materno. Taxas aumentadas de carboxihemoglobina no concepto, por seus efeitos na curva de dissociação da oxihemoglobina, estão associadas com diminuição na pressão parcial de oxigênio no sangue (SOLBERG et al., 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; MAGNE 2000). Zevin et al. (1998) estudaram 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. Os efeitos do tabagismo sobre esses parâmetros em fumantes saudáveis são provavelmente devido a outros constituintes da fumaça do cigarro.

### **3.2.3 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, inclusive de 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 óxido nítrico (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; BARUA, 2004).



### ***3.2.4 Outros efeitos tóxicos dos compostos do cigarro***

É sabido que o tabagismo leva ao comprometimento do sistema imunológico, com diminuição da capacidade fagocitária dos macrófagos e alteração dos níveis de imunoglobulina A (IgA) nas mucosas (SCHELLENBERG et al., 1998). Isto pode explicar o maior risco de gestantes fumantes ao abortamento (MEYER; TONASCIA, 1977). A ruptura prematura das membranas seria subsequente a rupturas focais (HADLEY; MAIN; GABBE, 1990), por sua vez secundárias a infecções locais facilitadas pela toxicidade do fumo.

Outra causa importante de ruptura prematura das membranas e abortamento nas fumantes é o fato de haver uma redução de 50% na concentração de ácido ascórbico no líquido amniótico em comparação às não-fumantes (BARRETT et al., 1991). A vitamina C, além de ter papel significativo nas defesas imunológicas (ANDERSON, 1979), é imprescindível na formação do colágeno que compõe a membrana amniocoriônica (PHILLIPS; TAJIMA; PINNELL, 1982). O transporte de aminoácidos pela placenta está reduzido nas fumantes (SASTRY, 1991), o que interfere na síntese proteica e contribui para o mau desenvolvimento da membrana amniocoriônica (FRENCH; MCGREGOR, 1996). Estudos recentes em macacas com o uso de vitamina C demonstram aumento do fluxo placentário (LO et al., 2015).

Outro fator responsável pelo aumento de abortamentos em fumantes é a redução da síntese placentária de óxido nítrico, um potente relaxante do miométrio (KEELAN; COLEMAN; MITCHELL, 1997). Estudos anatomopatológicos de cordão e placenta de recém-nascidos de mães tabagistas mostraram que o tabaco eleva de maneira direta a concentração de substâncias vasoativas (f2-isoprostanos) e reduz a de substâncias com ação vasodilatadoras como a prostaciclina e o óxido nítrico (OBWEGESER et al., 1999).

O fator de ativação das plaquetas está envolvido no início e na manutenção do trabalho de parto, através da síntese de prostaglandinas. O tabagismo reduz a inativação desse fator, podendo provocar contração uterina e parto prematuro (KEELAN; COLEMAN; MITCHELL, 1997).

Outros estudos sobre o tabagismo na gestação referem-se a significativa redução do risco de pré-eclâmpsia (OR 0,51 95%CI 0,37-0,63) (CASTLES et al., 1999). Estudos in vitro demonstraram que o cigarro reduz a tyrosina-kinase-1e aumenta o fator de crescimento placentário (PIGF), um mecanismo contrário ao observado na pré-eclâmpsia.

Em amplo estudo de meta-análise, verificaram forte associação do tabagismo com um elevado risco de placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, gravidez ectópica e

ruptura prematura de membrana, e confirmaram um risco diminuído para pré-eclâmpsia (CASTLES et al., 1999).

O uso do fumo durante o ciclo gravídico Puerperal resulta em diversas consequências, porém, o seu mecanismo fisiopatológico ainda não está totalmente elucidado (SOUZA et al., 2006). É descrita maior incidência de fetos pequenos para a idade gestacional entre pacientes fumantes. Enquanto na infância há relatos de aumento da suscetibilidade ao câncer, provavelmente, relacionada à diminuição dos níveis de linfócitos T citotóxico (NG et al., 2006).

### **3.3 Efeitos vasculares do cigarro**

É óbvio que 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 também 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 (SALAFIA; SHIVERICK, 1999).

No sistema vascular, o tabagismo provoca vasoconstrição de diversos territórios, tais como coronárias, artérias cerebrais basais e vasos placentários dentre outros. Em fumantes habituais, o hábito de fumar um cigarro aumenta a frequência cardíaca, a pressão arterial, o índice cardíaco e a demanda de oxigênio do miocárdio e prejudica o desempenho cardíaco, provavelmente através de estimulação adrenérgica e liberação de catecolaminas. Estudos sugerem que o tabagismo também provoca disfunção endotelial e alteração da atividade das plaquetas. Para estudo dos vasos, nesta pesquisa foi utilizada o estudo do Doppler.

### **3.4 Dopplerfluxometria**

A avaliação do sistema vascular pode ser realizada por meio da dopplervelocimetria. O método diagnóstico é baseado no princípio de Doppler, em que 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; 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; BATISTUTA; CUNHA FILHO, 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.

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 para determinar o fluxo sanguíneo do feto, da gestante e da circulação uteroplacentária, inclusive na avaliação dos efeitos do tabaco (DINIZ et al., 2005a, 2005b; NAKATSUKA et al., 2002).

A dopplervelocimetria na gestação, por sua ampla aplicação clínica, tem sido um dos principais pilares na avaliação do bem estar fetal, principalmente por meio da obtenção dos índices de pulsatilidade (IP) e índices de resistência (IR) dos fluxos das artérias uterinas, umbilicais e de cerebrais médias e permitem a respectiva avaliação das condições hemodinâmicas nos territórios vasculares uteroplacentário e feto-placentário, tornando-se extremamente importante para avaliação das alterações vasculares decorrentes das mais variadas causas, dentre elas as relacionadas com o tabagismo. Essa tecnologia disponibiliza de forma não invasiva, possibilidade única de estudo da hemodinâmica fetal em resposta ao déficit de oxigenação. É considerada segura para uso na gestação o, que é confirmado após décadas de utilização deste método (PASTORE, 2003).

O Doppler pulsátil é usualmente empregado em conjunto com a USG bidimensional, em tempo real. Apresenta como grande vantagem a identificação anatômica do vaso a ser estudado, o que permite que, ao ser acionado o dispositivo Doppler possa ter informação hemodinâmica de determinada circulação.

Cada vaso de interesse apresenta uma curva de normalidade correspondente e relacionada à respectiva idade gestacional. A maioria dos vasos apresenta sonogramas com velocidades máximas, mínimas e a avaliação de todo ciclo cardíaco com estudo de velocidade média. Os índices mais utilizados são:

- a) Relação sístole/diástole (S/D)
- b) Índice de pulsatilidade (sístole-diástole/média).
- c) Índice de resistência (sístole-diástole/sístole).

- d) Artérias uterinas são utilizadas para avaliação da função placentária: resultados anormais na dopplerfluxometria das artérias uterinas ocorrem por uma inadequada invasão trofoblástica e determinam manutenção de alta resistência vascular
- e) Artérias umbilicais são utilizadas para avaliação da circulação feto-placentária. A dopplerfluxometria das artérias umbilicais reflete a resistência placentária, que pode estar aumentada por placentação inadequada, infartos e ou trombose no leito placentário. Essas alterações podem ser dimensionadas por altos valores nos seus índices (IP, IR, S/D). Descreve-se que aumentos nos índices de IP ou S/D começam a ser observados quando a área placentária apresenta 30 % de comprometimento, e fluxo ausente ou reverso quando 70% da área está comprometida.
- f) Artéria cerebral média é utilizada para avaliação da circulação fetal. Frente a hipoxemia observa-se, neste vaso, aumento do fluxo sanguíneo na diástole com consequente diminuição dos índices de pulsatilidade e, portanto, centralização da circulação fetal (RIZZO et al., 2009).

### **3.5 Artigos publicados sobre o tema**

#### ***3.5.1 Efeitos agudos do tabagismo***

Os efeitos agudos do cigarro na gravidez foram descritos por Morrow et al. (2001), em 15 gestantes normais, de terceiro trimestre. Para cada paciente foi administrado um cigarro com teor de 1.05 miligramas de nicotina e a ultrassonografia com dopplervelocimetria colorida foi realizada durante o fumo e 30 minutos após foram monitoradas a frequência cardíaca fetal, a pressão arterial sistólica e diastólica, nas artérias uterinas e umbilicais e, as velocidades do sangue nos vasos do cordão umbilical. Os autores não encontraram mudanças significativas na razão sístole e diástole das artérias uterinas, mas no feto houve aumento de frequência cardíaca e a média da razão sístole e diástole foi aumentada, permanecendo assim por 30 minutos. Estas respostas sugeriram que o tabagismo eleva de forma direta a resistência vascular da placenta do lado fetal, capaz de alterar as trocas de oxigênio, contribuindo assim para elevar a morbidade perinatal associada ao tabagismo.

Müller et al., em 2002, avaliaram 21 gestantes em uso agudo de nove cigarros por dia, com 0,5 mg de nicotina. Os autores relataram que os níveis sistólico e diastólico maternos

apresentaram-se elevados, o mesmo ocorrendo com a frequência cardíaca materna e fetal. No entanto, houve diminuição da relação sístole/diástole a nível das artérias uterinas, direita e esquerda.

Castro et al., em 1993, avaliaram 19 gestantes tabagistas medindo o índice de resistência da artéria umbilical, relação sístole/diástole, frequência cardíaca e níveis de pressão sistólica e diastólica antes de fumar e após 10 minutos, 20 minutos e 30 minutos após as pacientes fumarem 1 cigarro. Nas fumantes, identificou-se aumento da frequência cardíaca, aumento da pressão sistólica e diastólica e no Doppler uma diminuição do IR de artéria umbilical e diminuição na relação S/D. Para melhor entendimento o Quadro 2 sumariza os trabalhos relacionados ao efeito agudo do tabagismo.

Quadro 2 - Efeitos do tabagismo agudo

Ano Autor	Amostra	Método	Resultados	A Ut	A Um	ACM
2002 Muller	21 Tabagistas	US com 12h de abstinência e pós cigarro	↑ FC materno FC fetal PA diastólica e sistólica	↓ S/D	S/D sem alteração	-----
1998 Kimya	22 Tabagistas 21 Grupo controle	US antes e 10 min pós cigarro	-----	↑ IR	sem alteração	-----
1993 Castro	19 Tabagistas	US 10 min antes e 10 min e 30 min pós cigarro	-----	↓ S/D e IR	sem alteração	-----
1992 Agudelo	23 Tabagistas	US 10 min antes e 10 min pós cigarro	-----	sem alteração	↓ IR	-----
1988 Morrow	15 Tabagistas	US pós 01 cigarro	↑ FC materno FC fetal PA diastólica	S/D sem alteração	↑ S/D	-----

Fonte: Elaborado pela autora.

### 3.5.2 Efeitos crônicos do tabagismo

Em relação aos efeitos crônicos do tabagismo durante a gravidez, Albuquerque et al. (2001) avaliaram por meio da dopplervelocimetria, 74 gestantes que fumavam e 69 controles. O objetivo foi medir a velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias uterinas, umbilical e cerebral média fetal (ACM) para determinar a influência do tabagismo materno sobre a velocidade dessas artérias de fluxo sanguíneo nas artérias e determinar a relação temporal das

mudanças ocorridas nestes fluxos depois de fumar um cigarro. As gestantes foram divididas em fumantes leves (<10 cigarros/dia, n=28) e pesadas (>10 cigarros/dia, n = 45). Na artéria uterina, não houve diferença significativa entre a pressão sistólica / diastólica (relação S / D) de fumantes e não-fumantes. No entanto, no grupo de estudo, uma incisura diastólica foi mais frequentemente observada na forma de onda da artéria uterina em relação aos controles ( $p<0,05$ ), sugestivo de uma maior resistência nas artérias uterinas. Na artéria umbilical, a relação S/D foi significativamente maior nas fumantes do que nas não-fumantes. Na ACM fetal, a relação S/D foi maior nas fumantes pesadas do que em fumantes leves ( $p<0,05$ ), indicativo de maior resistência vascular cerebral. Não houve correlações significativas entre o intervalo de fumar o último cigarro e fazer as medições e as relações S/D em qualquer um dos grupos.

Pinto e Botelho, em 2000, avaliaram prospectivamente 20 gestantes tabagistas e 20 controles, analisou o Doppler das artérias uterinas, umbilical e cerebral média com 24, 28, 32 e 36 semanas de gestação. Os encontros foram de aumento do IR da artéria uterina com 36 semanas, do IP com 28 semanas, havendo diminuição de IP da ACM com 32 semanas. Os resultados foram compatíveis com hipóxia fetal ocorrendo redução periférica do fluxo para preservação da circulação central do concepto fetal.

Saraiva Filho et al., em 2006, avaliaram prospectivamente 34 gestantes a partir de 28 semanas de idade gestacional e encontrou somente IR de artéria umbilical aumentada na idade gestacional de 32 semanas.

Kho et al., em 2009, em 248 gestantes tabagistas com 20 semanas de gestação encontraram aumento do IR das artérias uterinas e umbilical observando redução no comprimento do tamanho de fêmur menor no grupo das tabagistas. Os resultados indicaram que as alterações do Doppler e as alterações nas medidas fetais podem ser detectadas precocemente.

Machado et al., em 2011, avaliaram 30 gestantes tabagistas e 30 controles correlacionando as medidas dopplerfluxométricas e os níveis de cotinina urinária e monóxido de carbono no ar exalado, seus resultados demonstraram um aumento significativo nos IR da artéria uterina e IR da artéria umbilical e diminuição do IR da artéria cerebral média. A análise dos resultados também evidenciou associação entre o aumento progressivo à exposição ao tabaco e as alterações Doppler, sugerindo que os danos do fumo na gestação possam ser dose dependentes.

O estudo de 79 gestantes, sendo 23 fumantes ativas, 33 passivas e 23 controles demonstrou significativo aumento nos índices IR, IP e S/D das artérias uterinas e umbilicais, tanto nas pacientes tabagistas ativas quanto passivas (YILDIZ et al., 2011).

Geelhoed et al., em 2011, analisaram 1232 pacientes tabagistas divididas em fumantes de mais de cinco cigarros ou menos de quatro. A avaliação do IP das artérias uterinas e umbilicais evidenciou aumento de todos os índices analisados e correlacionou com menor peso ao nascer e com alterações cardiovasculares após o nascimento, observando menores diâmetros da aorta e dos ventrículos, nos recém-nascidos, indicando que as alterações vasculares produzidas intraútero podem evoluir com sequelas no futuro.

Estudos recentes têm mostrado a associação de baixo peso ao nascer com doenças cardiovasculares no adulto (GLUCKMAN et al., 2007). Esta associação aponta a hipótese de que as doenças cardiovasculares possam estar associadas a RN de baixo peso e está embasada nos menores diâmetros de aorta e do átrio direito até dois anos de idade e hipertensão e coronariopatias na vida adulta (GEELHOED et al., 2011). Para melhor entendimento o Quadro 3 resume os trabalhos relacionados ao efeito crônico do tabagismo.

Quadro 3 - Efeitos do tabagismo crônico

Ano	Autor	Amostra	Método	Resultados	A Ut	A Um	ACM
2011	<u>Geelhoed</u>	1120 Tabagistas	US com 12, 20 e 30 semanas		↑ IP	↑ IP	↑ IP
2011	<u>Yildiz</u>	23 Tabagistas 23 Grupo controle	US 3º trimestre		sem alteração	sem alteração	↓ S/D e IP
2011	<u>Machado</u>	30 Tabagistas 34 Grupo controle	US 3º trimestre	-----	↑ IR	↑ IR	↓ IR
2009	<u>Kho</u>	248 Tabagistas 0 Grupo controle	US 20 semanas	-----	↑ IR	↑ IR	↓ IR
2006	<u>Saraiva</u>	34 Tabagistas Prospectivo 210 Grupo controle	US com 28, 32 e 36 semanas		IR sem alteração	↑ IR	-----
2004	<u>Albuquerque</u>	74 Tabagistas 69 Grupo controle	US – sem dados <10 cig: > 10 cig:		S/D sem alteração	↑ S/D	↓ S/D
2000	<u>Pinto</u>	20 Tabagistas Prospectivo	US com 24, 28, 32 e 36 semanas		↑ IR – na 36ª semana	↑ IP na 28ª semana	sem alteração
1990	<u>Newman</u>	272 Tabagistas Prospectivo	US com 18, 24, 28 e 34 semanas		S/D sem alteração	S/D sem alteração	-----

Fonte: A autora.

Assim, o tabagismo materno habitual está associado com evidência de aumento crônico da resistência das artérias uterinas, umbilical e resultados controversos na aa cerebral média fetal.

#### 4 OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a influência do tabagismo crônico no perfil hemodinâmico materno-fetal por meio do estudo Doppler das artérias uterinas, umbilical e cerebral média em relação a um grupo de gestantes não tabagistas.

Como objetivos específicos, buscou-se:

- a) analisar se o grau de adicção ao tabaco causa efeito neste perfil hemodinâmico;
- b) identificar se há um efeito principal do hábito de fumar no perfil hemodinâmico materno-fetal e
- c) identificar, se há efeitos principais do Fagerström e do Coex, mas não efeito de interação dessas medidas, na avaliação do perfil hemodinâmico materno-fetal.



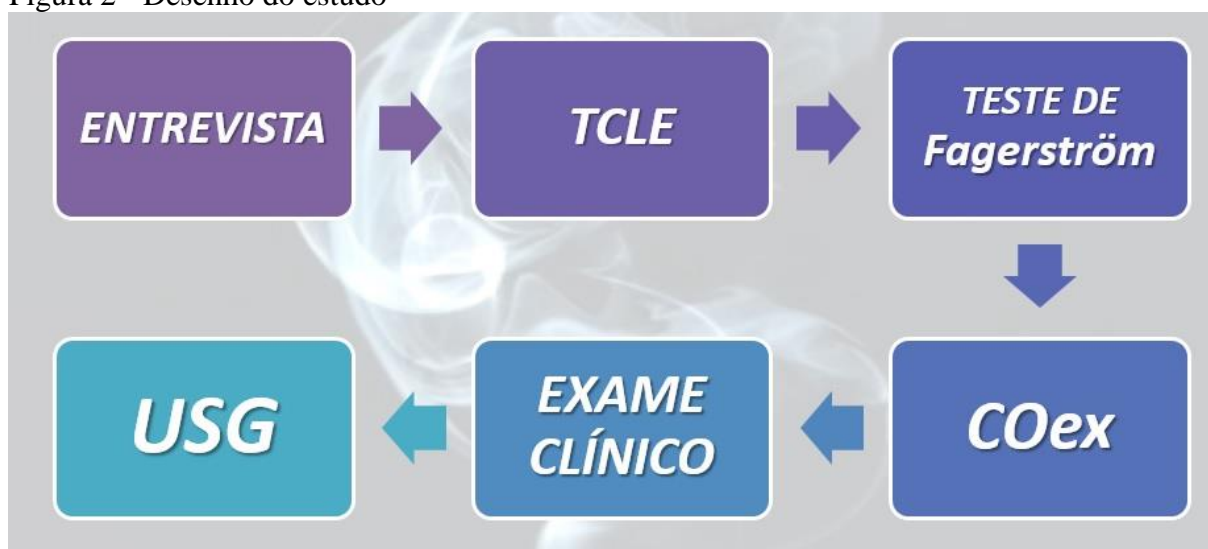
## 5 MÉTODOS

### 5.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo observacional descritivo transversal realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (UFU) que analisou seis parâmetros Doppler de 200 gestantes, sendo 98 tabagistas e 102 gestantes não tabagistas (Apêndice A).

Para desenvolvimento desta pesquisa foram realizadas as seguintes etapas: entrevista com as gestantes; coleta de autorização para realização da pesquisa, por meio do Termo de Consentimento, Livre e Esclarecido (TCLE); realização do Teste de Fagerström; medida do COex; realização do exame clínico e do ultrassom Doppler (Figura 2).

Figura 2 - Desenho do estudo



Fonte: Elaborado pela autora.

A coleta de dados transcorreu de outubro de 2011 a outubro de 2013. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFU aprovou o projeto sob o parecer 474.916 (Anexo A).

### 5.2 Seleção de pacientes

O grupo de estudo foi composto por gestantes usuárias de tabaco há mais de 2 anos e encaminhadas do ambulatório da UFU e das unidades de saúde da rede municipal para pré-natal na UFU. Todas as pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. 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 B).

### **5.3 Critérios de inclusão**

Os seguintes critérios foram respeitados para inclusão no estudo:

- a) gestação única;
- b) idade gestacional (IG) entre a 20 e 40 semanas, definida pela medida do comprimento céfalo-caudal embrionário e fetal no primeiro trimestre da gravidez;
- c) anatomia fetal normal durante os exames ultrassonográficos obstétricos realizados até a inclusão no estudo;
- d) ausência de alterações placentárias como placenta prévia, circunvalada, com suspeita de acretismo ou de qualquer tipo de tumor e
- e) ausência de alterações no cordão umbilical, como número alterado de vasos, nós, tumores ou inserção velamentosa na placenta.

Também foram considerados como critérios de inclusão nesta pesquisa:

- a) gestantes tabagistas crônicas;
- b) gravidez única;
- c) idade materna mínima de 18 anos;
- d) feto vivo e sem malformações estruturais grosseiras, definidas como alterações anatômicas graves, tais como cardiopatias graves, anencefalia, más-formações esqueléticas grosseiras, defeitos de fechamento do tubo neural e da parede abdominal, etc. e
- e) ausência de doenças crônicas sistêmicas maternas associadas que possam interferir no sistema vascular.

### **5.4 Critérios de exclusão**

Para exclusão considerou-se neste estudo, os seguintes critérios:

- a) diabetes mellitus prévio;
- b) diabetes gestacional;
- c) hipotireoidismo;

- d) hipertireoidismo;
- e) gestações gemelares e
- f) doenças crônicas maternas.

### **5.5 Critérios para suspensão da coleta de dados**

A coleta dos dados seria suspensa nos casos de:

- a) complicações que exigissem pronto atendimento;
- b) informação de dor ou desconforto pela paciente e
- c) a pedido da paciente.

### **5.6 Seleção das pacientes do grupo controle**

O grupo controle do estudo foi composto por 102 gestantes não tabagistas, pareadas por idade gestacional, idade materna e ausências de patologias pregressas (Grupo 2) atendidas no Hospital de Clínicas da UFU.

Para comparação entre as variáveis analisadas do grupo exposto e não exposto ao tabaco, as gestantes foram subdivididas em 5 grupos conforme a IG: 20 a 23 semanas + 6 dias; 24 a 27 semanas + 6 dias; 28 a 31 semanas + 6 dias; 32 a 35 semanas + 6 dias e > 36 semanas.

### **5.7 Ultrassonografia com Doppler**

Todos os exames ultrassonográficos foram realizados por dois operadores experientes que utilizaram equipamento Sonace 8000 com transdutor convexo 2–6 Mhz (Medison, South Korea). Em exame ultrassonográfico, além da avaliação da anatomia fetal, da quantidade de líquido amniótico, das características e da posição da placenta, realizou-se a biometria fetal básica (diâmetro biparietal, circunferência craniana, circunferência abdominal e comprimento do fêmur), bem como a dopplervelocimetria das artérias uterina (AUt), umbilical (AU) e cerebral média fetal (ACM) (Apêndice B).

A avaliação Doppler foi realizada com transdutor convexo eletrônico (3-5Mhz), PRF de 2 KHz, filtro de 100-HZ e amostra volume de 1,5 a 3 mm, na dependência do vaso avaliado, com ângulo inferior a 20 graus. Pelo menos cinco ondas de velocidades de fluxo uniformes foram obtidas para o cálculo dos índices de resistência e pulsatilidade

automaticamente pelo equipamento. A paciente manteve-se em posição semi-Fowler durante o exame.

As avaliações das AU e ACM foram realizadas durante completo repouso fetal (incluindo ausência de movimentos respiratórios). A dopplervelocimetria AU foi efetuada em alça livre de cordão (Figura 3). Na avaliação da ACM, a amostra do volume foi posicionada no terço proximal do vaso (Figura 4). Para a Dopplervelocimetria das AU, a janela Doppler pulsátil foi posicionada até dois centímetros acima do cruzamento deste vaso com os ilíacos internos (Figura 5). A média dos IR e IP obtida nas duas AU foram usadas para análise (GOMES et al., 2008).

As variáveis maternas e perinatais avaliadas neste estudo foram: idade materna por ocasião da inclusão no estudo e paridade. Os dois grupos avaliados foram pareados por idade gestacional. Analisou-se o peso ao nascer de 75 recém-nascidos de mães tabagistas, bem como a mediana da idade gestacional em que ocorreu o parto.

Figura 3 - Doppler de artéria umbilical



Fonte: Imagem fornecida pela orientadora.

Figura 4 - Doppler de artéria cerebral média



Fonte: Imagem fornecida pela orientadora.

Figura 5 - Doppler de artéria uterina



Fonte: Imagem fornecida pela orientadora.

## 5.8 Avaliação do grau de adicção ao cigarro

### 5.8.1 *Fagerström Test*

Cada paciente agendada para exame ultrassonográfico foi submetida ao *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND), que pode ser aceito como uma medida útil da ingestão crônica de nicotina (POMERLEAU et al., 1990). O teste mostra credibilidade em autorelatos como uma abordagem de baixo custo para a obtenção de informações precisas sobre o comportamento do tabagismo entre homens e mulheres (ASSAF et al., 2020). O FTND foi apresentado por Heatherton e Kozlowski (1992). Este instrumento consta de um questionário com seis perguntas com pontuações de 0 a 2 e de 0 a 3, com o grau de dependência à nicotina avaliado em escala crescente com os valores 0-2 considerados dependência muito baixa; 3-4

baixa; 5 moderada; 6-7 elevada; e 8-10 muito elevada (Figura 6, Anexo C). 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. O FTND foi traduzido e validado para o uso no Brasil (CARMO; PUEYO, 2002; HEATHERTON; KOZLOWSKI, 1991; INCA, 2001; HALTY et al., 2002).

Para fins didáticos as pacientes foram alocadas em dois grandes subgrupos: um que agrupou gestantes com grau de dependência muito baixa, baixa e moderada e outro com dependência elevada e muito elevada.

Figura 6 - 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

Fonte: Paes (2012).

### 5.8.2 Coleta do monóxido de carbono

Nesse momento, também foi coletada uma amostra de monóxido de carbono expirado (COex) utilizando-se um monoxímetro portátil piCO+ Smokerlyzer-Bendfont (Figura 7). O COex é o biomarcador mais utilizado para o diagnóstico do tabagismo em função de sua confiabilidade, simplicidade e baixo custo (BARRUECO et al., 2005). As pacientes foram

orientadas a inspirar profundamente, prender a respiração por 20 segundos e depois expirar lentamente através de um bocal. Os valores estimados de COex são: até 10 ppm: fumante leve; 11 a 15 ppm: fumante moderado; acima de 16: fumante pesado.

Figura 7 - Monoxímetro portátil piCO+ Smokerlyzer-Bendfont



Fonte: Center Medical (2014).

A técnica é simples. 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 (Figura 8) de contagem regressiva automática do aparelho. O alarme de áudio soará nos últimos três 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.

Figura 8 - Técnica de coleta do COex



Fonte: Imagem extraída do manual do monoxímetro portátil piCO+ Smokerlyzer-Bendfont

Os níveis de Coex, expressos em partes por milhão (ppm) e equivalentes em % de Carboxihemoglobina (COHb) serão visíveis no monitor do aparelho e comparados com a







## 5.9 Análise estatística

O tamanho mínimo da amostra foi calculado utilizando o programa de computador G\*Power (FAUL et al., 2007; FRITZ; MORRIS; RICHLER, 2012), incluindo os seguintes parâmetros: tamanho de efeito  $f = 0,20$ ; nível de significância  $\alpha = 0,05$ ; poder do teste  $\beta = 0,95$ ; seis variáveis dependentes; dez subgrupos. Os dez subgrupos considerados foram compostos por duas variáveis categóricas, ou seja, uma combinação entre condições experimentais (grupos controle e experimental) e faixas etárias gestacionais, conforme descrito acima. O cálculo mostrou que a amostra mínima para este estudo seria de 100 participantes, o qual dividimos pelos dez subgrupos para identificar o tamanho amostral mínimo de cada faixa etária gestacional em cada condição experimental. Este procedimento foi adotado para evitar que a idade gestacional fosse tratada como uma variável de confusão.

Aplicou-se um Modelo Linear Geral (GLM) Multivariado com reamostragem para gerar dois modelos diferentes. O primeiro modelo foi construído para avaliar o efeito principal das condições experimentais. O segundo modelo, considerando apenas o grupo experimental (fumantes), testou o efeito principal das categorias do Fagerström e do Coex, além do efeito de interação entre essas medidas. Em ambos os modelos, as variáveis dependentes foram IP e IR de AUt, AU e ACM. Para todas as análises adotamos o nível de significância de 5% e re-amostragem de 1.000 amostras e intervalos de confiança de 95%.

## 6 RESULTADOS

Os dois grupos de gestantes foram pareados quanto a idade gestacional em que o estudo Doppler foi realizado ( $IG=29,4 \pm 5,61$  no grupo de estudo e  $IG=29,1 \pm 6,18$  no grupo controle, com  $p=0,059$ ). A média do peso dos recém-nascidos no grupo de tabagistas foi de  $2931 \pm 546$  gramas. Dentre as 98 gestantes tabagistas foi possível avaliar o peso de nascimento dos recém-nascidos em 75 casos e idade mediana do parto ocorreu com 39 semanas, oscilando entre 32 e 41 semanas, com a maioria dos partos em fetos a termo.

A Tabela 1 mostra o pareamento do número de gestantes, dos grupos de estudo e de controles seguintes intervalos de idades gestacionais: 20 a 23 semanas + 6 dias; 24 a 27 semanas + 6 dias; 28 a 31 semanas + 6 dias; 32 a 35 semanas + 6 dias e > 36 semanas.

Tabela 1 - Distribuição de gestantes por intervalos de faixa etária gestacional por condições experimentais

		Faixa etária gestacional (semanas +dias)					Total
		(20 a 23 +6)	(24 a 27 +6)	(28 a 31 +6)	(32 a 35 +6)	(36 a 41)	
Controle	n	24	13	23	22	20	102
	%	23.5	12.7	22.5	21.6	19.6	
Tabagista	n	25	16	21	16	20	98
	%	25.5	16.3	21.4	16.3	20.4	

Fonte: Elaborado pela autora.

O Modelo Linear Geral (GLM) Multivariado demonstrou o efeito principal das condições experimentais em relação ao Índices Doppler materno-fetal ( $F = 4,21$ ;  $df = 6, 193$ ;  $p = 0,001$ ). Quando feita a comparação das médias dos índices Doppler para os dois grupos, por meio do teste univariado, o IR da artéria uterina e IP da artéria umbilical demonstraram efeito significativo ( $p < 0,001$  e  $p = 0,032$ , respectivamente), verificando-se IR da AUt e IP da AU mais elevados no grupo de tabagistas. Estes resultados retratam sinais de vasoconstrição com aumento da impedância no território avaliado. Nenhuma outra comparação entre variáveis Doppler apresentou efeito principal significativo das condições experimentais ( $p > 0,083$ ).

As médias e intervalos de confiança de 95% dos índices de resistência e índice de pulsatilidade das artérias uterinas, umbilical e cerebral média dos grupos de gestantes fumantes e não fumantes estão expressos na Tabela 2 e Figura 10.

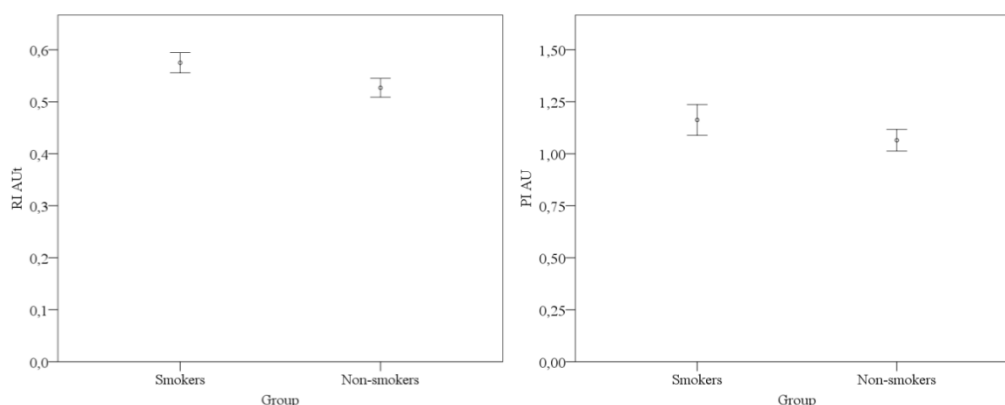
Tabela 2 - Média, intervalos de confiança a 95% e teste de efeito principal entre variáveis no perfil Hemodinâmico Materno-Fetal de mulheres grávidas fumantes e não fumantes.

	Fumantes		Não-Fumantes		p
	M	IC 95%	M	IC 95%	
IP AUt	0,90	0,06	0,84	0,06	0,215
IR AUt	0,58	0,02	0,53	0,02	0,000*
IP AU	1,16	0,06	1,06	0,06	0,032*
IR AU	0,68	0,02	0,66	0,02	0,121
IP ACM	1,95	0,08	1,85	0,08	0,083
IR ACM	0,85	0,02	0,83	0,02	0,275

Fonte: Elaborado pela autora.

PI AUt: Índice de pulsatilidade da artéria uterina; RI AUt: Índice de resistência da artéria uterina; PI AU: Índice de pulsatilidade da artéria umbilical; RI AU: Índice de resistência da artéria uterina; PI ACM: Índice de pulsatilidade da artéria cerebral média; RI ACM: Índice de resistência da artéria cerebral média; M: média; IC 95%: Intervalos de confiança de 95%; p: nível de significância.

Figura 10 - Média e intervalos de confiança de 95% para medidas RI AUt e PI AU de grupos de gestantes fumantes e não-fumantes



Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação ao grau de adicção, a média de monóxido de carbono expirado foi de 13 ppm (DP =  $\pm 8,12$ ), sendo que 72,5% das pacientes foram classificadas no grupo de fumantes leves, e 27,5% no grupo de fumantes frequentes, viciadas e muito viciadas (> 15 ppm).

O FTDN teve uma pontuação média de 4,9 (DP =  $\pm 2,13$ ), sendo que 57,5% das pacientes foram classificadas como baixo ou muito baixo a médio grau de dependência (pontos < 5) e 42,5% das pacientes foram consideradas como sendo do grupo de elevada e alta dependência a nicotina (pontos > 5). Observa-se diferença entre as porcentagens de pacientes nos grupos de dependência a nicotina quando comparamos o Teste de Fagerström e Monóxido de carbono expirado no grupo de gestantes tabagistas. A média e desvio-padrão do número de cigarros consumidos por dia foi de  $14,5 \pm 8$  unidades.

Na Tabela 3 foi analisado o efeito do teste Fagerström e do monóxido de carbono no grupo das tabagistas, resultado significativo para cada fator quando analisado separadamente, embora os efeitos não tenham demonstrado interação entre eles.

Tabela 3 - Estatística teste para o modelo linear geral multivariado apresentando o efeito principal das variáveis independentes e de interação

	Modelo Multivariado		
	F	gl	p
Fagerström	2,34	6, 87	0,038
COex	2,17	12, 176	0,015
Interação	1,51	12, 176	0,124

Fonte: Elaborado pela autora.

Dentro dos subgrupos analisados quando foi comparada à dependência nicotina pelo teste de Fagerström grupo de baixa a moderada dependência com o grupo de alta a muito alta dependência, o tabagismo demonstrou efeito positivo nas variáveis de IP e ( $p = 0,045$ ) e IR ( $p = 0,007$ ) de ACM com diminuição significativa dos índices no grupo das tabagistas, demonstrando sinais de vasodilatação no território da ACM (Tabela 4, Figura 11).

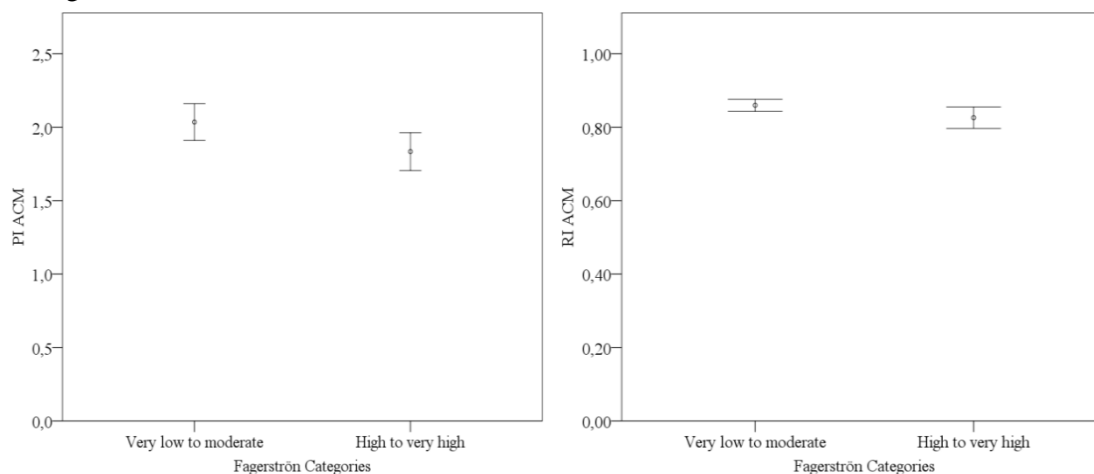
Tabela 4 - Média, intervalos de confiança a 95% e teste de efeito principal do Fagerström entre variáveis no perfil Hemodinâmico Materno-Fetal de mulheres grávidas fumantes e não fumantes

	Muito Baixo a Moderado		Alto a Muito Alto		P
	M	95% CI	M	95% CI	
IP AUt	0,94	0,09	0,86	0,09	0,241
IR AUt	0,59	0,03	0,57	0,03	0,209
IP AU	1,26	0,11	1,14	0,11	0,143
IR AU	0,69	0,03	0,69	0,03	0,773
IP ACM	2,04	0,14	1,84	0,14	0,045*
IR ACM	0,87	0,02	0,83	0,02	0,007*

Fonte: Elaboradora pela autora.

PI AUt: Índice de pulsatilidade da artéria uterina; RI AUt: Índice de resistência da artéria uterina; PI AU: Índice de pulsatilidade da artéria umbilical; RI AU: Índice de resistência da artéria uterina; PI ACM: Índice de pulsatilidade da artéria cerebral média; RI ACM: Índice de resistência da artéria cerebral média; M: média; IC 95%: Intervalos de confiança de 95%; p: nível de significância.

Figura 11 - Média e intervalos de confiança de 95% para medidas IP ACM e RI ACM das categorias do Fagerström



Fonte: Elaborado pela autora.

Na Tabela 5 e na Figura 12, quando comparado o grupo de fumantes leves com o grupo de fumantes moderados, o fator monóxido de carbono apresentou diferença significativa de IP de AUt ( $p = 0,035$ ), mostrando vasoconstrição na artéria uterina. Quando comparados os grupos de fumantes leves com o grupo de fumantes pesado, observa-se aumento significativo de IR na ACM ( $p = 0,024$ ), mostrando vasoconstrição no território cerebral o que difere do resultado anterior.

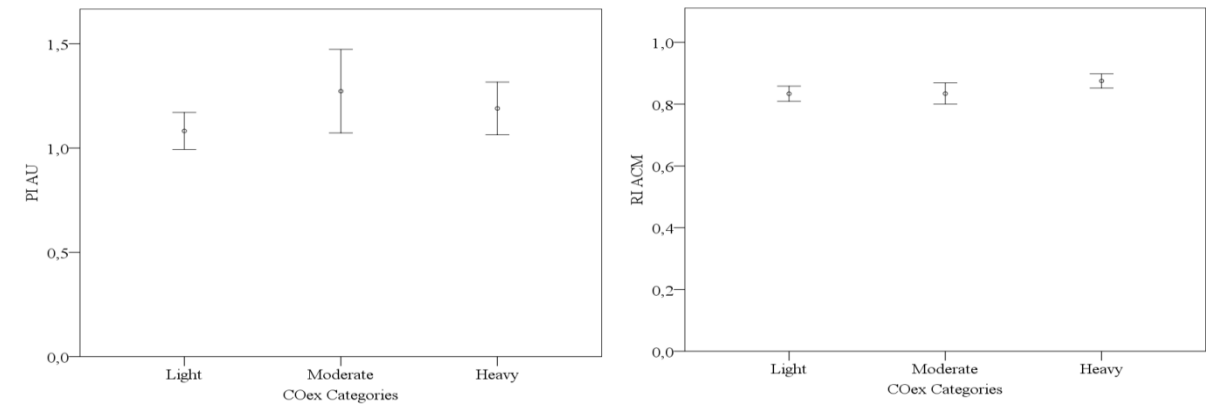
Tabela 5 - Média, intervalos de confiança a 95% e teste de efeito principal do COex entre variáveis no perfil Hemodinâmico Materno-Fetal de mulheres grávidas fumantes e não fumantes

	Leve		Moderado		Pesado		P		
	M	IC 95%	M	IC 95%	M	IC 95%	Leve vs. Moderado	Leve vs. Pesado	Moderado vs. Pesado
PI AUt	0,88	0,10	0,83	0,12	1,00	0,11	0,999	0,347	0,137
RI AUt	0,56	0,03	0,57	0,04	0,61	0,04	0,999	0,113	0,458
PI AU	1,08	0,12	1,33	0,15	1,19	0,14	0,035*	0,744	0,504
RI AU	0,66	0,04	0,70	0,04	0,71	0,04	0,577	0,199	0,999
PI ACM	1,89	0,15	1,85	0,18	2,06	0,17	0,999	0,406	0,291
RI ACM	0,82	0,03	0,85	0,03	0,88	0,03	0,761	0,024*	0,504

Fonte: Elaborado pela autora.

PI AUt: Índice de pulsatilidade da artéria uterina; RI AUt: Índice de resistência da artéria uterina; PI AU: Índice de pulsatilidade da artéria umbilical; RI AU: Índice de resistência da artéria uterina; PI ACM: Índice de pulsatilidade da artéria cerebral média; RI ACM: Índice de resistência da artéria cerebral média; M: média; IC 95%: Intervalos de confiança de 95%; p: nível de significância.

Figura 12 - Média e intervalos de confiança de 95% para medidas IP AU e RI AU das categorias do COex



Fonte: Elaborado pela autora.

## 7 DISCUSSÃO

Na literatura diversos estudos descrevem alterações da circulação materno-fetal associadas ao consumo crônico do tabaco (ALBUQUERQUE et al., 2004; CASTRO et al., 1993; GEELHOED et al., 2011; JAUNIAUX; SURI; MUTTUKRISHNA, 2013; KHO et al., 2009; PINTO; BOTELHO, 2000; RIZZO et al., 2009; SARAIVA FILHO et al., 2006; YILDIZ et al., 2011), mas a maioria destes artigos não tem padronizado a quantidade de cigarros usados pelas pacientes, qual era o grau de dependência à nicotina e a relação da dependência por classe de idade gestacional com índices de pulsatilidade e de resistência entre 20 e 40 semanas.

Os índices mais comumente utilizados nos estudos Doppler são o IR, o IP e a relação A/B, os quais têm sido amplamente aceitos como parâmetros relevantes na análise do fluxo sanguíneo em obstetrícia (JAUNIAUX; SURI; MUTTUKRISHNA, 2013). Embora apresentem alto coeficiente de correlação (RIZZO et al., 2009), alguns pesquisadores recomendam apenas o uso do IP, pois este pode quantificar melhor os sinais em casos de velocidade diastólica final ausente e nos casos de fluxo diastólico reverso. Entretanto, esses padrões não são habituais durante a gestação, e os cálculos dos IR e da relação A/B são mais fáceis de serem executados que o IP. No nosso estudo, utilizamos os dois índices Doppler para análise da hemodinâmica materno-fetal (IP e IR). O atual estudo tem como ponto positivo o pareamento das pacientes por idade gestacional, tendo em vista que todos os índices Doppler das artérias estudadas demonstram modulações e modificações ao longo da gestação. Não encontramos na literatura estudos que analisaram os índices de resistência e pulsatilidade do leito materno-placentário-fetal analisado no estudo ao mesmo tempo, o que faz com que o atual traga maiores informações sobre o comportamento dessas artérias frente ao consumo do cigarro.

Os principais achados do estudo foram sinais de aumento de impedância em todo complexo materno-placentário. Os valores de IR e IP refletem a resistência ao fluxo distal da artéria em investigação (THOMPSON; TRUDINGER; COOK, 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).

O aumento da impedância dos vasos uterinos e placentários pode refletir um trofoblasto anormal e com remodelação vascular, juntamente com má adaptação placentária e um desequilíbrio entre fatores vasculares pró-antigênicos e anti-angiogênicos, com predomínio do segundo semelhantes aos encontrados na pré-eclâmpsia (WARRINGTON et

al., 2013). Isso porque embora a exposição ao cigarro pareça induzir alterações no fluxo vascular de fumantes grávidas que levam a uma reatividade arterial anormal que pode opor-se aos eventos de vasodilatação tipicamente observados na pré-eclâmpsia (PAES; DINIZ, 2014), as alterações placentárias provocadas pelo cigarro são muito semelhantes às observadas em anormalidades de placentas de mulheres com pré-eclâmpsia (SALAFIA; SHIVERICK, 1999), como por exemplo, o espessamento da membrana basal trofoblástica, edema e irregularidade das células endoteliais, com hipovascularização e edema das vilosidades e arteríolas fetais (ASMUSSEN; KJELDSSEN, 1975; VAN DER VELDE, 1983).

Encontramos resultados semelhantes aos da literatura no que se refere ao aumento do IR da artéria uterina em gestantes tabagistas, sem estratificação por grupos de idades gestacionais (KHO et al., 2009; MACHADO et al., 2011; PINTO; BOTELHO, 2000). Machado et al., em 2011, ao avaliar gestantes tabagistas encontraram dados semelhantes aos nossos com aumento do IR da artéria uterina em 30 gestantes no terceiro trimestre; Kho et al., em 2009, analisaram 248 gestantes tabagistas e teve aumento a partir de 20 semanas e Pinto a partir de 36 semanas. Saraiva Filho et al., em 2006, analisaram 34 gestantes e não teve alteração no IR das artérias uterinas Albuquerque et al. (2004) e Yildiz et al. (2011) estudaram gestantes de terceiro trimestre, e não observaram alterações de IR das artérias uterinas. Castro et al. (1993) observaram diminuição de IR nas artérias uterina, sendo que seu estudo foi realizado com tabagismo agudo (paciente fumava para fazer o exame de USG), o que levaria a vasodilatação temporária dos vasos já descrita por outros autores (PAES; DINIZ, 2014), sendo este é o único estudo que avaliou as artérias materno-fetais na fase aguda do consumo do cigarro.

No presente estudo observou-se que o e IP da artéria umbilical apresentou aumento significativo, corroborando os encontros de Geelhoed et al. (2011) e Pinto e Botelho (2000). À semelhança do obtido neste trabalho, os autores também demonstraram aumento dos índices de IP das artérias uterinas em gestantes de 30 semanas e de 20 semanas o que coincide com nossos dados (GEELHOED, 2011; PINTO; BOTELHO, 2000).

Quando analisamos os índices de resistência Doppler da artéria umbilical no grupo de gestantes tabagistas, a literatura é controversa. Alguns autores identificaram aumento do IR da artéria umbilical (KHO et al., 2009; MACHADO et al., 2011; SARAIVA FILHO et al. (2006). Entretanto, na análise por idade gestacional, Saraiva Filho et al. (2006) detectaram aumento do IR da umbilical somente no grupo de 32 semanas, dados coincidentes com os nossos. Kho et al. (2009) também demonstraram aumento do IR da umbilical com 20



semanas, o que discorda dos nossos achados, enquanto os de Machado et al. (2011) demonstraram aumento do IR em gestantes no terceiro trimestre.

Portanto, fica claro que não há concordância total entre os dados descritos na literatura, o que demonstra a necessidade de maior aprofundamento sobre o tema.

A análise de ACM apresentou uma redução nos índices de IP e IR relacionado com o grau de dependência a nicotina, o grupo alta e muito alta dependência apresentou IR e IP significativamente reduzidos demonstrando que a quantidade de cigarros usados interfere sobre a hemodinâmica cerebral fetal.

Quando analisamos a ACM, a literatura mostra um IR reduzido no trabalho de Kho et al. (2009), o que concorda com os dos dados encontrados neste trabalho e principalmente com os relatos de Machado et al. (2011) que também correlacionaram as alterações do Doppler com o aumento da cotinina urinária, com piora nos índices de Doppler, ou seja, quanto maior a dependência ao tabaco maior as alterações apresentadas a nível de ACM.

Quando comparamos o efeito do monóxido de carbono, o resultado foi significativo somente no subgrupo leve x moderado, que apresentou IP de artéria umbilical aumentado, indicando uma vasoconstrição no sitio vascular fetal não dependente da quantidade do monóxido expirado, não coincidente com os dados anteriores e que pode ter acontecido erro tipo 2, por diferenças no grupo amostral, ou alterações ligadas ao tempo de uso do cigarro, pois a medida de COex está vinculada ao tempo de uso do cigarro, fator este que pode alterar seu resultado pois o uso agudo do cigarro causa uma vasodilatação aguda evidenciada no trabalho de Castro et al., em 1993.

Hipotetizamos que o feto pode apresentar uma adaptação ao aumento da impedância do sistema materno-placentária que causam uma redução na velocidade de fluxo do sangue enviado ao feto.

O tabagismo é responsável por alterações do ritmo de crescimento fetal, causando maior incidência de retardo no crescimento intrauterino (RCIU). Estas alterações são decorrentes de modificações da massa placentária e sua rede vascular. Além disso, há alterações metabólicas que podem interferir no desenvolvimento fetal. A análise Doppler das artérias materno-fetais pode quantificar o padrão de perfusão do território avaliado. A ultrassonografia com Doppler tem como limitação não permitir a avaliação direta de lesão endotelial, ou da resistência vascular que poderiam induzir a eventos clínicos causados pelo tabagismo. No entanto, como o modo Doppler pode ser usado para medir quantitativamente velocidade do fluxo sanguíneo, podemos supor que o aumento dos índices de impedância representa alterações funcionais na perfusão vascular e vasoespasma.

Estudos histomorfológicos e histomorfométricos da placenta de mães tabagistas têm mostrado menor tecido parenquimal principalmente com redução do espaço intervilloso e vilos periféricos com diminuição do volume e área de troca capilar (JAUNIAUX; SURI; MUTTUKRISHNA, 2013). Estas mudanças na anatomia placentária foram consideradas responsáveis pela redução do crescimento fetal em gestação de mães tabagistas (ASMUSSEN; KJELDSSEN, 1975; JAUNIAUX; SURI; MUTTUKRISHNA, 2013). Rizzo et al. (2009) avaliaram 80 gestantes tabagistas através do estudo Doppler placentário sendo que não teve diferença estatística no volume, mas teve redução do índice de fluxo placentário e índice de vascularização entre os grupos tabagistas e não tabagistas. Estes dois dados nos mostram que há uma disparidade entre os dois testes efetuados e que não há concordância entre o COex e Fageström provavelmente por ser o monóxido de carbono dependente do tempo que a paciente fumou antes de realizar o teste, porém esses resultados concordam com a literatura, em que as correlações entre esses dois métodos variam entre fracas a moderadas (MENESES-GAYA et al., 2009).

Além disso, a ultrassonografia com Doppler é um método que estima a velocidade do fluxo no vaso avaliado, não permitindo a avaliação direta de lesão endotelial, ou a avaliação direta do fluxo arterial que poderiam induzir a eventos clínicos causados pelo tabagismo. No entanto, como o modo Doppler pode ser usado para medir quantitativamente velocidade do fluxo sanguíneo, podemos supor que os aumentos dos índices de impedância representam alterações funcionais na perfusão vascular indicando vasoespasmo e vasodilatação.

O estudo amplia os dados sobre o conhecimento hemodinâmico arterial no grupo de gestantes tabagistas crônicas. Já que não há consenso na literatura sobre a modulação vascular causada pelos inúmeros componentes químicos do cigarro, novos estudos deverão ser direcionados para o melhor conhecimento das alterações vasculares frente ao tabaco. O controle do consumo e educação das gestantes para a importância de não consumir o cigarro durante este período deve ser enfatizado.

## **8 CONCLUSÕES**

O tabagismo crônico interferiu negativamente na hemodinâmica vascular materno-fetal, demonstrado pelo aumento da impedância nas artérias uterinas maternas e artéria umbilical do feto. Além disso, a maior exposição ao tabaco causou efeito de vasodilatação na artéria cerebral média, demonstrando que quanto maior a dependência ao tabaco, maiores são as alterações hemodinâmicas materno-fetais.

## REFERÊNCIAS

ABURN, N. S.; SERGOTT, R. C. Orbital Colour Doppler Imaging. **Eye**, London, v. 7, p. 639-647, 1993.

ALBUQUERQUE, C. A. et al. Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. **Early Hum Dev**, Amsterdam, v. 80, n. 1, p. 31-42, Oct. 2004.

ALBUQUERQUE, L. C. Definições de regras. In: GUILHERADI, H. J. et al. (Org.). **Sobre comportamento e cognição**. Expondo a variabilidade. Santo André: ARBytes, 2001. p. 132-140.

AMBROSE, J. A.; BARUA, R. S. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 43, n. 10, p. 1731-1737.

ANDERSON, R. Effects of ascorbate on leucocytes: part II. Effects of ascorbic acid and calcium and sodium ascorbate on neutrophil phagocytosis and post-phagocytic metabolic activity. **S Afr Med J**, Cape Town, v. 56, p. 401-404, 1979.

ANDERSON, S. J. et al. Exposure to smoking in movies among British adolescents 2001-2006. **Tob Control**, London, v. 19, n. 3, p. 197-200, 2010.

ASMUSSEN, I.; KJELDSEN, K. Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observations on arteries from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. **Circ Res**, Baltimore, v. 36, p. 579-589, 1975.

ASSAF, A. R. et al. Are there gender differences in self-reported smoking practices? Correlation with thiocyanate and cotinine levels in smokers and nonsmokers from the Pawtucket Heart Health Program. **J Womens Health**, [s.l.], v. 11, n. 10, p. 899-906, Dec. 2002.

AUBARD, Y.; MAGNE, I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. **Br J Obstet Gynaecol**, London, v. 107, p. 833-838, 2000.

BARRETT, B et al. Ascorbic acid concentration in amniotic fluid in late pregnancy. **Biol Neonate**, Basel, v. 60, p. 333-335, 1991.

BARRUECO, M. et al. Veracity of Smokers' Response Regarding Abstinence at Smoking Cessation Clinics. **Arch Bronconeumol**, Madrid, v. 41, n. 3, p. 135-140, 2005.

BENOWITZ, N. L. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. **Prog Cardiovasc Dis**, Philadelphia, v. 46, n. 1, p. 91-111, July/Aug. 2003.

CARMO, A. V. et al. Fumo e gravidez: repercussões hemodinâmicas materna e fetal. **J Bras Ginecol**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 4, p. 95-100, abr. 1996.

CARMO, J. T.; PUEYO, A. A. 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**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 1/2, p. 73-80, 2002.

CASTLES, A. et al. Effects of smoking during pregnancy: Five meta-analyses. **Am J Prev Med**, New York, v. 16, p. 208-215, 1999.

CASTRO, L. C. et al. Cigarette smoking during pregnancy: acute effects on uterine flow velocity waveforms. **Obstet Gynecol**, New York, v. 81, n. 4, p. 551-555, Apr. 1993.

CENTER MEDICAL. Monoxímetro: monitor de monóxido de carbono: Bendfont: Pico Plus Smokerlyzer. Barueri, 2014. Disponível em:  
<<http://www.centermedical.com.br/monoximetro-pico-plus-monitor-de-monoxido-de-carbono/p>>. Acesso em: 22 jul. 2015.

CUTLER, A. R. et al. Prenatal cocaine and/or nicotine exposure in rats: preliminary findings on long-term cognitive outcome and genital development at birth. **Neurotoxicol Teratol**, Elmsford, v. 18, p. 635-643, 1996.

DAVIES, D. P.; ABERNETHY, M. Cigarette smoking in pregnancy: Associations with maternal weight gain and fetal growth. **Lancet**, London, v. 1, n. 7956, p. 385-387, Feb. 1976.

DINIZ, A. L. D. et al. Dopplervelocimetria das arterias oftálmica e central da retina em gestantes normais. **RBGO: Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 168-173, 2005a.

DINIZ, A. L. D. et al. Ocular hyperperfusion in preeclampsia women demonstrated by ophthalmis and entral retinal arteries Doppler. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Carnforth, v. 26, p. 462, 2005b.

DOME, P. et al. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. **Neurosci Biobehav Rev**, Oxford, v. 34, p. 295-342, 2010.

DOMINO, E. F. et al. Regional cerebral blood flow and plasma nicotine after smoking tobacco cigarettes. **Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr**, Oxford, v. 28, p. 319-327, 2004.

FAUL, F. et al. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behav Res Methods**, Austin, v. 39, p. 175-191, 2007.

FEIT, M. N. Exposure of adolescent girls to cigar images in women's magazines, 1992-1998. **Am J Public Health**, Washington, v. 91, n. 2, p. 286-268, 2001.

FRENCH, J. I.; MCGREGOR, J. A. The pathobiology of premature rupture of membranes. **Semin Perinatol**, New York, v. 20, p. 344-368, 1996.

FRITZ, C. O.; MORRIS, P. E.; RICHLER, J. J. Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. **J Exp Psychol Gen**, Washington, v. 141, n. 1, p. 2-18, 2012.

GEELHOED, J. J. et al. Maternal smoking during pregnancy, fetal arterial resistance adaptations and cardiovascular function in childhood. **BJOG**, Oxford, v. 118, n. 6, p. 755-762, May 2011.

GLUCKMAN, P. D. et al. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. **Lancet**, London, v. 369, p. 1081-1082, 2007.

GOMES, O. et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. **Ultrasound Obstet Gynecol**, Carnforth, v. 32, p. 128-132, 2008.

GORMAN, D. et al. The clinical toxicology of carbon monoxide. **Toxicology**, Limerick, v. 187, p. 25-38, 2003.

HADLEY, C. B.; MAIN, D. M.; GABBE, S. G. Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. **Am J Perinatol**, New York, v. 7, p. 374-379, 1990.

HALTY, L. S. et al. Análise da utilização do questionário de tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. **J Pneumol**, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 180-186, jul./ago. 2002.

HARTSFIELD, C. L. Cross Talk Between Carbon Monoxide and Nitric Oxide. **Antioxid Redox Signal**, Larchmont, v. 4, n. 2, p. 301-307, 2002.

HEATHERTON, T. F.; KOZLOWSKI, L. T. Nicotine addiction and its assessment. **Ear Nose Throat J**, [s.l.], v. 69, p. 763-767, 1992.

HENZ, S.; MAEDER, M. Prospective study of accidental carbon monoxide poisoning in 38 Swiss soldiers. **Swiss Med Wkly**, Basel, v. 135, p. 398-406, 2005.

HUKKANEN, J.; JACOB III, P.; BENOWITZ, N. L. Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. **Pharmacol Rev**, Bethesda, v. 57, p. 79-115, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Abordagem e tratamento do fumante**. Rio de Janeiro, 2001.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (Brasil). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Vigescola**: vigilância de tabagismo em escolares: dados e fatos de 17 cidades brasileiras. Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/vigescola/docs/vigescolafim1.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2015

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil); ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Pesquisa especial de tabagismo**: PETab: relatório Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

JAUNIAUX, E.; SURI, S.; MUTTUKRISHNA, S. Evaluation of the impact of maternal smoking on ultrasound and endocrinological markers of first trimester placentation. **Early Hum Dev**, Amsterdam, v. 89, n. 9, p. 777-780, Sept. 2013.

KEELAN, J. A.; COLEMAN, M.; MITCHELL, M. D. The molecular mechanisms of term and preterm labor: recent progress and clinical implications. **Clin Obstet Gynecol**, Hagerstown, v. 40, p. 460-478, 1997.

KHARITONOV, S. A. et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. **Am J Respir Crit Care Med**, New York, v. 152, p. 609-612, 1995.

KHO, E. M. et al. Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers. **BJOG**, Oxford, v. 116, n. 10, p. 1300-1306, Sept. 2009.

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

LARSEN, L. G.; CLAUSEN, H. V.; JONSSON, L. Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, New York, v. 186, p. 531-537, 2002.

LO, J. O. et al. Vitamin C supplementation ameliorates the adverse effects of nicotine on placental hemodynamics and histology in nonhuman primates. **Am J Obstet Gynecol**, New York, v. 212, n. 3, p. 370.e1-8, Mar. 2015.

LONGO, L. D. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. **Am J Obstet Gynecol**, New York, v. 129, p. 69-103, 1977.

LUMLEY, J. et al. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. **Cochrane Database Syst Rev**, Cochrane, n. 3, 2009. CD001055.

MacFADYEN, L.; HASTINGS, G.; MacKINTOSH, A. M. Cross sectional study of young people's awareness of and involvement with tobacco marketing. **BMJ**, [s.l.], v. 322, n. 7285, p. 513-517, 2001.

MACHADO, J. de B et al. Quantitative effects of tobacco smoking exposure on the maternal-fetal circulation. **BMC Pregnancy Childbirth**, London, v. 31, n. 11, p. 24, Mar. 2011.

MACKAY, J.; AMOS, A. Women and tobacco. **Respirology**, Carlton, v. 8, n. 2, p. 123-130, 2003.

MALCON, M. C. et al. Prevalence of and risk factors for cigarette smoking among adolescents in South America: a systematic literature review. **Rev Panam Salud Publica**, Washington, v. 13, n. 4, p. 222-228, 2003. [Article in Portuguese].

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Med**, San Francisco, v. 3, n. 11, p. e442, 2006.

MENESES-GAYA, I. C. et al. As propriedades psicométricas do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina. **J Pneumol**, Brasília, DF, v. 35, n. 1, p. 73-82, 2009.

MEYER, M. B.; TONASCIA, J. A. Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. **Am J Obstet Gynecol**, New York, v. 128, p. 494-502, 1977.

MORROW, D. A. et al. A Simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: na In TIME II substudy. **Lancet**, London, v. 358, p. 1571-1575, 2001.

MÜLLER, J. S. et al. Acute effects of maternal smoking on fetal-placental-maternal system hemodynamics. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 78, n. 2, p. 148-155, Feb. 2002. [Article in English, Portuguese].

MURTA, C. G. V.; BATISTUTA, P. N.; CUNHA FILHO, J. S. Dopplerfluxometria no estudo da circulação fetal: revisão do aspecto segurança. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 35, n. 6, p. 365-370, Nov. 2002.

NAEYE, R. L.; PETERS, E. C. Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. **Obstet Gynecol**, [s.l.], v. 64, n. 5, p. 601-607, Nov. 1984.

NAKATSUKA, M. et al. Effect of nitric oxide donor on the ophthalmic artery flow velocity waveform in preeclampsia women. **J Ultrasound Med**, Hong Kong, v. 21, n. 3, p. 309-313, 2002.

NEWNHAM, J. P. et al. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. **Early Hum Dev**, Amsterdam, v. 24, n. 1, p. 23-36, 1990.

NG, S. P. et al. Effects of prenatal exposure to cigarette smoke on offspring tumor susceptibility and associated immune mechanisms. **Toxicol Sci**, Orlando, v. 89, n. 1, p. 135-144, Jan. 2006. Epub 2005 Oct 5.

OBWEGESER, R. et al. Maternal cigarette smoking increases F2-isoprostanes and reduces prostacyclin and nitric oxide in umbilical vessels. **Prostaglandins Other Lipid Mediat**, New York, v. 57, n. 4, p. 269-279, June 1999.

OH, D. L. et al. Determinants of smoking initiation among women in five European countries: a cross-sectional survey. **BMC Public Health**, London, v. 10, p. 74, 2010.

OHNO, Y. et al. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. **Obstet Gynecol**, [s.l.], v. 94, n. 3, p. 361-363, Sept. 1999.

PAES, M. M. B. M. **Resposta vascular ao Doppler da artéria oftálmica de gestantes tabagistas**. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2012.

PAES, M. M. B. M.; DINIZ, A. L. Chronic perfusion changes and reduction in preeclampsia incidence in pregnant smokers: an ophthalmic artery Doppler study. **J Matern Fetal Neonatal Med**, Boca Raton, v. 11, p. 1-6, Nov. 2014.

PALHANO, R. **Alcoolismo, tabagismo e abuso de drogas, implicações clínicas e psicossociais**. São Luís: [s.n.], 2002.

PASTORE, A. **Ultra-sonografia em ginecologia e obstetrícia**. Edited by G. G. Cerri. Rio de Janeiro: Revinter, 2003.



PETERS, D. A.; TANG, S. et al. Sex-dependent biological changes following prenatal nicotine exposure in the rat. **Pharmacol Biochem Behav**, Phoenix, v. 17, p. 1077-1082, 1982.

PHILLIPS, C. L.; TAJIMA, S.; PINNELL, S. R. Ascorbic acid and transforming growth factor-B-1 increase collagen biosynthesis via different mechanisms: coordinate regulation of pro-alpha-1(I) and pro-alpha-1(III) collagens. **Arch Biochem Biophys**, New York, v. 295, p. 397-403, 1982.

PINETTE, M. G. et al. Maternal smoking and accelerated placental maturation. **Obstet Gynecol**, [s.l.], v. 73, n. 3, pt. 1, p. 379-382, Mar. 1989.

PINTO, G. R.; BOTELHO, C. Influência do tabagismo no sistema vascular materno-fetal: estudo com Dopplervelocimetria. **RBGO: Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 641-646, Dec. 2000.

POMERLEAU, C. S. et al. Relationship between nicotine tolerance questionnaire scores and plasma cotinine. **Addict Behav**, Oxford, v. 15, n. 1, p. 73-80, 1990.

PORTAL BRASIL. Cigarro mata mais de 5 milhões de pessoas, segundo OMS. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/08/cigarro-mata-mais-de-5-milhoes-de-pessoas-segundo-oms>>. Acesso em: 30 maio 2015.

POWELL, J. T. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. **Vasc Med**, [s.l.], v. 3, p. 21-28, 1998.

PRYOR, W. A.; STONE, K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. **Ann NY Acad Sci**, New York, v. 686, p. 12-28, 1993.

RIZZO, G. et al. Effects of maternal cigarette smoking on placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler ultrasonography at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. **Am J Obstet Gynecol**, New York, v. 200, n. 4, p. 415.e1-5, Apr. 2009.

ROBBINS, R. A. et al. Smoking Cessation Is Associated With an Increase in Exhaled Nitric Oxide. **Chest**, Chicago, v. 112, p. 313-318, 1997.

SALAFIA, C.; SHIVERICK, K. Cigarette Smoking and Pregnancy II: Vascular Effects. **Placenta**, London, v. 20, p. 273-279, 1999.

SAMET, J. M.; YOON, S. Y. (Ed.). **Women and the Tobacco Epidemic**: Challenges for the 21st Century. Geneva: World Health Organization, 2001.

SARAIVA FILHO, S. J. et al. Repercussões do tabagismo na ultra-sonografia da placenta e a dopplervelocimetriaútero-placentária. **RBGO: Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 6, p. 340-344, June 2006.

SARGENT, J. D.; HANEWINKEL, R. Comparing the effects of entertainment media and tobacco marketing on youth smoking in Germany. **Addiction**, Oxfordshire, v. 104, n. 5, p. 815-823, 2009.

SASTRY, B. V. Placental toxicology: tobacco smoke, abused drugs, multiple chemical interactions, and placental function. **Reprod Fertil Dev**, East Melbourne, v. 3, p. 355-372, 1991.

SCHELLENBERG, J. C. et al. Secretory component of immunoglobulin A in maternal serum and the prediction of preterm delivery. **Am J Obstet Gynecol**, New York, v. 178, p. 535-539, 1998.

SCHLUMPF, M. et al. A new device for monitoring early motor development: prenatal nicotine-induced changes. **Pharmacol Biochem Behav**, Phoenix, v. 30, p. 199-203, 1988.

SCHOENDORF, K. C.; KIELY, J. L. Relationship of sudden infant death syndrome to maternal smoking during and after pregnancy. **Pediatrics**, Philadelphia, v. 90, p. 905-908, 1992.

SLOTKIN, T. A. et al. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? **J Pharmacol Exp Ther**, Baltimore, v. 285, p. 931-945, 1998.

SLOTKIN, T. A. et al. Loss of neonatal hypoxia tolerance after prenatal nicotine exposure: implications for sudden infant death syndrome. **Brain Res Bull**, Phoenix, v. 38, p. 69-75, 1995.

SMOKING among women. In: THE TOBACCO atlas. New York: World Lung Foundation; American Cancer Society, 2015. Female Smoking. Disponível em: <<http://www.tobaccoatlas.org/females.html?iss=03&country=0>>. Acesso em: 10 jul. 2015.

SOLBERG, Y.; ROSNER, M.; BELKIN, M. The association between cigarette smoking and ocular diseases. **Surv Ophthalmol**, New York, v. 42, n. 6, p. 535-547, 1998.

SOLBERG, G. et al. Respiratory Gas Exchange Indices for Estimating the Anaerobic Threshold. **J Sports Sci Med**, Bursa, v. 4, p. 29-36, 2005.

SOUZA, A. S. R. et al. Sulfato de Magnésio nas Síndromes Hipertensivas da Gestação: Efeitos hemodinâmicos maternos e fetais. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 9, p. 625-631, 2006.

THOMPSON, R. S. et al. Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index, Pourcelot ratio. **Br J Obstet Gynaecol**, London, v. 95, p. 581-588, 1988.

TULZER, G. et al. [Acute effects of cigarette smoking on fetal cardiovascular and uterine Doppler parameters]. **Geburtshilfe Frauenheilkd**, Stuttgart, v. 53, n. 10, p. 689-692, 1993.

TYAS, S. L.; PEDERSON, L. L. Psychosocial factors related to adolescent smoking: a critical review of the literature. **Tob Control**, London, v. 7, n. 4, p. 409-420, 1998.

VAN DER VELDE, W. J. et al. Structural changes in the placenta of smoking mothers: a quantitative study. **Placenta**, London, v. 4, p. 231-240, 1983.

VILLÉGIER, A. S. et al. Monoamine oxidase inhibitors allow locomotor and rewarding responses to nicotine. **Neuropsychopharmacology**, [New York], v. 31, n. 8, p. 1704-1713, Aug. 2006.

WARRINGTON, J. P. et al. Recent Advances in the Understanding of the Pathophysiology of Preeclampsia. **Hypertension**, Dallas, v. 62, p. 666-673, 2013.

YILDIZ, S. et al. Impact of passive smoking on uterine, umbilical, and fetal middle cerebral artery blood flows. **Jpn J Radiol**, Tokyo, v. 29, n. 10, p. 718-724, Dec. 2011.

ZEVIN, S. et al. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. **Clin Pharmacol Ther**, Hoboken, v. 64, p. 87-95, 1998.

**APÊNDICE A – Protocolo****GRUPO DE ESTUDO - Doppler Fetal da Artéria Uterina Umbilical e Cerebral  
em Gestantes Tabagistas**

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

Telefone:

Nome:

Idade:

Registro nº:

Escolaridade:

Cor:

Profissão:

Endereço:

Antecedentes Pessoais:

Antecedentes Obstétricos:

G\_\_P\_\_A\_\_ DUM: \_\_\_\_\_

Idade gestacional (DUM):

Idade gestacional (US):

Medicações em uso:

PA:

Hábito tabágico:

Marca Cigarro:

Pontuação Fagerstrom:

Valor Co expirado:

Há quanto tempo fuma:

Há quanto tempo foi o ultimo cigarro antes da coleta do Doppler:

Usuária de Café:

Há quanto tempo:

Ultima xícara de café antes da coleta do Doppler:

Pontuação T-ACE específico para gestantes. T-ACE: Tolerance, Annoyed, Cut-down e Eye-Opener:

Usa drogas ilícitas: ( ) Sim, qual \_\_\_\_\_ quanto tempo? \_\_\_\_\_ ( ) Não

## APÊNDICE B – Ultrasonografia obstétrica

### BIOMETRIA FETAL:

DBP (diâmetro bi-parietal): \_\_\_\_\_mm.

CC (Circunferência Craniana: \_\_\_\_\_mm

CA (Circunferência Abdominal: \_\_\_\_\_mm

Fêmur: \_\_\_\_\_mm

Umero: \_\_\_\_\_mm

Peso fetal estimado: \_\_\_\_\_g

Peso esperado para a idade gestacional: \_\_\_\_\_g

Placenta: \_\_\_\_\_ Grau: \_\_\_\_\_

Cavidade Amniótica: \_\_\_\_\_

ILA: \_\_\_\_\_mm (Valor Esperado: \_\_\_\_\_mm)

### DOPPLERVELOCIMETRIA DAS ARTÉRIAS

AA Umbilical: \_\_\_\_\_ IP: \_\_\_\_\_ IR: \_\_\_\_\_

AA Cerebral: \_\_\_\_\_ IP: \_\_\_\_\_ IR: \_\_\_\_\_

AA Uterina: \_\_\_\_\_ IP: \_\_\_\_\_ IR: \_\_\_\_\_

### RELAÇÃO: AA Uterina (AU)/AA Cerebral Média(ACM)

-Artéria uterina direita:

- Artéria uterina esquerda

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

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

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

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

Incisura aórtica: Sim ( ) Não ( )

Incisura aórtica: Sim ( ) Não ( )

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética da UFU



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO CEREBRAL POR MEIO DO ESTUDO DOPPLERVELOCIMÉTRICO DAS ARTÉRIAS OPTÁLICAS E CEREBRAIS DE TABAGISTAS

**Pesquisador:** ANGÉLICA LEMOS DEBZ DINIZ

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 22088713.3.0000.5152

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 474.916

**Data da Relatoria:** 08/11/2013

#### Apresentação do Projeto:

O pesquisador informa: O estudo será transversal prospectivo que será realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia-UFU, Minas Gerais, Brasil. Os participantes serão captados em Ambulatório de Ultrassonografia do HC-UFU, onde a autora realiza exames ambulatoriais. O grupo de estudos será composto por 100 tabagistas crônicos, baseado na prevalência do tabagismo no Brasil em pessoas acima de 18 anos é de 14.8% (VIGITEL 2012). Buscaremos colher os Índices Dopplerverlocimétricos do grupo de estudo nas duas fases de consumo do cigarro, com uma coleta realizada no tempo entre 0 a 2 horas de consumo e outra entre 2 a 24 horas. Haverá um grupo controle composto por

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### GRUPO CONTROLE

A senhora está sendo convidada a participar voluntariamente da pesquisa intitulada “Dopplervelocimetria da artéria cerebral média, umbilical e uterina em gestantes tabagistas”, sob a responsabilidade dos pesquisadores Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Angélica Lemos Debs Diniz e Dra. Ana Paula Lino Jorge Machado.

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 dopplervelocimetria é um exame ultra-sonografico 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.

Sabemos que a senhora não é fumante e desejamos comparar os dados que obtivermos de gestantes fumantes com os dados de gestantes não fumantes para avaliar se há alguma diferença entre os dois grupos.

O Termo de Consentimento Livre e esclarecido será obtido pela pesquisadora Ana Paula Lino Jorge Machado no Setor de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia e 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 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 as pesquisadoras e também com o Comitê de Ética:

***Dra. Ana Paula Lino Jorge Machado***  
Av. Pará, 1740 – Hospital de Clínicas  
de Uberlândia – Setor de Ginecologia e  
Obstetrícia  
Fones – (34) 3218-2406/3218-2186

***Dra. Maria Marta Bini Martins e Paes***  
Av. Pará, 1740 – Hospital de Clínicas  
de Uberlândia – Setor de  
Ultrassonografia  
Fones – (34) 3218-2406/3218-2186

***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: 38.408-100  
Fone – (34) 3239-4131

Uberlândia,.....de .....de 20.....

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

\_\_\_\_\_  
Assinatura da participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pesquisadora



## ANEXO C – Teste de Fagerström

### Questionário de avaliação do grau de dependência à nicotina

Responda às perguntas abaixo com sinceridade. Cada resposta possui um valor. E baseado na soma de todas as suas respostas, o teste vai exibir o seu grau de dependência à nicotina.

Pacientes que tiverem como resposta "Elevado" ou "Muito Elevado" provavelmente sentirão certo desconforto ao deixar de fumar (síndrome de abstinência).

	pontos	soma
1 - Quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro?		
após 60 minutos	0	
entre 31 e 60 minutos	1	
entre seis e 30 minutos	2	
nos primeiros cinco minutos	3	
2 - Você encontra dificuldades em evitar de fumar em locais proibidos, como por exemplo: igrejas, local de trabalho, cinemas, shoppings, etc?		
não	0	
sim	1	
3 - Qual o cigarro mais difícil de largar de fumar?		
qualquer outro	0	
o primeiro da manhã	1	
4 - Quantos cigarros você fuma por dia?		
menos de 10 cigarros	0	
entre 11 e 20 cigarros	1	
entre 21 e 30 cigarros	2	
mais de 30 cigarros	3	
5 - Você fuma mais frequentemente nas primeiras horas do dia do que durante o resto do dia?		
não	0	
sim	1	
6 - Você fuma mesmo estando doente ao ponto de ficar acamado na maior parte do dia?		
não	0	
sim	1	