

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:

PEDIATRIA

**EFEITOS AGUDOS DO FUMO SOBRE A  
DINÂMICA CARDIOCIRCULATÓRIA DA  
UNIDADE FETO-MATerno-PLACENTÁRIA**

JANINE SANTOS MÜLLER

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil

2000

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:

PEDIATRIA

**EFEITOS AGUDOS DO FUMO SOBRE A  
DINÂMICA CARDIOCIRCULATÓRIA DA  
UNIDADE FETO-MATerno-PLACENTÁRIA**

**JANINE SANTOS MÜLLER**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Zielinsky**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2000

**M958e** Müller, Janine Santos

Efeitos agudos do fumo sobre a dinâmica cardiocirculatória da unidade feto-materno-placentária / Janine Santos Müller ; orient. Paulo Zielinsky. – Porto Alegre, 2001.  
83 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina : Pediatria.

1. Sistema cardiovascular : fisiopatologia. 2. Fumo : Efeitos adversos. 3. Saúde materno-infantil. I. Zielinsky, Paulo. II. Título.

NLM: WG 142

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

*Para*  
*Paulo, Guilherme e Gustavo*

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao Professor Dr. Paulo Zielinsky, pela paciência, compreensão e atenção prestada além da árdua tarefa de orientador.

## **AGRADECIMENTOS**

A toda equipe de profissionais que atuam na Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / FUC, Porto Alegre, pelo interesse em colaborar e divulgar esta pesquisa.

Aos ecografistas da Unidade de Cardiologia Fetal que se empenharam para a realização deste trabalho, em especial ao Dr. Lucas Teixeira .

Ao Dr. Ivo Behle pelo apoio à idealização desta pesquisa.

Ao estudante de medicina Marcelo Antunes.

Às secretárias e auxiliares de enfermagem da Unidade de Cardiologia Fetal.

À Sr<sup>a</sup>. Silvia Paranhos Bonilha, pelos desenhos.

A toda equipe de trabalho da Unidade de Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / FUC, pela dedicação e presteza.

À professora Vânia Hirakata, pela análise estatística.

À professora Luciana Damiani, pela correção do português.

À Dr<sup>a</sup>. Cora Firpo, pelo auxílio na ilustração deste trabalho.

Ao meus familiares, pelo carinho, atenção e compreensão, permitindo que este trabalho fosse realizado.

## SUMÁRIO

### LISTA DE ABREVIATURAS

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### RESUMO

### SUMMARY

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1	EPIDEMIOLOGIA DO FUMO .....	1
1.2	O TABACO E O FETO .....	6
1.3	EFEITOS FISIOLÓGICOS DA NICOTINA.....	9
1.4	FUMO NA GESTAÇÃO E BAIXO PESO DO RECÉM-NASCIDO .....	10
1.5	FISIOLOGIA DA CIRCULAÇÃO FETAL E PLACENTÁRIA .....	14
1.6	AVALIAÇÃO DOS FLUXOS PLACENTÁRIO E FETAL .....	16
1.7	AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA OBSTÉTRICA .....	17
1.7.1	<b>As Circulações Específicas Avaliadas pela Ecografia Obstétrica ....</b>	<b>20</b>
1.7.1.1	<i>A Circulação Umbilical.....</i>	<i>20</i>
1.7.1.2	<i>A Circulação Cerebral Fetal.....</i>	<i>23</i>
1.7.1.3	<i>A Circulação Uterina.....</i>	<i>25</i>
1.8	A ECOCARDIOGRAFIA FETAL.....	27
1.8.1	<b>O Canal Arterial.....</b>	<b>31</b>
1.8.2	<b>A Avaliação Funcional do Coração Fetal .....</b>	<b>32</b>
1.8.2.1	<i>A Função Sistólica .....</i>	<i>32</i>
1.8.2.2	<i>A Função Diastólica .....</i>	<i>33</i>
1.9	O CONHECIMENTO ATUAL SOBRE AS REPERCUSSÕES DO FUMO MATERNO NA HEMODINÂMICA FETAL .....	34



<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>37</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	37
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	37
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>39</b>
3.1	POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	39
3.2	O CIGARRO .....	40
3.3	TÉCNICA.....	40
3.4	ASPECTOS ÉTICOS .....	43
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>67</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>78</b>
	<b>Questionário e Protocolo de Pesquisa</b>	
	<b>Tabela para a Velocidade de Fluxo Sangüíneo</b>	
	<b>Consentimento Informado</b>	

## LISTA DE ABREVIATURAS

6-OXO-PGF <sub>1</sub> α:	6-OXO-Prostaglandina F <sub>1</sub> α
8-epi- PGF <sub>2</sub> α:	8-epi-Prostaglandina F <sub>2</sub> α
ACM:	artéria cerebral média
AU:	artéria uterina
cig / dia:	número de cigarros consumidos por dia
D:	Direita
E:	esquerda
Estado 1f:	estado comportamental fetal equivalente ao sono não-REM
Estado 2f:	estado comportamental fetal equivalente ao sonoREM
FCF:	freqüência cardíaca fetal
FCM:	freqüência cardíaca materna
FS:	fluxo sangüíneo
IBGE:	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IG:	idade gestacional
IR:	índice de resistência ou relação de Pourcelot
P <sub>25</sub> :	percentil 25
P <sub>75</sub> :	percentil 75
PA:	pressão arterial
PG:	prostaglandinas
PGI <sub>2</sub> :	prostaglandina I <sub>2</sub> = Prostaciclina
PS:	pressão sangüínea

PSAP:	pico sistólico na artéria pulmonar
PSDA:	pico sistólico no <i>ductus arteriosus</i>
razão S/D:	razão sístole / diástole
REM:	<i>rapid eye movement</i>
RV:	resistência vascular
VE:	ventrículo esquerdo

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Circulação uterina.....	15
<b>Figura 2</b> – Forma da curva da onda de velocidade de fluxo.....	18
<b>Figura 3</b> – Artéria umbilical e padrão da curva de velocidade de fluxo nesta artéria.....	21
<b>Figura 4</b> – Valores normais dos índices de resistência da artéria umbilical, de acordo com a idade gestacional.....	22
<b>Figura 5</b> – Artéria cerebral média e seu padrão de curva de velocidade de fluxo normal à Dopplerfluxometria.....	24
<b>Figura 6</b> – Padrão da curva de velocidade de fluxo normal nas artérias uterinas.....	26
<b>Figura 7</b> - O corte de quatro câmaras.....	28
<b>Figura 8</b> - Saída da aorta.....	29
<b>Figura 9</b> - Saída da artéria pulmonar seu padrão de curva de velocidade de fluxo.....	30
<b>Figura 10</b> - O canal arterial.....	31
<b>Figura 11</b> - Ecocardiograma fetal unidimensional, em corte longitudinal, demonstrando ambos os ventrículos separados pelo septo interventricular.....	32
<b>Figura 12</b> – Índice de redundância do <i>septum primum</i> .....	33
<b>Figura 13</b> - Pressão sistólica materna (mmHg) antes e depois da exposição ao fumo.....	46
<b>Figura 14</b> - Pressão diastólica materna (mmHg) antes e depois da exposição ao fumo.....	46
<b>Figura 15</b> – Frequência cardíaca materna (bpm) antes e depois do fumo materno... 48	48
<b>Figura 16</b> - Frequência cardíaca fetal (bpm) antes e depois do fumo materno.....	48
<b>Figura 17</b> - Relação S/D na artéria uterina direita antes e depois da exposição da mãe ao tabaco.....	50
<b>Figura 18</b> – Relação S/D na artéria uterina esquerda antes e depois da exposição da mãe ao tabaco.....	50
<b>Figura 19</b> - Relação S/D na artéria cerebral média fetal antes e depois do fumo materno.....	52

<b>Figura 20</b> – Relação S/D na artéria umbilical antes e depois do fumo materno. ....	52
<b>Figura 21</b> - Fração de ejeção do VE fetal antes e depois do fumo materno. ....	54
<b>Figura 22</b> – Índice de redundância do <i>septum primum</i> antes e depois do fumo materno. ....	54
<b>Figura 23</b> – Velocidade do fluxo sistólico (m/s) no <i>ductus arteriosus</i> antes e depois da exposição da mãe ao fumo. ....	56
<b>Figura 24</b> – Velocidade do fluxo sistólico (m/s) na artéria pulmonar antes e depois da exposição da mãe ao fumo. ....	56

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características demográficas e obstétricas da amostra.....	44
<b>Tabela 2</b> - Pressão sistólica e diastólica maternas (mmHg) antes e depois da exposição ao fumo.....	45
<b>Tabela 3</b> - Frequência cardíaca materna e fetal (bpm) antes e depois do fumo materno .....	47
<b>Tabela 4</b> - Relação S/D nas artérias uterinas antes e depois da exposição da mãe ao tabaco .....	49
<b>Tabela 5</b> - Relação S/D na artéria cerebral média fetal e artéria umbilical antes e depois do fumo materno .....	51
<b>Tabela 6</b> - Fração de ejeção do VE fetal (%) e índice de redundância do <i>septum primum</i> antes e depois do fumo materno .....	53
<b>Tabela 7</b> - Velocidade do fluxo sistólico (m/s) no <i>ductus arteriosus</i> e na artéria pulmonar fetais, antes e depois da exposição da mãe ao cigarro .....	55

## RESUMO

O fumo é a droga mais comumente usada na gestação, e suas conseqüências podem se manifestar por associação com prematuridade, retardo de crescimento fetal e baixo peso do recém-nascido, entre outras complicações.

O tabaco possui vários metabólitos, sendo a nicotina e o monóxido de carbono os mais estudados. A nicotina atinge o feto através da placenta e concentra-se no sangue fetal, no líquido amniótico e no leite materno. O uso do tabaco pela mãe causa aumento de substâncias vasoconstritoras e diminuição de substâncias vasodilatadoras no cordão umbilical, o que pode estar relacionado com as alterações perfusionais encontradas na unidade feto-materno-placentária de gestantes tabagistas, e que podem estar associadas às alterações crônicas causadas pelo fumo.

O objetivo deste trabalho foi pesquisar as alterações hemodinâmicas agudas na circulação da unidade feto-materno-placentária imediatamente após o ato de a mãe fumar um cigarro padronizado, contendo 0,5mg de nicotina e 6mg de monóxido de carbono.

A população estudada foi constituída de gestantes normais, sem fatores de risco para doenças cardíacas fetais, porém fumantes crônicas.

A amostra constou de 21 gestantes, que foram submetidas a uma ultrasonografia obstétrica e à ecocardiografia fetal antes e depois da exposição da mãe ao fumo.

Foram verificadas a frequência cardíaca e a pressão arterial maternas, a frequência cardíaca fetal e a avaliação da resistência vascular medida pela relação S/D nos vasos uterinos e fetais. Foi avaliada a função sistólica e diastólica do coração fetal, através da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e do índice de redundância do *septum primum*, respectivamente.

Os resultados foram analisados pelo teste de Wilcoxon para dados não paramétricos. A média de idade das pacientes foi de 22,95 anos e a idade gestacional variou de 18 a 36 semanas. A média de cigarros fumados por dia era de 9,67.

Os resultados comparados antes e depois da exposição da mãe ao fumo mostraram um aumento da pressão sistólica materna ( $p=0,004$ ), da pressão diastólica materna ( $p=0,033$ ), da frequência cardíaca materna ( $p<0,001$ ) e da frequência cardíaca fetal ( $p=0,044$ ). Ocorreu diminuição da relação S/D na artéria uterina esquerda ( $p=0,039$ ) e na artéria uterina direita ( $p=0,014$ ), imediatamente após o ato de fumar.

A relação S/D na artéria cerebral média fetal não se alterou ( $p=0,078$ ). O mesmo ocorreu com o fluxo sistólico no *ductus arteriosus* ( $p=0,154$ ) e na artéria pulmonar ( $p=0,958$ ). Não houve alteração significativa na relação S/D na artéria umbilical ( $p=0,554$ ). Também não ocorreram modificações na fração de ejeção do ventrículo esquerdo ( $p=0,943$ ) e no índice de redundância do *septum primum* ( $p=0,836$ ).



A exposição da mãe ao fumo altera variáveis fisiológicas maternas e fetais, sem repercussão na função cardíaca fetal. A diminuição da resistência vascular uterina observada provavelmente esteja relacionada a um padrão dose-dependente da nicotina ou de seus componentes presentes no cigarro utilizado nesta pesquisa.

## SUMMARY

Tobacco is the most frequently used drug during pregnancy, and its consequences may be associated with prematurity, intrauterine growth retardation and low birth weight, among other complications.

Tobacco is composed by several substances being nicotine and carbon monoxide the most important. Nicotine crosses the placenta and concentrates in fetal blood, amniotic fluid, and human milk.

Maternal smoking causes an increase in vasoactive substances and a decrease in vasodilating substances in the umbilical cord, which may be related to acute and chronic perfusion changes in the fetal-maternal-placental unit.

The population of this study was made up by chronic smokers with a normal gestation, without risk factors for fetal diseases.

The sample was constituted by 21 pregnant women who were submitted to obstetric ultrasound evaluation and to fetal echocardiography, before and after smoking a cigarette with a standard concentration of nicotine of 0.5mg and 6mg of carbon monoxide.

Fetal heart rate, maternal heart rate, maternal blood pressure, uterine and fetal vessels vascular resistance index (S/D ratio) were recorded.

Systolic and diastolic function of the fetal heart were assessed respectively by left ventricular ejection fraction and redundancy index of the *septum primum*.

Results were analyzed by Wilcoxon test for non-parametric data.

Mean gestational age was 30.20 weeks (18-36 weeks). The mean amount of daily used cigarettes was 9.67. Mean maternal age was 22.95 years.

Results obtained before and after maternal smoking showed an increase in maternal systolic blood pressure ( $p=0.004$ ) and in diastolic blood pressure ( $p=0.033$ ). There was an increase in maternal heart rate ( $p<0.001$ ) and in fetal heart rate ( $p=0.044$ ). A decrease in S/D ratio in the left uterine artery ( $p=0.039$ ) and in the right uterine artery ( $p=0.014$ ) immediately after smoking was recorded.

The S/D ratio in the fetal middle cerebral artery did not change ( $p=0.078$ ), as well as in the *ductus arteriosus* ( $p=0.154$ ), and in pulmonary artery ( $p=0.958$ ).

There was no significant change in the S/D ratio of the umbilical artery ( $p=0.554$ ), in the left ventricular ejection fraction ( $p=0.943$ ) and in the redundancy index of the *septum primum* ( $p=0.836$ ).

Exposition to smoking during pregnancy affects maternal and fetal physiologic variables without changes in fetal heart function. The observed decrease in uterine vascular resistance is probably related to a dose-dependent action of nicotine and others cigarette components.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA DO FUMO

O hábito de fumar é datado de antigas civilizações, como os egípcios e povos indígenas, que utilizavam o fumo principalmente em cerimoniais e práticas religiosas.

No século vinte, a primeira grande expansão do consumo de cigarros, principalmente pelo sexo masculino, foi desencadeada com a Primeira Guerra Mundial (1914-1918) em função das mudanças sociais por ela ocasionadas, tanto no trabalho, como nas relações em sociedade. Após a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), houve uma grande expansão do consumo de cigarros pelo sexo feminino, decorrente da maior independência feminina que foi gerada com a grande transformação social após essa guerra.

Com o desenvolvimento industrial, o uso do tabaco se tornou um hábito comum, impulsionado pelos efeitos estimulante e sedativo, ou pela combinação de ambos, dependendo da dose e da capacidade individual de absorção dos componentes inalados.

Hoje o cigarro é um grande problema de saúde para a população mundial, considerado fator de risco para câncer, doenças cardíacas e doenças crônicas pulmonares. Apesar de ser um fator de risco que poderia ser evitado, o seu consumo continua crescente. A Organização Mundial da Saúde (WHO, 1995) estima que existam 1,1 bilhões de fumantes no mundo, sendo 800 milhões nos países em desenvolvimento e 300 milhões nos países desenvolvidos; nestes seriam aproximadamente 41% de homens e 21% de mulheres os fumantes regulares, enquanto que, nos países em desenvolvimento, essas taxas corresponderiam, respectivamente, a 50% e 8%.

O uso do tabaco causa em torno de 3 milhões de mortes ao ano sendo um terço delas nos países em desenvolvimento (WHO, 1998).

Se as características atuais persistirem, aproximadamente 9% da população mundial pode vir a morrer em consequência do tabaco, sendo que 50% dessa população será de meia-idade, perdendo 20 a 25 anos de vida.

Em torno da metade dos fumantes regulares que iniciaram esse hábito na adolescência e continuaram a fumar na vida adulta vão morrer em decorrência do tabaco. A maioria dos fumantes regulares que morreram em decorrência do tabaco, não eram particularmente fumantes pesados, mas a maioria iniciou esse processo na adolescência e manteve o hábito na vida adulta.

A área de terra utilizada para cultivo do fumo no mundo era de 4109 hectares em 1985, sendo 73% localizados nos países em desenvolvimento. O fumo ocupa 3 hectares em cada 1000 de terra arável, e os lucros desse cultivo por hectare são normalmente cinco vezes maiores que do milho e três a quatro vezes maiores que do

algodão ou amendoim. Questiona-se então: Como estimular culturas alternativas? Por que a indústria do tabaco é tão favorecida? O que aconteceria se os fundos destinados ao cultivo do tabaco fossem transferidos para outras culturas? A resposta está no poder das companhias de cigarro e na sua massiva influência financeira.

Nos países desenvolvidos, o cigarro é responsável por aproximadamente 16% dos casos de câncer por ano, enquanto nos países em desenvolvimento essa taxa é de 10%. No total de 676000 casos de câncer de pulmão em homens, 85% deles é atribuído ao fumo. Se não forem tomadas medidas de controle nos países em desenvolvimento, o enorme crescimento do consumo de cigarros produzirá também um aumento correspondente nos casos de câncer nos próximos 20 a 30 anos.

Se as condições atuais persistirem, a mortalidade global anual pelo tabaco que é de 3 milhões vai aumentar para 10 milhões em torno do ano 2020 a 2030, com 7 milhões dessas mortes nos países em desenvolvimento (WHO, 1995).

Com relação aos dados epidemiológicos a respeito do hábito de fumar em gestantes, um estudo americano denominado *Advanced Report of Final Natality Statistics*, de 1995, mostrou que 15,8% das mulheres que são fumantes naquele país, continuam a fumar durante a gravidez e somente 18% delas são capazes de abandonar o fumo com sucesso (LAMBERS e CLARK, 1996).

MCBRIDE et al., 1999, evidenciaram que 30% das mulheres que fumam no início da gestação conseguem abandonar este hábito no decorrer da mesma. Porém, 60% dessas gestantes voltam a fumar dentro dos primeiros seis meses após o parto. Esses autores estudaram meios de intervenção para que essas grávidas não voltassem a fumar através de três tipos de orientações: um grupo recebeu um livro de auto-

ajuda, outro grupo recebeu uma prevenção pré-parto e um terceiro grupo recebeu prevenção pré e pós-parto. Este último grupo obteve maior tempo de abstinência pós-parto, mas recaiu ao vício.

EBRAHIM et al., 2000, estudaram a tendência do hábito de fumar em mulheres em idade fértil, nos Estados Unidos, no período de 1987 a 1996. Essa análise mostrou um declínio no hábito de fumar nas gestantes. Isso ocorreu, porém, em consequência de um declínio no número de mulheres que iniciaram a fumar em idade fértil, mas não em razão de um aumento nas taxas de mulheres que abandonaram o fumo em função da gestação.

No trabalho realizado por ERIKSSON et al., 1998, relata-se que 35 a 37% das gestantes norueguesas fumam diariamente e 82% delas continuam a fumar após o parto. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995), a Noruega figura como um dos países de mais altos índices de mulheres fumantes do mundo.

A prevenção do fumo deve iniciar antes da adolescência (RICHARDSON, 1999), pois é nessa fase que as mulheres iniciam o hábito e acabam tornando-se aditas.

No Brasil, os dados de prevalência do tabagismo que temos disponíveis até o momento são referentes a uma pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 1989 (NETTO, 1998), chamada de Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição. Foram entrevistadas 63.123 pessoas de todas as idades, residentes em 363 municípios brasileiros, de todos os estados, com exceção de Roraima. Considerou-se nessa pesquisa a população rural e urbana, excluindo-se o Norte Rural. Os resultados mostraram que existiam 30,6 milhões de fumantes

maiores de cinco anos de idade (18,1 milhões de homens e 12,5 milhões de mulheres), o que corresponde a 32,6% da população dessa faixa etária. Além disso, nas faixas etárias menores, as mulheres fumam em maiores proporções que os homens, sugerindo que elas estão tornando-se aditas mais precocemente que os homens. A proporção de fumantes é maior na zona rural do que na urbana, em todas as faixas etárias. O grupo etário que mais fuma é o de 30 a 49 anos, em ambos os sexos (homens 42,4% e mulheres 43,1%), reduzindo-se após os 50 anos de idade. A média do número de cigarros fumados por dia é de 11 a 20 cigarros, entre os homens, e 5 a 10, entre as mulheres.

No Rio Grande do Sul, os dados mais recentes são de NETTO, 1998. Esse foi um estudo transversal em que foram entrevistadas 7435 pessoas com idade igual ou superior a 15 anos. A prevalência do tabagismo foi de 27,4%, sendo de 32,4% entre homens e 23,1% entre mulheres ( $p < 0,00001$ ). O maior percentual de fumantes foi observado na faixa etária entre 30 e 44 anos, tanto entre os homens, 44,8%, como entre as mulheres, 33,5%. Quanto à relação entre cor e tabagismo, a prevalência foi de 26,3% entre brancos e 34,5% entre não-brancos ( $p < 0,0001$ ).

Esta pesquisa também avaliou a prevalência do tabagismo entre escolares e gestantes na cidade de Porto Alegre. Foram estudados através de questionário 1448 escolares entre 10 e 14 anos, em sete escolas: quatro da rede pública e três da rede privada. No momento da entrevista, nas escolas públicas, 60 (7,9%) fumavam de modo regular; nas escolas privadas, 17 (2,6%).  $OR = 3,34$  e  $p = 0,0000211$ .

Foram analisadas cinco maternidades de Porto Alegre, reunindo uma amostra de 602 gestantes.



A prevalência do tabagismo entre as gestantes foi de 19,3%, com idade média de 27,4 anos e desvio padrão de 6,5 anos. Quanto à relação entre cor e tabagismo, entre as brancas havia 76 (16,7%) fumantes e entre as não brancas, 40 (27,0%) fumantes ( $p = 0,01712784$ ). Entre as analfabetas, havia 6 (33,3%) fumantes; entre as que apenas liam e escreviam, 29 (31,5%); entre aquelas com curso primário, 36 (22,1%); com primeiro grau, 26 (18,2%); com segundo grau, 10 (8,1%) e entre as com curso superior, 9 (14,2%) fumantes ( $p = 0,00318130$ ). Este trabalho identificou que as gestantes que fumavam, iniciaram esse processo em média com 15,7 anos de idade e que o número médio de tentativas para abandonar o fumo foi de 1,71. Foi identificado também que 95,7% dessas mulheres tinham conhecimento do efeito prejudicial do cigarro para a saúde do feto e da gestante e 70,7% delas tinham vontade de parar de fumar, sendo que 66,4% já tinham tentado parar de fumar e 33,6% nunca haviam tido essa iniciativa. Das grávidas fumantes, 87,1% haviam feito pré-natal. Destas, 76,2% haviam conversado com o médico sobre os malefícios do cigarro para a grávida e o feto. O fumo é a droga mais comumente usada na gestação, pois a maioria das mulheres começam a fumar na adolescência e se tornam dependentes na vida adulta, coincidindo justamente com a fase em que vão ter seus filhos, deparando-se então com a dificuldade de abandonar o cigarro.

## 1.2 O TABACO E O FETO

O tabaco possui vários metabólitos que podem afetar o feto, entre eles a nicotina e o monóxido de carbono.

O monóxido de carbono forma carboxihemoglobina, que inibe a liberação de oxigênio para os tecidos fetais (LAMBERS e CLARK, 1996).

Os efeitos da nicotina podem se manifestar durante a gestação por associação com prematuridade (SHAH e BRACKEN, 2000; CNATTINGIUS et al., 1999), retardo de crescimento fetal, aborto espontâneo (WINDHAM et al., 1999), ruptura prematura de membranas, placenta prévia e descolamento prematuro de placenta (VORHERR, 1982). Um recente estudo de meta-análise realizado por ANANTH et al., 1999, para avaliar a incidência de descolamento prematuro de placenta em relação ao hábito de fumar e a desordens hipertensivas durante a gestação, evidenciou que o hábito de fumar estava associado com um aumento de 90% no risco de a paciente desenvolver descolamento prematuro de placenta (OR = 1,9 com IC de 95% = 1,8 a 2,0). Mostrou também que esse efeito é dose-dependente. Quanto maior o número de cigarros fumados por dia, maior o risco. Como o uso do tabaco pode ser evitado, a educação da paciente e programas de abandono ao fumo, assim como início do pré-natal precocemente são importantes fatores na prevenção do descolamento prematuro de placenta.

A nicotina atinge o feto através da placenta, com concentrações fetais 15% maiores que os níveis maternos. Concentra-se no sangue fetal, no líquido amniótico e no leite materno (ONCKEN et al., 1997; COULSON et al., 1996; LAMBERS e CLARK, 1996; VINTZILEOS, et al, 1989). LUCK et al, 1985, mostraram que a relação de nicotina no soro fetal em comparação com o plasma materno foi  $1,12 \pm 0,3$  quando estudou amostras de sangue do cordão umbilical de recém-nascidos no momento do parto comparado com sangue materno no mesmo momento.

Amostras de líquido amniótico obtidas por amniocentese mostraram níveis de nicotina 54% maiores que os níveis no soro materno.

A concentração de nicotina em tecido placentário, obtido de placentas de abortos no primeiro trimestre e de partos de termo mostrou que a média da relação tecido placentário com soro materno foi de  $2,58 \pm 1,3$ .

A nicotina passa livremente para o leite materno, com uma relação leite / plasma de 2,9 (LAMBERS e CLARK, 1996; LUCK et al., 1984).

Dessa forma, o recém-nascido de uma mãe fumante está exposto à nicotina desde a vida fetal, através da placenta e, após o nascimento, pelo leite materno e pela fumaça inalada do ambiente. O fumo, não somente durante a gestação, mas também no convívio do recém-nascido com a mãe fumante ativa, está associado com maior risco de morte súbita em lactentes, com alterações do desenvolvimento neurológico e intelectual da criança e com doenças do sistema respiratório (JOHNS, et al., 1982; SLOTKIN et al., 1999; SPIERS, 1999; WEESE-MAYER, 1999).

No estudo de coorte realizado por DWYER et al., 1999, onde foram acompanhadas 9826 crianças no período entre 1988 e 1995, relatou-se que 53 morreram de síndrome da morte súbita na infância. Esse estudo mostrou que o fumo materno é um forte fator preditivo para essa síndrome, apesar de não ter sido possível separar o efeito do fumo pré-natal do pós-natal, pois a maioria das mulheres que fumam até o final da gestação, continuam a fumar após o parto.

### 1.3 EFEITOS FISIOLÓGICOS DA NICOTINA

A nicotina é o componente do tabaco mais estudado com relação às suas implicações na fisiologia da mãe, da placenta e do feto, porque é o principal alcalóide encontrado no tabaco. Ela age diretamente no sistema cardiovascular por estimulação dos receptores de acetilcolina localizados nos gânglios do sistema nervoso autônomo, medula adrenal e junções neuromusculares, liberando catecolaminas e outras substâncias vasoativas (LAMBERS e CLARK, 1996; CHATKIN et al., 2000).

Age no *locus ceruleus* em doses baixas, gerando efeito estimulante, aumentando o estado de alerta e o desempenho cognitivo. Em doses altas, age no sistema límbico, gerando efeito depressivo. Esses dois mecanismos são responsáveis pelo poder aditivo da nicotina, que é bem evidenciado pela síndrome de abstinência que se caracteriza por insônia ou sonolência, irritabilidade, frustração, ansiedade, depressão, dificuldade de concentração e aumento do apetite ou ganho de peso.

A nicotina presente na fumaça do cigarro chega à circulação arterial via membrana alvéolo-capilar e rapidamente atinge os receptores cerebrais. Ela é liberada rapidamente do plasma para o espaço intracelular porque é lipossolúvel. Tem meia-vida de uma a duas horas, sendo metabolizada primariamente no fígado e eliminada por via renal (LAMBERS e CLARK, 1996; CHATKIN et al., 2000).

Seu principal metabólito é a cotinina, que tem meia-vida longa, de 15 a 20 horas, e concentração sérica dez vezes maior. Por isso, a cotinina é um bom marcador para avaliar a exposição do indivíduo ao cigarro. Pode ser dosada no sangue, urina, mecônio ou em amostras de fios de cabelo (COULSON et al., 1996).

Um trabalho realizado por OSTREA et al., 1994, em que foi dosada a quantidade de cotinina no mecônio de recém-nascidos de mães fumantes, mostrou que existe uma relação do grau de exposição do feto à nicotina com a quantidade de cotinina encontrada no mecônio, ou seja, quanto maior o número de cigarros fumados por dia, maior a quantidade de cotinina encontrada no mecônio. Por esse motivo, a presença de cotinina no mecônio é um bom marcador para avaliar o grau de exposição do feto à nicotina. O estudo realizado por ELIOPOULOS et al., 1994, em que foi dosada a concentração de cotinina em amostras de cabelo da mãe e do seu recém-nascido, não mostrou essa correlação, mas sim que os fumantes passivos, no caso a mãe e seu recém-nascido cujo pai é fumante, têm maior concentração de cotinina do que os não expostos à fumaça do cigarro.

GIACOMINI, 1991, estudou a concentração de cortisol e de sulfato de deidroepiandrosterona no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos de mães fumantes e não-fumantes, já que essas substâncias são produzidas pela glândula supra-renal do feto e poderiam ser estimuladas pela ação vasoativa da nicotina. Encontrou como resultado níveis altos de sulfato de deidroepiandrosterona no grupo de recém-nascidos filhos de mães fumantes severas (20 ou mais cigarros por dia), quando comparado com o grupo de fumantes leves e com o grupo de não-fumantes, mostrando um provável efeito dose-dependente relacionado à nicotina.

#### 1.4 FUMO NA GESTAÇÃO E BAIXO PESO DO RECÉM-NASCIDO

O uso do tabaco na gestação está associado com baixo peso ao nascer, por efeito direto do mesmo no crescimento fetal e por associação com prematuridade (BROOKE et al., 1989). A mãe fumante tem um risco duas vezes maior de ter um

filho de baixo peso quando comparada com a não-fumante (LAMBERS e CLARK, 1996). Isso implica obviamente maior morbidade e mortalidade perinatal. No entanto, o efeito do tabaco sobre o peso do recém-nascido é reversível, quando a mãe interrompe o uso do cigarro antes do terceiro trimestre. LI et al., 1993, mostraram que as pacientes que abandonaram o fumo antes do terceiro trimestre da gestação tiveram filhos com uma média de 241g a mais quando comparados com os recém-nascidos das mães que não abandonaram o cigarro. Mostrou também que as mães que reduziram o uso do cigarro tiveram filhos com uma média de 92g a mais do que aquelas que não mudaram seu hábito de fumar. Esses dados referendam também o efeito dose-dependente do uso do tabaco.

PEACOCK et al., 1991 mostraram que não somente o número de cigarros fumados por dia influencia no peso do recém-nascido, como também o tipo de cigarro consumido. Constatou que a maioria das pacientes que fumam um maior número de cigarros por dia, usam aqueles de maior concentração de nicotina, monóxido de carbono e alcatrão. As pacientes que fumavam mais de 13 cigarros por dia, com mais de 15 mg de monóxido de carbono, tiveram filhos com aproximadamente 280g a menos (8% do peso) do que as mães que fumavam menos de 13 cigarros por dia, com menos de 15mg de monóxido de carbono. Através do método de regressão linear, mostraram que o monóxido de carbono tem uma associação maior com a redução do crescimento fetal do que a nicotina ou o alcatrão.

SADLER et al., 1999, estudaram o efeito da fumaça do cigarro ambiental (mães fumantes-passivas) no peso dos recém-nascidos e não encontraram diferença significativa entre os expostos e os não expostos.

NILSEN et al., 1984, pesquisaram a relação entre o cigarro, nível de hemoglobina e peso dos recém-nascidos em gestantes normais norueguesas e identificaram uma correlação forte entre o hábito de fumar e baixo peso dos recém-nascidos: 47% dos recém-nascidos de mães que consumiam mais de 10 cigarros por dia tinham peso no quartil inferior da curva de crescimento normal das crianças norueguesas. Os níveis de hemoglobina foram inversamente correlacionados com o quartil do peso ao nascer, tanto nas mães fumantes como nas não fumantes. Quando os pesos de nascimento, no entanto, foram agrupados de acordo com a hemoglobina materna no termo, o efeito relacionado ao tabaco no peso de nascimento apareceu somente com níveis de hemoglobina acima de 12mg/dl, sendo particularmente forte acima de 13mg/dl. Níveis de hemoglobina entre 9,0 e 11,9mg/dl parecem proteger contra o retardo de crescimento fetal em mães fumantes e não anêmicas. Estudando a relação peso/altura, constataram que as crianças com retardo de crescimento filhos de mães fumantes tendem a ser mais magras, indicando que foram privadas de nutrientes.

OBWEGESER et al., 1999, analisaram o efeito do fumo sobre a produção de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras no cordão umbilical de recém-nascidos de mães fumantes e mostraram que o uso do tabaco pela mãe durante a gestação causa aumento direto de substâncias vasoconstritoras. No trabalho identificaram aumento de F<sub>2</sub>-isoprostanos e diminuição de substâncias vasodilatadoras como a prostaciclina e o óxido nítrico. As prostaglandinas (PG) têm papel importante na regulação da circulação umbílico-placentária. A prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) é o agente vasodilatador mais potente desse grupo de substâncias. Ela é rapidamente metabolizada no seu derivado estável 6-oxo-PGF<sub>1α</sub>. O fumo causa dano

à superfície endotelial, e como o endotélio vascular é um dos locais mais importantes de produção de PGI<sub>2</sub>, isso pode explicar a redução desta substância encontrada nas artérias umbilicais de recém-nascidos de mães fumantes.

PGI<sub>2</sub> e o óxido nítrico agem sinergicamente quando liberados das células endoteliais. Recentemente foi detectado que não somente PGI<sub>2</sub>, mas também o óxido nítrico está reduzido nas artérias umbilicais de recém-nascidos de mães fumantes. O fumo provoca dano através de processo oxidativo, com liberação de radicais livres, o que pode ser comprovado pela recente descoberta do F<sub>2</sub>-isoprostane 8-epi-PGF<sub>2α</sub> que é um marcador *in vivo* da injúria oxidativa. O F<sub>2</sub>-Isoprostane é produzido independente da via da ciclo-oxigenase nos seres humanos, pela peroxidação do ácido aracdônico catalisado por radicais livres (radicais de oxigênio).

Clinicamente, podemos utilizar o ultra-som com Doppler para avaliação de fluxos e cálculo de índices de resistência para estudar as alterações agudas causadas pelo cigarro na circulação placentária e fetal, auxiliando a elucidar a fisiopatologia do retardo de crescimento fetal causado por esse fator, inclusive para futura atuação preventiva.



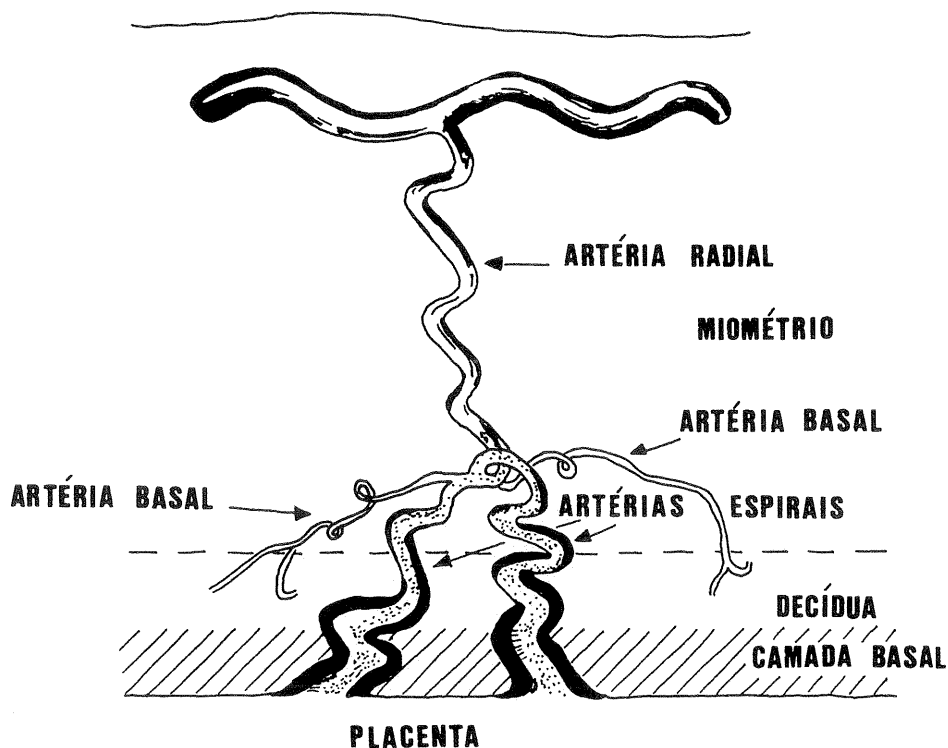
## 1.5 FISILOGIA DA CIRCULAÇÃO FETAL E PLACENTÁRIA

A circulação fetal difere da do adulto em vários itens. A frequência cardíaca, o volume sanguíneo e o débito cardíaco são maiores. A baixa tensão de oxigênio ocasiona uma velocidade de fluxo maior. A baixa resistência vascular umbilical e placentária dominam, recebendo 40% do débito dos ventrículos, mas, apesar disso, a pressão sanguínea sistêmica é mantida. O coração fetal mostra domínio do ventrículo direito, cujo débito é direcionado para o tronco e para a placenta, enquanto que o débito do ventrículo esquerdo é direcionado principalmente para a cabeça. A distribuição do débito cardíaco fetal é regulada pela resistência periférica dos vários leitos vasculares.

A gravidez causa mudanças importantes na fisiologia cardiovascular materna. Ocorre diminuição da resistência vascular sistêmica, com diminuição da pressão arterial. O volume sanguíneo e o débito cardíaco estão aumentados com conseqüente aumento da frequência cardíaca. Essas mudanças se estabelecem no primeiro trimestre da gestação, antes que o *shunt* artério-venoso de baixa resistência (leito útero-placentário) tenha um impacto significativo. Isso é atribuído aos hormônios esteróides da gestação.

A circulação uterina tem dois componentes (figura 1): o fluxo para o miométrio e para a placenta. É como se esses fatores estivessem sob controles independentes. O marcado aumento no fluxo uterino, que ocorre na gestação normal, é predominantemente resultado do maior aporte de sangue para o leito útero-placentário. Isso ocorre por diminuição do gradiente de pressão através do leito vascular e culmina com maior queda na resistência vascular, conseqüente do grande

número de novos canais vasculares que vão sendo incorporados ao leito placentário à medida que a placenta cresce.



**Figura 1 – Circulação uterina.**

Modificado de Fleischer et al., 1995.

Na gestação humana, o fluxo uterino no termo é estimado em 700ml/min, aproximadamente 10% do débito cardíaco, do qual 80% são direcionados ao leito placentário. Durante a gravidez, as artérias espirais são transformadas em artérias útero- placentárias ao nível da decídua. No decorrer da gestação, o trofoblasto se estende até as artérias espirais para encontrar o miométrio. As artérias útero- placentárias se expandem progressivamente na decídua, perdendo a característica músculo-elástica de sua parede (CHA e ZUGAIB, 1993).

O processo de placentação une a circulação materna útero-placentária com a circulação fetal umbilical. A união uniforme dessas circulações otimiza a troca de oxigênio, nutrientes e remoção de substâncias destas duas circulações. Se provocarmos uma embolização na circulação útero-placentária, ocorrerá diminuição do fluxo umbilical. A mediação do balanço perfusional entre essas duas circulações não é clara, mas prostaglandinas e angiotensina parecem estar envolvidas nesse controle.

Novas tecnologias surgiram com o advento da fertilização *in vitro* e da reprodução assistida, permitindo novos conhecimentos sobre os efeitos do tabaco na função ovariana, uterina e placentária (SHIVERICK e SALAFIA, 1999).

#### 1.6 AVALIAÇÃO DOS FLUXOS PLACENTÁRIO E FETAL

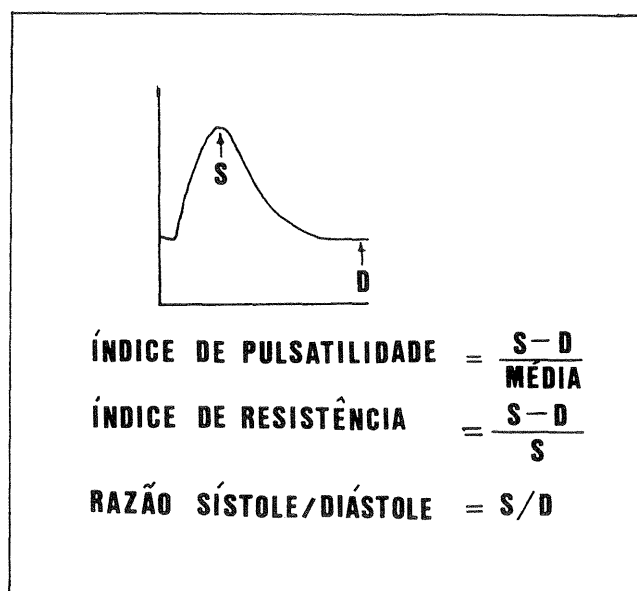
Não existe uma forma de avaliar o fluxo sanguíneo uterino e umbilical diretamente, de forma não invasiva. Podemos, no entanto, avaliar a velocidade do fluxo nesses vasos indiretamente, através da Dopplerfluxometria, que é bastante acurada. Mudanças na velocidade de fluxo não significam, porém, sempre mudanças no fluxo sanguíneo, porque este depende do raio do vaso que é difícil de ser avaliado de forma não invasiva (HESS e HESS, 1999). Estudos invasivos em fetos de ovelhas em cuja artéria umbilical foi implantado um transdutor ultra-sonográfico, mostraram diminuição do fluxo sanguíneo nesse vaso, imediatamente após administração endovenosa de nicotina, assim como aumento da pressão arterial e diminuição da frequência cardíaca fetais, num padrão dose-dependente (CLARK e IRION, 1992).

## 1.7 AVALIAÇÃO ECOGRÁFICA OBSTÉTRICA

O conceito sobre o efeito Doppler se constitui uma definição importante antes de se referir a respeito das características dos fluxos nos vasos sanguíneos fetais e placentários quando se está falando sobre o estudo ultra-sonográfico obstétrico (SABBAGHA, 1994; LEOPOLD, 1986; REED et al., 1986; SATOH e NAKANO, 1999). O efeito Doppler é a mudança em frequência, transmitida *versus* recebida, de uma onda acústica que resulta quando o caminho percorrido muda entre a fonte transmissora e a receptora. Na prática clínica, a fonte transmissora e receptora são estacionárias, e mudanças no caminho percorrido resultam de movimento do alvo em direção próxima ou oposta ao transdutor. Nos estudos de fluxo sanguíneo, o alvo é a coluna de sangue que se move dentro do vaso que está sendo estudado.

O Doppler contínuo avalia melhor velocidades altas quando estão presentes obstruções valvares ou vasculares; o Doppler pulsado avalia os fluxos nas diversas cavidades e vasos fetais, assim como busca identificar as características do fluxo umbilical.

A forma da onda da velocidade de fluxo do sangue contém informações sobre a velocidade das hemáceas dentro do vaso que está sendo observado através do transdutor. Essa forma da onda é geralmente interpretada para distinguir padrões de alta ou baixa resistência vascular. Índices têm sido desenvolvidos para expressar essa mudança de padrão e têm sido usados como uma forma de medir a resistência vascular (figura 2).



**Figura 2 – Forma da curva da onda de velocidade de fluxo.**

S: sístole; D: diástole.

Modificado de Fleischer et al, 1995.

Os índices de resistência vascular, baseados na forma da onda de velocidade de fluxo, constituem-se nos seguintes: a razão S/D (razão sístole / diástole), o índice de pulsatilidade e o chamado índice de resistência ou relação de Pourcelot.

A razão S/D é a velocidade do fluxo sanguíneo sistólico dividido pela velocidade diastólica. Tem sido utilizada como uma forma de avaliar a resistência vascular nas artérias uterinas e umbilical baseado na teoria de que a pressão sanguínea (PS) é igual ao fluxo sanguíneo (FS) multiplicado pela resistência vascular (RV).

Assumindo-se que a pressão sanguínea seja constante, somente a resistência vascular vai determinar o fluxo sanguíneo. Quando o vaso diminui de calibre, a resistência vascular aumenta, e o fluxo sanguíneo diminui no órgão. O fluxo sanguíneo e a velocidade de fluxo se alteram de acordo com o ciclo cardíaco, sendo a velocidade maior durante a sístole e menor durante a diástole.

Na maioria dos casos que se apresentam com resistência vascular aumentada, a velocidade do fluxo diastólico é mais afetada que a sistólica, aumentando a razão S/D e sugerindo diminuição do fluxo sanguíneo.

O índice de pulsatilidade também é utilizado para avaliar a resistência vascular. Ele se constitui da pressão sistólica menos a diastólica, dividido pela pressão média entre a sistólica e a diastólica. Se houver uma queda no fluxo diastólico em decorrência do aumento na resistência vascular, o índice de pulsatilidade aumenta.

O índice de resistência (IR) ou relação de Pourcelot é definido como o valor do pico sistólico menos o diastólico, dividido pelo pico sistólico.

Se houver uma diminuição do fluxo diastólico em consequência de aumento na resistência vascular, o índice de resistência aumenta.

Esses índices são relações, independente do ângulo entre o transdutor e o vaso. Isso é importante quando o ângulo não é conhecido, e consequentemente a velocidade absoluta não pode ser medida. Esse é o caso do Doppler contínuo, quando o vaso é pequeno e tortuoso e, portanto, sem imagem adequada como, por exemplo, a artéria umbilical e uterina.

Os índices de resistência estão altamente correlacionados, com um coeficiente de correlação de 0,9. Assim, a opção em utilizar um ou outro depende da preferência do autor.

## **1.7.1 As Circulações Específicas Avaliadas pela Ecografia Obstétrica**

### *1.7.1.1 A Circulação Umbilical*

A onda de velocidade de fluxo da artéria umbilical pode ser obtida por Doppler contínuo ou pulsado. Usando o sistema contínuo, a onda é identificada pelo seu padrão característico de velocidade de fluxo diastólico alto (figura 3) e pelo fluxo venoso em direção oposta na veia umbilical. A curva de velocidade de fluxo deve ser obtida durante períodos de repouso do feto. Tanto os movimentos respiratórios como os movimentos corporais alteram a curva. A respiração fetal pode ser rapidamente reconhecida pelo seu efeito no padrão do fluxo na veia umbilical. Nos períodos de inatividade do feto, eliminam-se possíveis variáveis de estado comportamental fetal. Para estabelecer que o feto não está respirando, é necessário observar uma seqüência de 15 a 20 ciclos cardíacos (8 a 10 segundos). Desse modo, é possível se assegurar de que a curva é constante.

A forma da curva de velocidade de fluxo arterial umbilical não é alterada pelo ponto em que foi verificada ao longo do cordão umbilical, exceto nas suas extremidades. Perto da parede abdominal, a curva de velocidade de fluxo assume o padrão da aorta, que se caracteriza por uma velocidade de fluxo diastólico baixa e componente sistólico de pico mais alto. No lado oposto, onde o cordão se insere na placenta, pode-se captar o pico do fluxo onde a artéria se divide na superfície placentária.

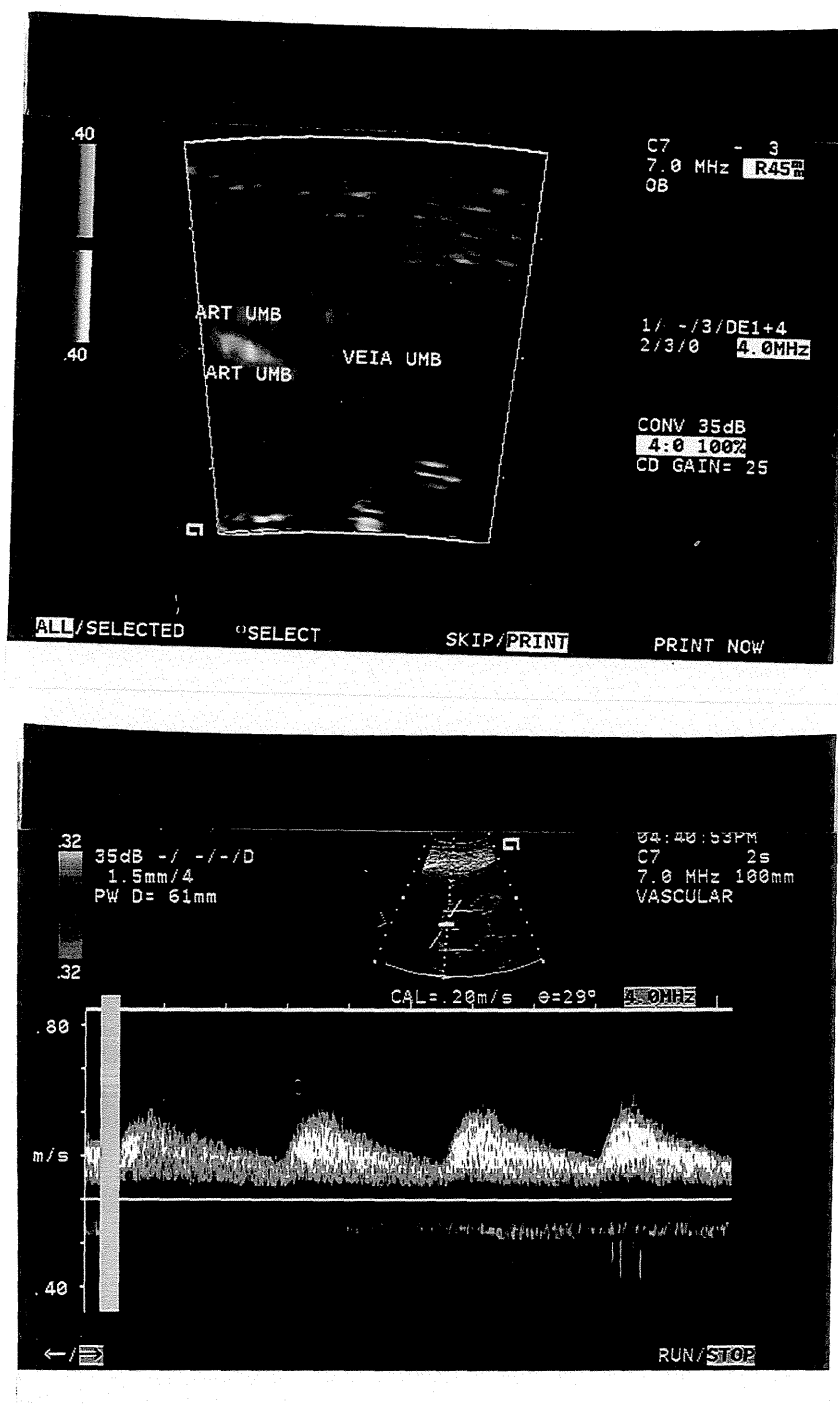
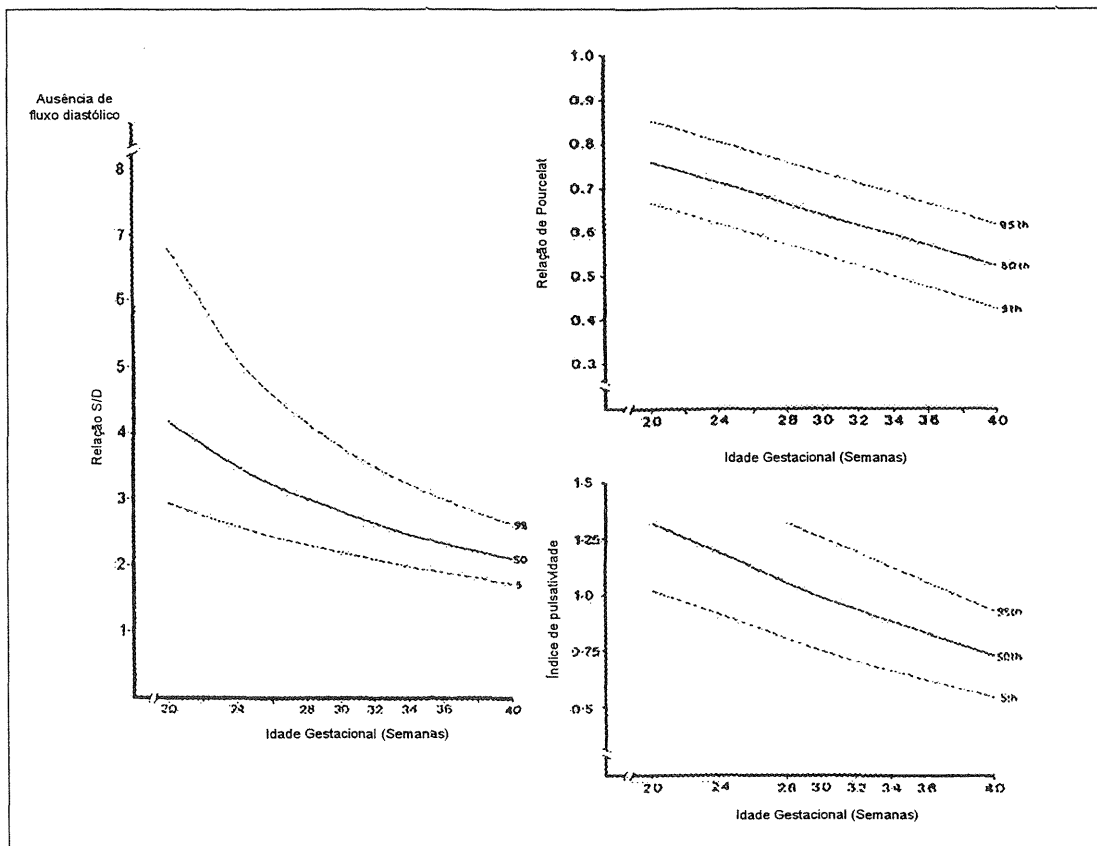


Figura 3 – Artéria umbilical e padrão da curva de velocidade de fluxo nesta artéria.

Os índices de resistência ao nível da artéria umbilical diminuem com a evolução da gestação (figura 4).





Modificado de FLEISCHER et al., 1995.

**Figura 4 – Valores normais dos índices de resistência da artéria umbilical, de acordo com a idade gestacional.**

As complicações da gestação que se associam com anormalidade do padrão da onda de velocidade de fluxo na artéria umbilical são o retardo de crescimento fetal e a hipertensão arterial. A importância da realização dessa curva é justamente o reconhecimento dos padrões diferentes encontrados na gravidez normal e na complicada. Na gravidez de evolução normal, o padrão da curva é de velocidade diastólica alta, enquanto que, na complicada, observa-se diminuição da velocidade do fluxo diastólico. Estudos (FLEISCHER et al., 1995) mostram que mudanças no padrão da curva refletem mudanças na resistência periférica. O estudo pré-natal do Doppler umbilical arterial identifica lesão no lado fetal da placenta, conseqüente de

esclerose ou obliteração vascular de pequenas artérias, o que causa aumento da resistência ao fluxo sanguíneo, com conseqüente aumento da razão S/D.

Estudos em fetos com retardo de crescimento mostraram uma razão S/D alta e, em alguns casos, o fluxo diastólico pode estar ausente ou até reverso (negativo). Com uma grande porção de vasos obstruídos, a resistência placentária aumenta e os índices de resistência também. O desaparecimento do fluxo diastólico é um ponto nesse processo de mudança e não deve ser visto como uma alteração súbita no quadro clínico.

A hipertensão durante a gestação, quando severa, está associada com aumento da razão S/D, independente da presença de retardo de crescimento fetal. Na maioria dos casos, a curva anormal de velocidade de fluxo arterial umbilical precede a doença materna.

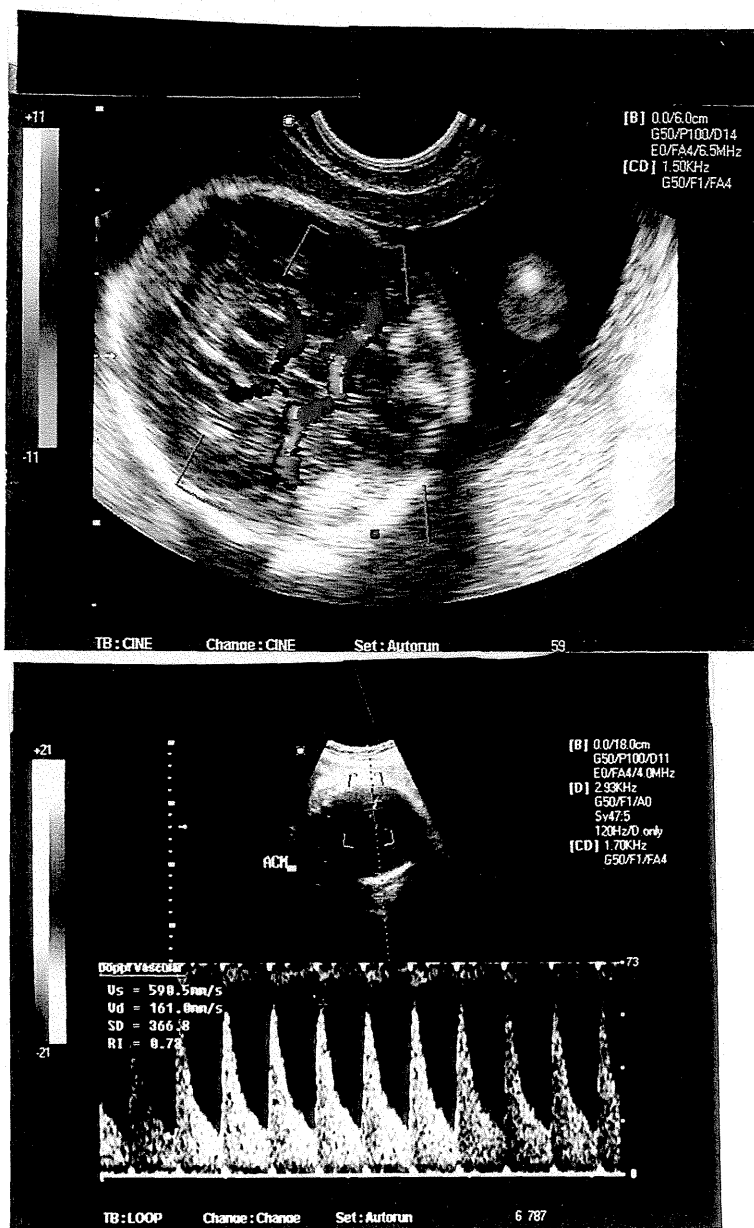
Alterações funcionais nos vasos placentários e fetais que podem ocasionar um aumento da resistência vascular neste nível, como, por exemplo, o uso do cigarro, também podem mostrar alterações do fluxo na avaliação pelo Doppler.

#### *1.7.1.2 A Circulação Cerebral Fetal*

O uso combinado do módulo bidimensional e do Doppler pulsado permite a identificação das curvas de velocidade de fluxo da artéria carótida interna e das artérias cerebrais fetais ( IPSIROGLU et al., 1999).

A artéria carótida interna é melhor localizada no nível em que ela se bifurca em artéria cerebral média e artéria cerebral anterior. Esse ponto pode ser rapidamente identificado no corte transversal do cérebro fetal. É visualizado o plano utilizado para

verificar o diâmetro biparietal, que inclui o tálamo e o *cavum* do *septum pellucidum*, podendo-se identificar a artéria cerebral média pulsando no nível da ínsula (figura 5).



**Figura 5 – Artéria cerebral média e seu padrão de curva de velocidade de fluxo normal à Dopplerfluxometria.**

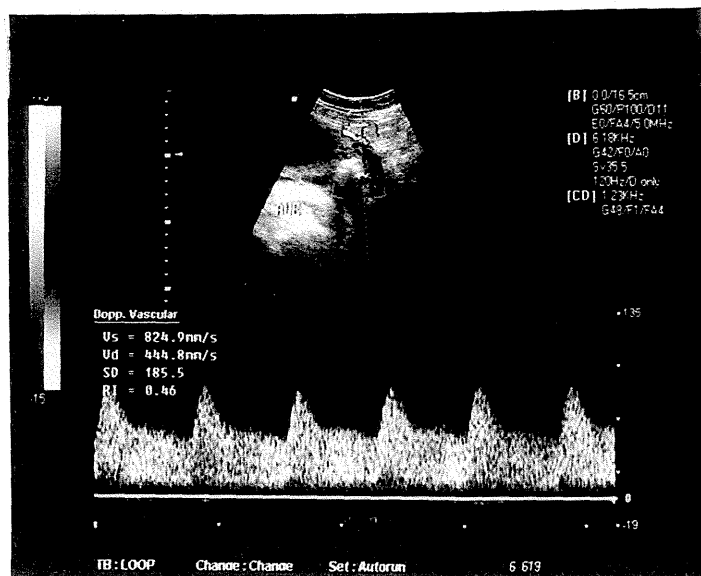
A curva de velocidade de fluxo da artéria carótida interna tem um padrão típico de baixa resistência, com discreta queda no terceiro trimestre. Os índices de

resistência medidos nessa artéria também se alteram com a respiração e com o estado comportamental do feto.

Existe associação entre índice de pulsatilidade abaixo do normal na carótida interna com retardo de crescimento intra-uterino. No processo inicial, porém, observa-se aumento da resistência vascular umbilical com manutenção do fluxo arterial cerebral. À medida que as condições vão deteriorando, ocorre vasodilatação cerebral. Não conhecemos, até o presente momento, se essas alterações são adaptativas para manter a suplementação de oxigênio para o cérebro ou se são conseqüência de hipóxia fetal e hipercarbida.

#### *1.7.1.3 A Circulação Uterina*

Para podermos identificar as artérias uterinas através da ecografia, devemos visualizar primeiramente a artéria ilíaca comum. Ela se bifurca em ilíaca externa e interna. Com o transdutor direcionado caudalmente, podem-se obter os sinais dessas duas artérias. A curva de velocidade de fluxo da artéria ilíaca externa mostra um padrão de alta resistência e fluxo reverso no final da sístole e início da diástole. Em contraste, o padrão da artéria ilíaca interna mostra um fluxo contínuo durante a diástole, embora tenha uma profunda incisura em relação ao fechamento da válvula aórtica. Com o transdutor direcionado mais medialmente, os vasos da parede lateral do útero podem ser identificados. As artérias uterinas na gestação normal mostram um padrão típico de baixa resistência com velocidade diastólica alta. Atualmente, utilizam-se também, transdutores vaginais para obter o fluxo nessas artérias (figura 6).



**Figura 6 – Padrão da curva de velocidade de fluxo normal nas artérias uterinas.**

No útero grávidico, ocorre aumento do fluxo diastólico nesses vasos, que pode ser identificado no primeiro trimestre da gestação. Existe uma diferença entre os lados do útero em relação à localização da placenta, sendo que a razão S/D é mais baixa no lado do leito placentário.

Tanto o retardo de crescimento intra-uterino severo como a hipertensão materna podem estar associados com aumento da razão S/D. Quando a razão S/D for maior que 2,6, e houver persistência da incisura após 26 semanas de gestação, irá considerar-se má perfusão placentária.

Não está definido ainda qual seriam exatamente as modificações que o fumo provoca na perfusão da placentária. É suposto que, pelo fato de o fumo estar associado ao baixo peso ao nascer e a alterações como calcificações placentárias, ele esteja relacionado à diminuição do fluxo sanguíneo naquele local. Isto poderia ser

identificado ao exame ultra-sonográfico por aumento na resistência vascular; e demonstrando, portanto, uma razão S/D alterada.

Estudos com Doppler fornecem informações dinâmicas sobre a circulação materna e fetal. A curva de velocidade de fluxo é facilmente obtida na maioria dos vasos sanguíneos fetais e maternos, desde a bomba cardíaca até os vasos periféricos, enquanto que estudos do fluxo sanguíneo requerem equipamento mais complexo, e somente o fluxo em vasos de grande calibre podem ser estudados com razoável grau de acurácia (HATA et al., 1987). Existe evidência de que o volume sanguíneo pode estar preservado apesar das mudanças nos índices de resistência. Por isso, esses índices devem ser avaliados com cautela.

## 1.8 A ECOCARDIOGRAFIA FETAL

Com o avanço tecnológico, a ultra-sonografia obstétrica tornou-se muito importante no atendimento pré-natal de rotina, permitindo o aprimoramento da assistência à gestante e ao feto. A possibilidade de incluir na ecografia obstétrica a avaliação do coração fetal, oportunizou detectar precocemente anomalias estruturais graves, permitindo fazer um planejamento adequado para o nascimento deste recém-nascido, reduzindo a morbidade e a mortalidade perinatal (ZIELINSKY, 1992a; ZIELINSKY, 1992b; ZIELINSKY et al., 1997c).

No estudo realizado por ZIELINSKY et al., 1997b, em que foram entrevistadas mães de recém-nascidos com cardiopatias internados no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia, em Porto Alegre, 74% delas foram submetidas a pelo menos uma ecografia obstétrica durante

a gestação. Em somente 8% dos casos, houve suspeita de cardiopatia por este exame. Esses dados demonstram a importância da visualização de rotina do coração fetal. Outros trabalhos já haviam mostrado previamente a baixa sensibilidade do ultra-som obstétrico em detectar malformações cardíacas.

Recomenda-se atualmente que, na avaliação ecográfica da rotina obstétrica, inclua-se a ecocardiografia fetal de nível I, que se caracteriza pelo reconhecimento da normalidade cardíaca (ALLAN, 1994).

Na ecocardiografia fetal de nível I, inclui-se o corte de quatro câmaras e a visualização das vias de saída dos ventrículos. Já, na ecocardiografia de nível II, caberia o conhecimento das cardiopatias congênitas e suas complexas associações, no sentido de definir o diagnóstico preciso, prognóstico e planejamento para tratamento pré ou pós-natal (ZIELINSKY, 1994; ZIELINSKY et al., 1995b; ZIELINSKY, 1997d; ZIMMER, 1997; ZIMMER et al., 1998).

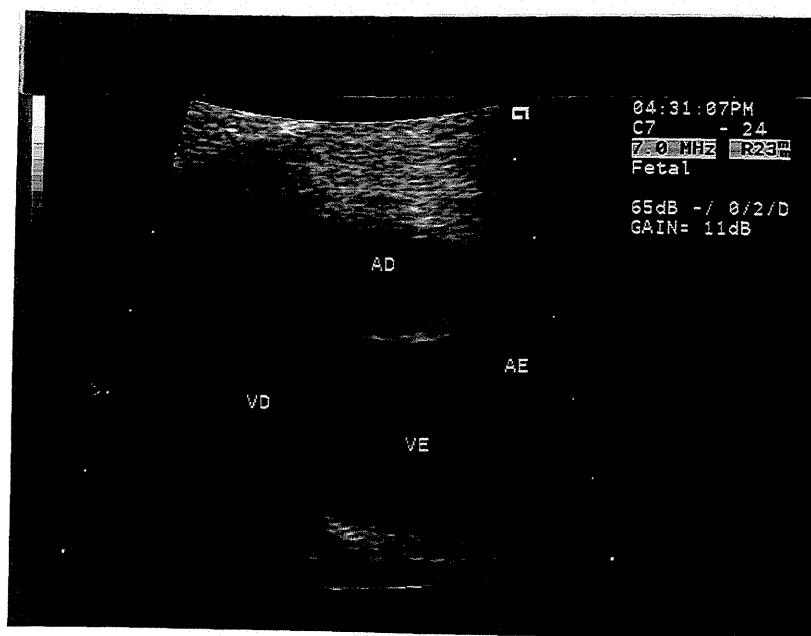
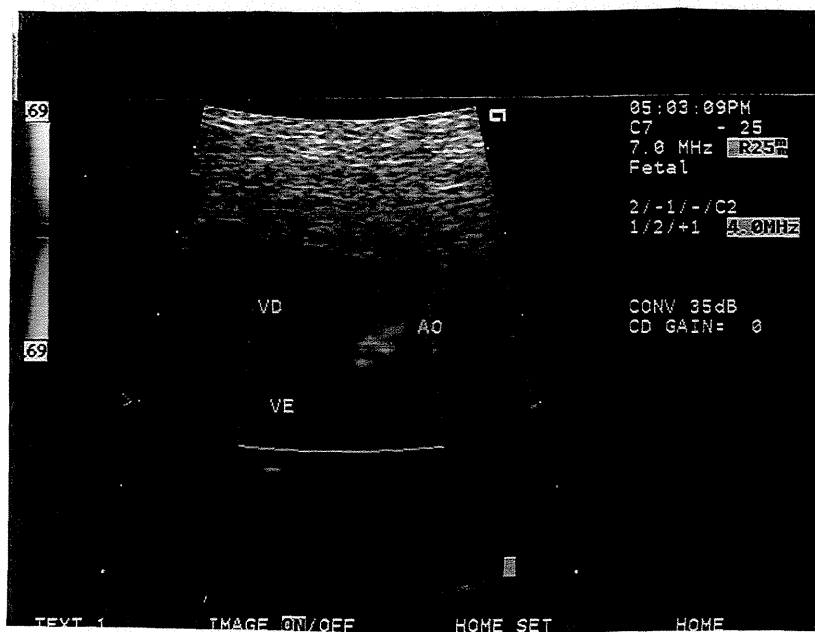


Figura 7 - O corte de quatro câmaras.

Esta posição é identificada através da ultra-sonografia por um corte transversal no tórax fetal, imediatamente acima do diafragma, onde se observam os dois átrios e os dois ventrículos. Evidencia o tamanho proporcional entre as câmaras cardíacas e suas características peculiares (ZIELINSKY et al., 1985; ZIELINSKY et al., 1997a).



**Figura 8 - Saída da aorta**

Partindo do corte de quatro câmaras e rodando o transdutor em sentido horário com leve angulação em direção ao ombro esquerdo, obtém-se o corte longitudinal, que visualiza o ventrículo esquerdo dando origem à aorta (ZIELINSKY, 1997e).



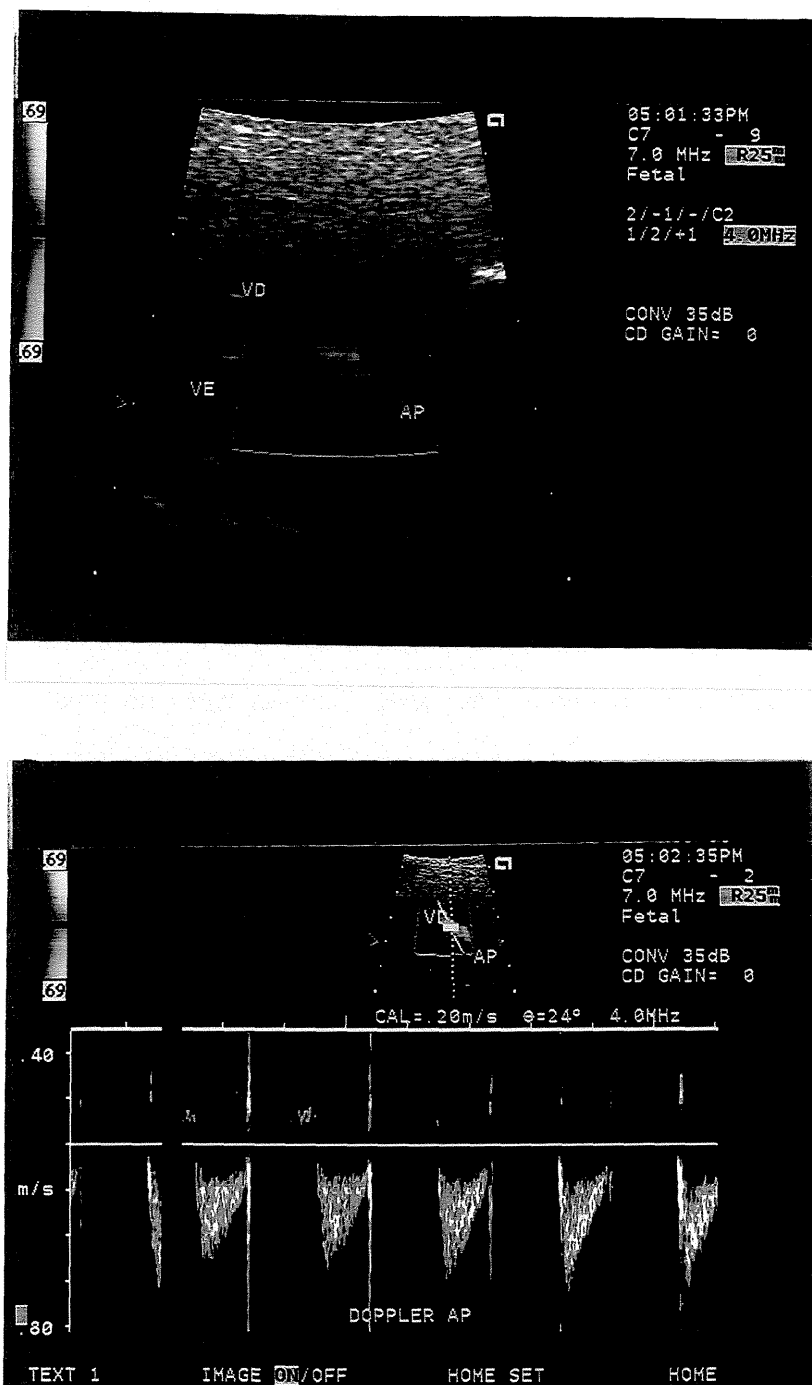


Figura 9 - Saída da artéria pulmonar e seu padrão de curva de velocidade de fluxo.

A artéria pulmonar é identificada através do corte transversal, isto é, perpendicular ao longitudinal. Demonstra o ventrículo direito dando origem à artéria pulmonar, e demonstra também os átrios direito e esquerdo e a valva tricúspide (ZIELINSKY et al., 1985).

### 1.8.1 O Canal Arterial

O canal arterial é visualizado pela imagem longitudinal do tórax fetal. Essa imagem pode ser obtida através de uma leve angulação anterior e para a direita a partir da imagem longitudinal do arco aórtico, onde o canal arterial pode ser visto como uma continuação do tronco da artéria pulmonar com a aorta descendente, formando o “arco do canal arterial”. Este arco, diferente do aórtico, tem formato quadrangular e por isso lembra a figura de um bastão de *hockey* (ZIELINSKY, 1997e).

O fluxo sanguíneo no canal arterial, no início da gestação, é sistólico e tem velocidades mais elevadas que no tronco pulmonar (MATTOS, 1999).

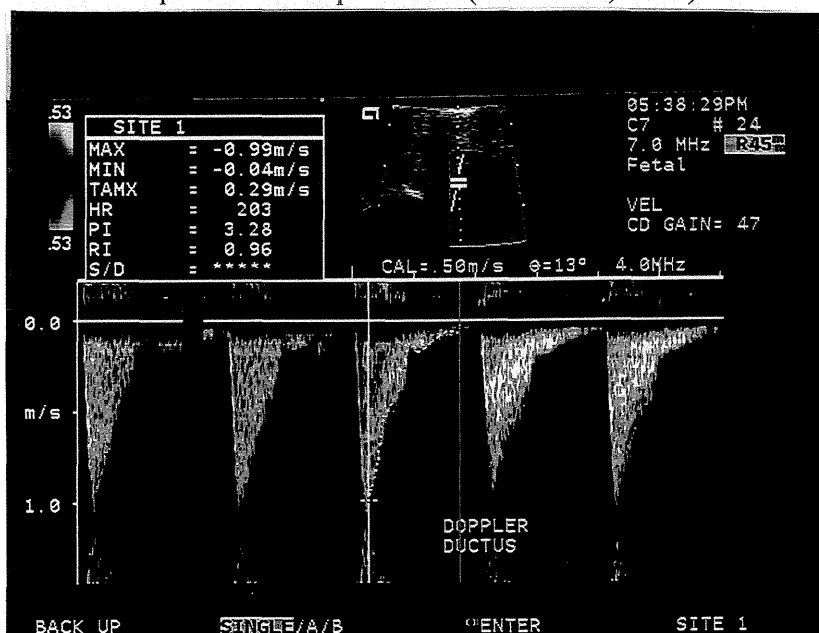


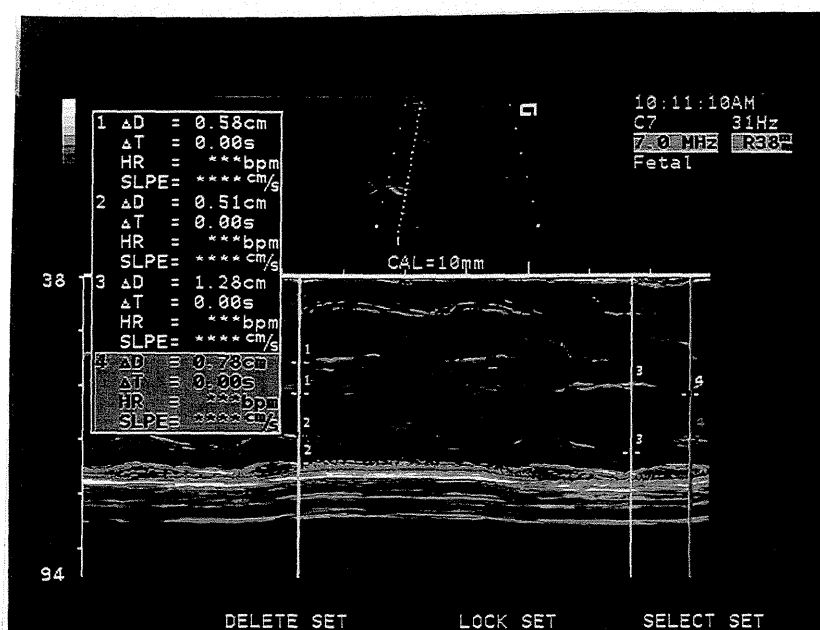
Figura 10 – O padrão da curva de velocidade de fluxo no canal arterial à Doppler-fluxometria

## 1.8.2 A Avaliação Funcional do Coração Fetal

### 1.8.2.1 A Função Sistólica

A função sistólica pode ser avaliada pelo encurtamento circunferencial do ventrículo esquerdo através do qual é possível inferir a fração de ejeção desse ventrículo.

A fração de ejeção não é influenciada pela idade gestacional entre 18 e 39 semanas (MATTOS, 1999).



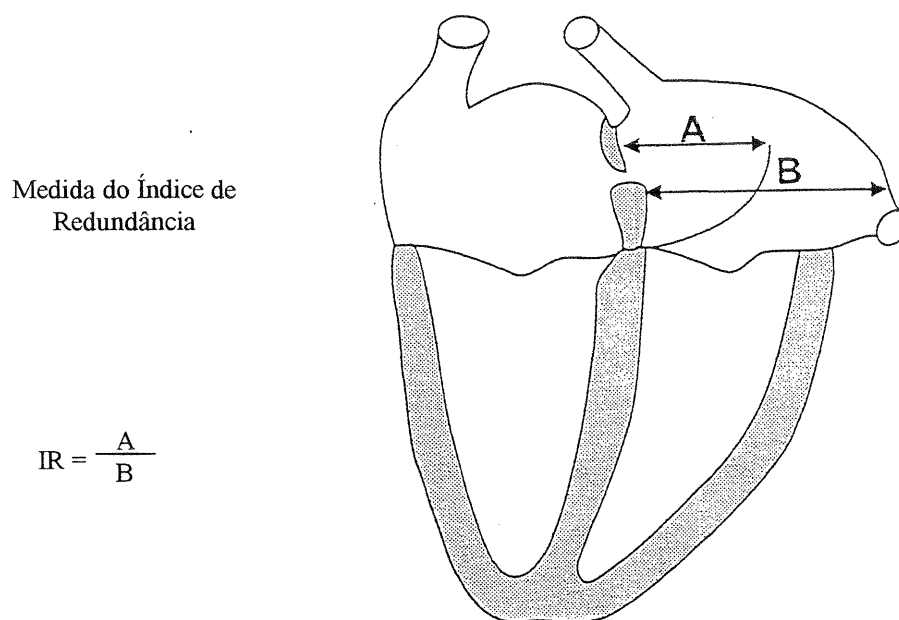
**Figura 11 - Ecocardiograma fetal unidimensional, em corte longitudinal, demonstrando ambos os ventrículos separados pelo septo interventricular. O cursor 3, identifica o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e, o 4 identifica o diâmetro sistólico, permitindo o cálculo da fração de ejeção.**

$$\text{Fração de ejeção} = \frac{\text{diâmetro diastólico} - \text{diâmetro sistólico}}{\text{diâmetro diastólico}} \times 1,3 + 25$$

### 1.8.2.2 A Função Diastólica

O estudo da função diastólica fetal é feita, nos trabalhos clássicos, pela avaliação dos fluxos nas valvas mitral e tricúspide (MATTOS, 1999). Inicialmente, o enchimento ventricular é realizado de forma passiva, nas fases de enchimento rápido e lento e, no final, de forma ativa com a contração atrial. Alterações na pré-carga ou intrínsecas ao miocárdio ventricular, como, por exemplo, no diabetes gestacional, podem alterar a evolução normal do enchimento ventricular em consequência de uma complacência ventricular diminuída.

O índice de redundância do *septum primum* (figura 12) é assim chamado o índice que mede a excursão máxima do *septum primum* para o interior do átrio esquerdo em relação ao maior diâmetro desse átrio durante a diástole ventricular. Essa medida é feita ecograficamente através do corte de quatro câmaras do coração fetal (ZIELINSKY et al., 1996; ZIMMER et al., 1997).



**Figura 12 – Índice de redundância do *septum primum*.**  
Figura cedida por Cora Firpo.

O *septum primum* propicia o direcionamento de parte do sangue proveniente da veia cava inferior, rico em oxigênio, diretamente para o átrio esquerdo, através do *foramen ovale*. Isso ocorre porque esse septo funciona como uma válvula, abrindo na diástole e fechando na sístole.

A redundância do *septum primum* representa um índice de fácil mensuração relacionado à diástole fetal e pode ser utilizado para avaliar este evento (FIRPO et al., 1995; FIRPO e ZIELINSKY, 1997; FIRPO e ZIELINSKY, 1998; FIRPO, 2000; ZIELINSKY et al., 1995a)

#### 1.9 O CONHECIMENTO ATUAL SOBRE AS REPERCUSSÕES DO FUMO MATERNO NA HEMODINÂMICA FETAL

No trabalho realizado por MORROW et al., 1988, foram estudadas 15 gestantes entre 36 e 41 semanas de idade gestacional e sem complicações obstétricas, logo após o ato de fumar um cigarro que continha em média 1,05mg de nicotina. Os resultados encontrados foram aumento da frequência cardíaca e pressão arterial maternas (somente a pressão diastólica teve aumento com significância estatística), sem modificação significativa da resistência vascular uterina medida pela razão S/D. Observou-se também aumento da frequência cardíaca fetal e da razão S/D na artéria umbilical, concluindo que o fumo causa aumento direto da resistência vascular placentária no lado fetal, podendo acarretar dificuldade na oferta de oxigênio através da placenta e, conseqüentemente, contribuindo para um maior risco de morbidade perinatal.

No estudo de LINDBLAD et al., 1988, foram avaliados os efeitos da nicotina e do monóxido de carbono através da comparação entre 6 grupos: o primeiro fumava 1 cigarro que continha 1,6mg de nicotina e 4,7% de monóxido de carbono; o segundo, 2 cigarros com os mesmos teores do cigarro do primeiro grupo; o terceiro fumava 1 cigarro sem nicotina; o quarto, 2 cigarros sem nicotina; o quinto mascava goma de mascar de nicotina e o último, goma de mascar placebo. Esses dois últimos grupos estavam livres do efeito do monóxido de carbono. A resistência vascular foi avaliada pelo índice de pulsatilidade (IP).

O IP na artéria umbilical e na aorta fetal diminuiu no grupo que fumou 2 cigarros que continham nicotina e monóxido de carbono. Esse grupo também apresentou aumento da frequência cardíaca e pressão arterial maternas (sistólica e diastólica), aumento da frequência cardíaca fetal e aumento do fluxo sanguíneo na aorta fetal, não se podendo descartar, portanto, um determinado grau de queda na resistência vascular periférica.

NEWNHAM et al., 1990, publicaram um estudo prospectivo em que foi realizada uma ultra-sonografia com Doppler em 535 gestantes com o objetivo de avaliar a resistência vascular útero-placentária e umbilical entre um grupo de fumantes e outro de não-fumantes no decorrer da gestação, mas não imediatamente após o ato de fumar. Não houve diferença na razão S/D na artéria umbilical e uterina entre os grupos. Concluíram que os efeitos do fumo na resistência vascular placentária são periódicos e não contínuos.

ONCKEN et al., 1997, estudaram o índice de resistência vascular na artéria cerebral média de fetos de mães fumantes, como uma forma indireta de avaliar a presença de hipóxia fetal, comparando com um grupo de gestantes em uso de

adesivos cutâneos contendo nicotina. Foram constituídos dois grupos: um que utilizava adesivo de 21mg de nicotina e outro que consumia em média 20 cigarros ao dia. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto aos níveis plasmáticos de nicotina entre os grupos. No final de oito dias, era feita a avaliação ecográfica fetal. Os autores não encontraram modificações da resistência vascular ao nível da artéria cerebral média.

Assim, observa-se que a literatura sobre os efeitos agudos do fumo nos fluxos sanguíneos fetais e placentários, ainda mostra resultados conflitantes em seres humanos, já que esses trabalhos foram realizados com grupos não comparáveis. Além disso, não existem estudos que avaliem os efeitos do fumo materno sobre a função cardíaca fetal e sobre os fluxos na artéria pulmonar e no canal arterial.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Estudar as alterações hemodinâmicas agudas na circulação da unidade feto-materno-placentária imediatamente após o ato de fumar.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

2.2.1- Testar a hipótese de que existe aumento da frequência cardíaca e da resistência vascular arterial fetal, após a exposição aguda da mãe ao fumo, avaliada através da velocidade sistólica e diastólica do fluxo sanguíneo nas artérias umbilical e cerebral média.

2.2.2- Verificar as características do fluxo na artéria pulmonar e no canal arterial após o fumo materno.

2.2.3- Avaliar a função cardíaca sistólica e diastólica do feto após a exposição materna ao cigarro.

2.2.4- Determinar as modificações da frequência cardíaca e da pressão arterial maternas após a exposição da mãe ao fumo.



2.2.5- Estudar a resistência vascular placentária através da verificação da razão S/D nas artérias uterinas.

### 3 METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho experimental não controlado, em que o fator em estudo são os efeitos do fumo sobre a circulação materno-fetal- placentária, e o desfecho são as modificações do fluxo sanguíneo, da resistência vascular, da função cardíaca fetal e da frequência cardíaca e pressão arterial maternas.

#### 3.1 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população corresponde a gestantes normais, sem fatores de risco para doenças cardíacas fetais, participantes do programa de rastreamento de cardiopatias congênitas na Unidade de Cardiologia Fetal do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia, de Porto Alegre.

A amostra foi constituída de 21 gestantes usuárias de cigarros, com evolução normal da gestação até o momento do exame, sem fatores de risco para cardiopatias fetais e com idade gestacional entre 18 e 36 semanas. Essas pacientes fumavam em média 9,67 cigarros por dia.

A seleção da amostra foi realizada de forma seqüencial e não intencional. A própria paciente procurou o serviço para realizar a ecocardiografia fetal ou a

ecografia obstétrica, através de divulgação própria da Unidade de Cardiologia Fetal ou por encaminhamento do seu médico.

Foi aplicado questionário (anexo) por um entrevistador para averiguar se o caso se adequava aos critérios de inclusão e exclusão deste estudo. Foram considerados critérios de exclusão a hipertensão prévia ou da gestação, diabetes prévio ou da gestação, uso de álcool diário e no dia do exame, uso de drogas e medicações simpaticomiméticas, presença de qualquer malformação fetal e retardo de crescimento intra-uterino.

### 3.2 O CIGARRO

O cigarro utilizado foi padronizado com 0,5mg de nicotina e 6mg de monóxido de carbono, verificado previamente.

### 3.3 TÉCNICA

Foi realizada uma avaliação ultra-sonográfica e ecocardiográfica do feto imediatamente antes e após o ato de a mãe fumar um cigarro, utilizando-se os mesmos parâmetros, o mesmo equipamento e a mesma equipe técnica. O equipamento utilizado foi o ecógrafo marca Acuson, modelo XP10C, com capacidade para imagens bidimensionais, módulo M, Doppler pulsado e contínuo e mapeamento de fluxos em cores, usando-se transdutores setoriais eletrônicos *phased-array* de 2,25 a 5mHz.

No presente estudo, foi realizado o ultra-som obstétrico com uma ecocardiografia fetal de nível I, somado à visualização do canal arterial, com a verificação da sua velocidade de fluxo sistólico e também da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e do índice de redundância do *septum primum*.

Na avaliação ultra-sonográfica prévia à exposição da mãe ao fumo, foram avaliados os seguintes parâmetros: a revisão anatômica fetal, para afastar malformações; a biometria fetal, para definir a idade gestacional e o peso estimado do feto (BRENNER et al., 1976), assim como a localização da placenta. Com esses dados foram verificados os critérios de exclusão da pesquisa.

Após obtenção das curvas de fluxo adequadas ao Doppler pulsado nas artérias uterina direita e esquerda, umbilical e cerebral média, artéria pulmonar e canal arterial, foram medidas a velocidade sistólica e diastólica e a razão S/D, com exceção do canal arterial e da artéria pulmonar em que somente foi avaliado o pico sistólico.

Para avaliação da função sistólica, foi utilizado o cálculo do encurtamento circunferencial e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo através do módulo M, guiado pela imagem bidimensional.

A função diastólica do ventrículo esquerdo foi estimada pelo cálculo do índice de redundância da membrana da fossa oval, obtido no corte de quatro câmaras da imagem bidimensional do coração fetal. O índice de redundância foi calculado medindo-se a excursão máxima da membrana da fossa oval para o interior do átrio esquerdo e dividindo-se este valor pelo maior diâmetro do átrio esquerdo durante a diástole ventricular.

Apenas as variáveis hemodinâmicas foram avaliadas antes e depois da exposição da mãe ao fumo pelo exame ultra-sonográfico.

Para todos os parâmetros, foram realizadas 3 medidas, considerando-se a média das mesmas como o resultado obtido.

Todos os exames foram gravados em fita magnética, e as medidas foram também confirmadas por dois observadores presentes no momento do exame.

Foi verificada a pressão arterial materna no braço direito e em decúbito dorsal, sempre com o mesmo aparelho, antes e após o uso do cigarro. Essa posição foi adotada porque, na segunda fase do exame, após a paciente fumar, era necessário avaliar todas as variáveis no mais breve espaço de tempo possível, pois o efeito máximo da nicotina se dá nos primeiros 15 minutos após a paciente fumar. Assim, enquanto era verificada a pressão arterial, o ecografista já estava dando andamento ao exame ao mesmo tempo. Foram avaliadas também as frequências cardíacas materna e fetal antes e após o ato de fumar.

Foi solicitado às pacientes que se mantivessem em abstinência do cigarro por 12 horas antes do exame. Este era agendado previamente, com data e hora marcadas.

O tempo médio para cada exame foi de 40 minutos, e a pausa para fumar o cigarro não ultrapassou 5 minutos em todos os casos. A primeira fase era mais demorada, pois era necessário determinar a antropometria fetal, a posição da placenta, a idade gestacional e a revisão da anatomia fetal, além das variáveis hemodinâmicas que eram avaliadas antes e depois de fumar.

O processamento dos dados foi realizado através do *software* SPSS e para análise estatística dos resultados foi aplicado o teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas, determinando-se  $\alpha = 0,05$  com poder de 80%.

#### 3.4 ASPECTOS ÉTICOS

Todas as pacientes assinaram o consentimento informado. O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / FUC, sob o número UP2373/98, e está de acordo com as resoluções 10-196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

## 4 RESULTADOS

A amostra se caracterizou por 21 pacientes que apresentaram como média de idade 22,95 anos, com número médio de gestações igual a 2,14. A idade gestacional no momento do exame variou de 18 a 36 semanas, sendo a média de 29,29 semanas. O número médio de cigarros fumados por dia foi igual a 9,67.

**Tabela 1 - Características demográficas e obstétricas da amostra (n=21)**

	média	DP	mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>
Idade	22,95	6,03	22	19	27,25
cig/dia	9,67	6,44	10	5	13,25
Gesta	2,14	1,01	2	1	3
Para	0,86	0,91	1	0,00	1,25
Abortos	0,29	0,72	0,00	0,00	0,00
IG	29,29	4,72	30,20	27,10	32,75

**n:** tamanho da amostra;

**DP:** desvio padrão;

**P<sub>25</sub>:** percentil 25; **P<sub>75</sub>:** percentil 75

**cig/dia:** número de cigarros fumados por dia;

**Gesta:** número de gestações;

**Para:** número de partos;

**Abortos:** número de abortos;

**IG:** idade gestacional no momento do exame (calculado pela ultra-sonografia).

A pressão sistólica materna mediana antes da exposição da mãe ao fumo foi de 120 mmHg, sendo o  $P_{25}$  110 mmHg e o  $P_{75}$  128,50 mmHg. Após a exposição da mãe ao fumo, a mediana não se modificou, mas o  $P_{25}$  aumentou para 117,5 mmHg e o  $P_{75}$ , para 130 mmHg ( $p=0,004$ ) (figura 13).

A pressão diastólica materna, antes da exposição da mãe ao fumo, apresentou um valor de mediana igual a 65 mmHg; após a exposição, esse valor aumentou para 70 mmHg. Antes de a mãe fumar o cigarro,  $P_{25}$  foi de 60 mmHg e o  $P_{75}$  foi de 70 mmHg. Esses valores aumentaram para 65 mmHg e 76,25 mmHg, respectivamente, após a exposição da mãe ao fumo ( $p=0,033$ ) (figura 14).

**Tabela 2 - Pressão sistólica e diastólica (mmHg) maternas antes e depois da exposição ao fumo**

	n	média	DP	mediana	$P_{25}$	$P_{75}$
<b>PA sistólica mãe</b>						
antes	21	117,76	14,64	120	110	128,50
depois	21	124,52	11,93	120	117,50	130,00
<b>PA diastólica mãe</b>						
antes	21	66,43	6,73	65	60	70
depois	21	70,24	9,01	70	65	76,25

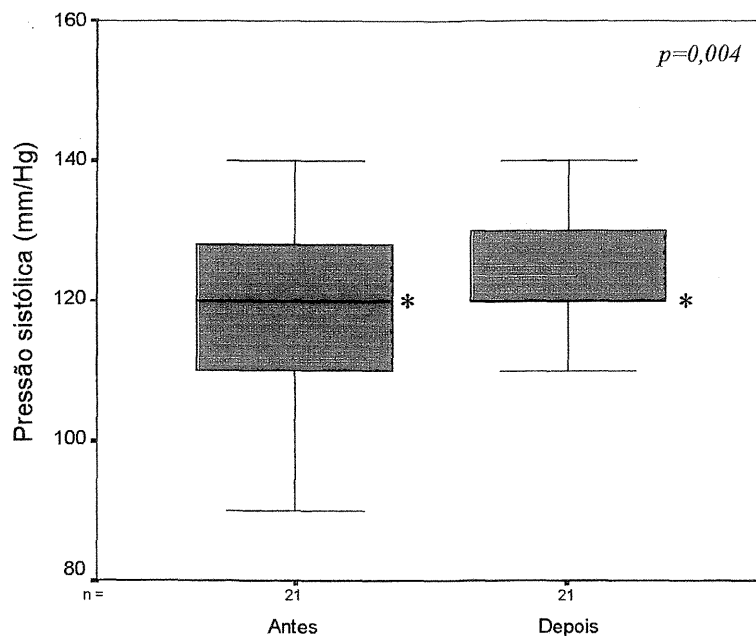
**n:** tamanho da amostra;

**DP:** desvio padrão;

**$P_{25}$ :** percentil 25;  **$P_{75}$ :** percentil 75

**PA:** pressão arterial.

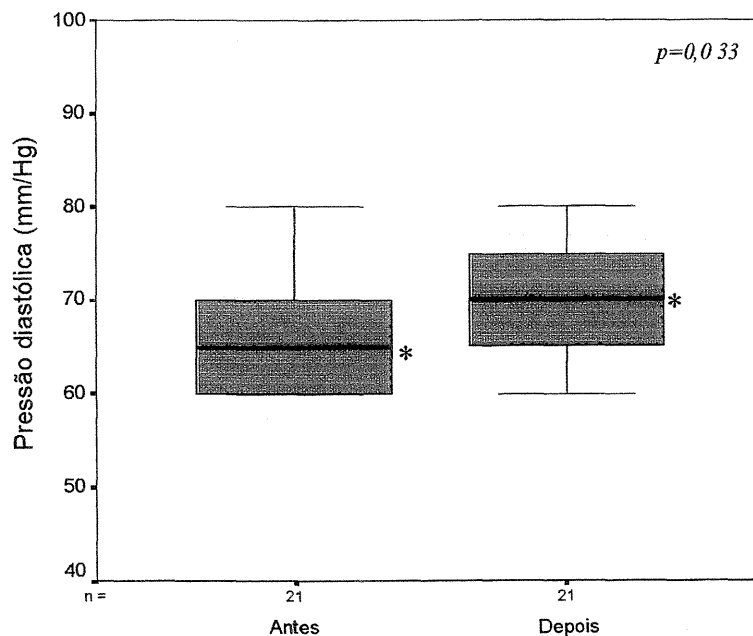




**Figura 13 - Pressão sistólica materna (mmHg) antes e depois da exposição ao fumo.**

*Nesta figura não estão visualizados os valores extremos.*

*O asterisco indica que a variável mostrou significância estatística. A linha escura horizontal representa a mediana.*



**Figura 14 - Pressão diastólica materna (mmHg) antes e depois da exposição ao fumo.**

*Nesta figura não estão visualizados os valores extremos. O asterisco indica que a variável mostrou significância estatística. A linha escura horizontal representa a mediana.*

A frequência cardíaca materna antes de a mãe fumar o cigarro teve como mediana o valor de 80 bpm, sendo o P<sub>25</sub> igual a 72 bpm e o P<sub>75</sub> igual a 90,50 bpm. Os valores dessa variável aumentaram, respectivamente, para 92, 80 e 100,50 bpm, após o fumo materno ( $p < 0,001$ ) (figura 15).

A frequência cardíaca fetal antes da exposição da mãe ao tabaco foi de 137 bpm como valor de mediana, apresentando P<sub>25</sub> de 132 bpm e P<sub>75</sub> de 147,75 bpm. Após a exposição da mãe ao tabaco, os valores foram, respectivamente, 147, 139 e 154,75 bpm ( $p=0,044$ ) (figura 16).

**Tabela 3 - Frequência cardíaca materna e fetal (bpm) antes e depois do fumo materno**

	n	média	DP	mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>
<b>FCM</b>						
antes	21	81,10	11,81	80	72	90,50
depois	21	91,33	15,47	92	80	100,50
<b>FCF</b>						
antes	21	139,48	11,04	137	132	147,75
depois	21	147,05	11,40	147	139	154,75

**n:** tamanho da amostra;

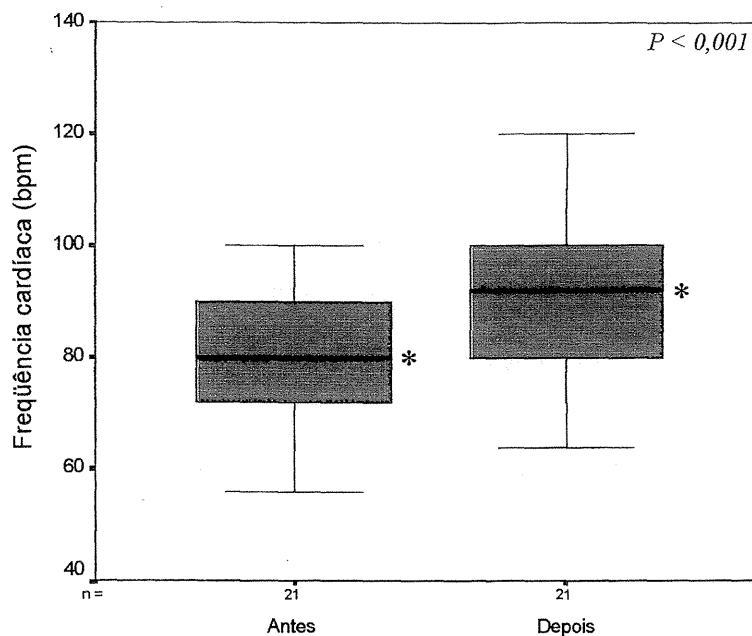
**DP:** desvio padrão;

**P<sub>25</sub>:** percentil 25;

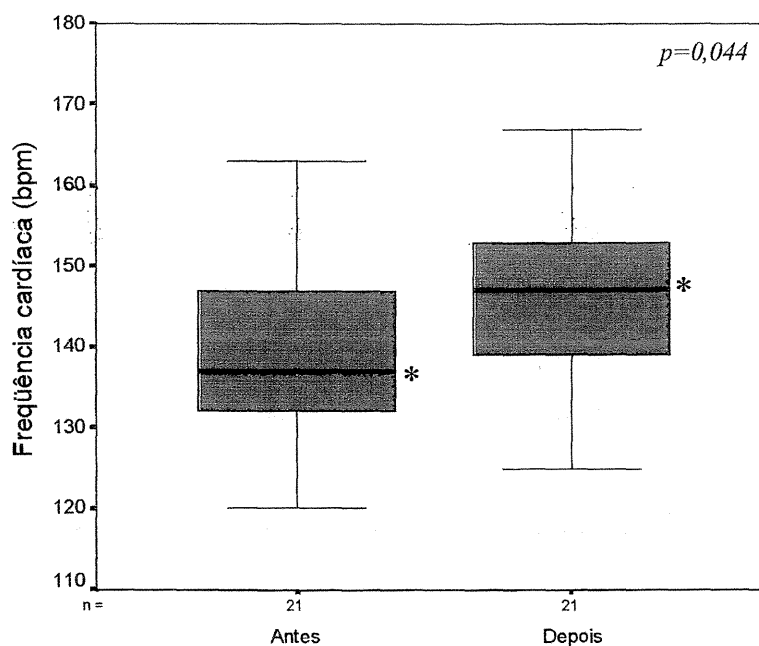
**P<sub>75</sub>:** percentil 75

**FCM:** frequência cardíaca materna;

**FCF:** frequência cardíaca fetal.



**Figura 15 – Frequência cardíaca materna (bpm) antes e depois do fumo materno.**  
*Nesta figura não estão visualizados os valores extremos. O asterisco indica que a variável mostrou significância estatística. A linha escura horizontal representa a mediana.*



**Figura 16 - Frequência cardíaca fetal (bpm) antes e depois do fumo materno**  
*O asterisco indica que a variável mostrou significância estatística. A linha escura horizontal representa a mediana.*

Em relação aos índices de resistência vascular, foi encontrada uma diminuição nos valores da razão S/D nas artérias uterinas direita e esquerda após o ato de a mãe fumar um cigarro.

A razão S/D na artéria uterina direita apresentou como valor de mediana 2,32 antes da exposição e 1,98 após a exposição da mãe ao tabaco ( $p=0,014$ ) (figura 17).

A razão S/D na artéria uterina esquerda teve como mediana o valor igual a 2,19; após o fumo materno, esse valor diminuiu para 1,90 ( $p=0,039$ ) (figura 18).

**Tabela 4 - Razão S/D nas artérias uterinas antes e depois da exposição da mãe ao tabaco**

	n	média	DP	mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>
<b>S/D artéria uterina D</b>						
antes	21	2,37	0,74	2,32	2,03	2,44
depois	21	2,04	0,36	1,98	1,79	2,27
<b>S/D artéria uterina E</b>						
antes	21	2,32	0,63	2,19	1,87	2,60
depois	21	2,04	0,75	1,90	1,70	2,46

**n:** tamanho da amostra;

**DP:** desvio padrão;

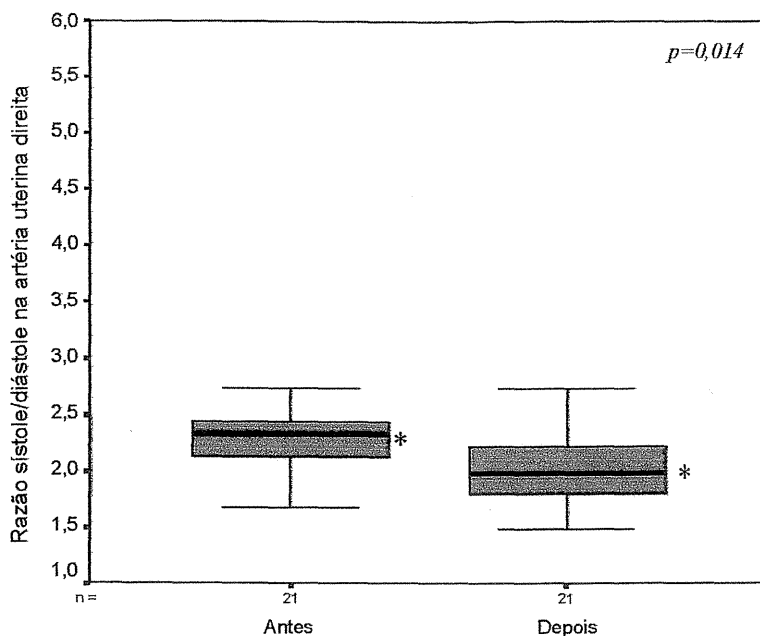
**P<sub>25</sub>:** percentil 25;

**P<sub>75</sub>:** percentil 75

**S/D:** razão sístole/diástole;

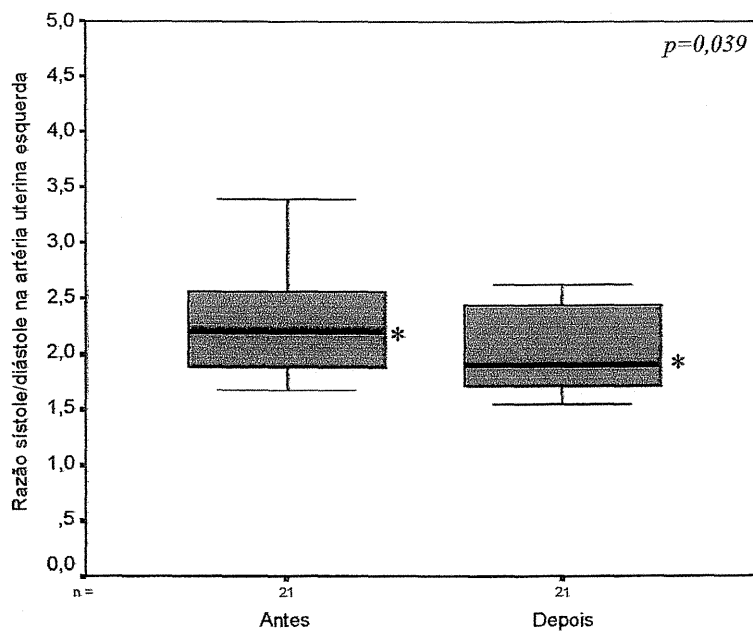
**D:** direita;

**E:** esquerda.



**Figura 17 - Razão S/D na artéria uterina direita antes e depois da exposição da mãe ao tabaco.**

*Nesta figura não estão visualizados os valores extremos. O asterisco indica que a variável mostrou significância estatística. A linha escura horizontal representa a mediana*



**Figura 18 - Razão S/D na artéria uterina esquerda antes e depois da exposição da mãe ao tabaco.**

*Nesta figura não estão visualizados os valores extremos. O asterisco indica que a variável mostrou significância estatística. A linha escura horizontal representa a mediana.*

A razão S/D na artéria cerebral média fetal não se modificou com o fumo materno. O valor da mediana para a razão S/D na artéria cerebral média foi de 5,83 antes do fumo materno e de 6,17 após ( $p=0,736$ ) (figura 19). Em três pacientes não foi possível verificar a razão S/D na artéria cerebral média fetal antes da exposição da mãe ao fumo, por dificuldades técnicas.

A mediana da razão S/D na artéria umbilical foi de 2,87 antes da exposição da mãe ao cigarro e de 2,82 após ( $p=0,554$ ) (figura 20).

**Tabela 5 - Razão S/D na artéria cerebral média fetal e artéria umbilical antes e depois do fumo materno**

	n	média	DP	mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>
<b>S/D ACM</b>						
antes	18	5,62	1,91	5,83	4,67	6,17
depois	21	7,40	3,16	6,17	5,10	10
<b>S/D AU</b>						
antes	21	2,97	0,53	2,87	2,66	3,19
depois	21	3,04	0,61	2,82	2,52	3,53

**n:** tamanho da amostra;

**DP:** desvio padrão da média;

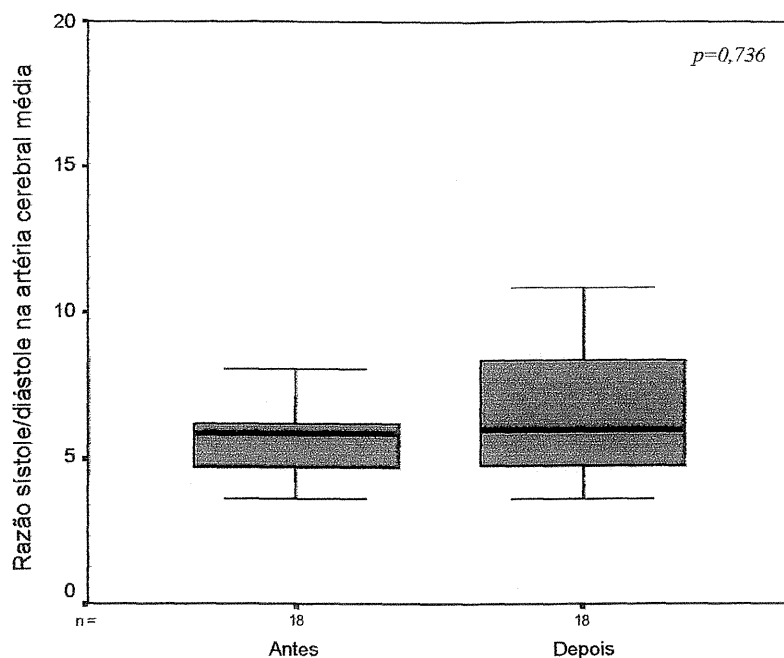
**P<sub>25</sub>:** percentil 25;

**P<sub>75</sub>:** percentil 75;

**S/D:** razão sístole/diástole;

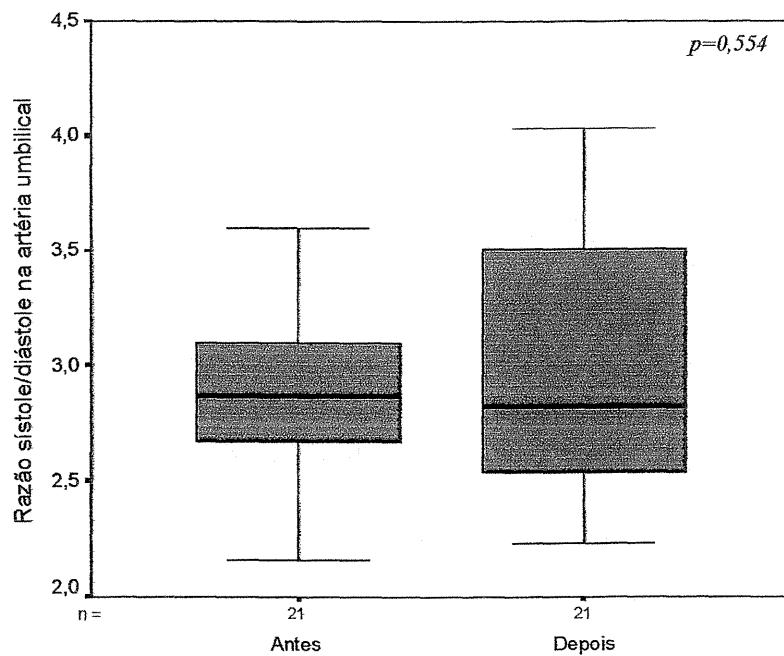
**ACM:** artéria cerebral média;

**AU:** artéria umbilical.



**Figura 19 - Razão S/D na artéria cerebral média fetal antes e depois do fumo materno.**

*A linha escura horizontal representa a mediana. Nesta figura não estão visualizados os valores extremos.*



**Figura 20 – Razão S/D na artéria umbilical antes e depois do fumo materno.**

*A linha escura horizontal representa a mediana. Nesta figura não estão visualizados os valores extremos.*

A mediana da fração de ejeção do ventrículo esquerdo antes do fumo materno foi igual a 59,72% e após foi igual a 57,37% ( $p=0,906$ ) (figura 21). Em três pacientes não foi possível verificar este parâmetro antes da exposição da mãe ao fumo por dificuldades técnicas. O mesmo ocorreu em quatro pacientes após a exposição da mãe ao fumo.

Não ocorreu modificação do índice de redundância do *septum primum* antes e depois da exposição da mãe ao fumo, sendo a mediana antes igual a 0,45 e depois igual a 0,52 ( $p=0,836$ ) (figura 22). Em três pacientes não foi possível verificar este parâmetro, tanto antes como depois da exposição da mãe ao fumo, por dificuldades técnicas.

**Tabela 6 - Fração de ejeção do VE fetal (%) e índice de redundância do *septum primum* antes e depois do fumo materno**

	n	média	DP	mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>
<b>FEVE</b>						
antes	18	59,84	9,57	59,72	23,69	65,80
depois	17	59,14	7,23	57,37	55,34	64,65
<b>IR</b>						
antes	18	0,46	0,06	0,45	0,43	0,47
depois	18	0,58	0,52	0,52	0,42	0,51

n: tamanho da amostra;

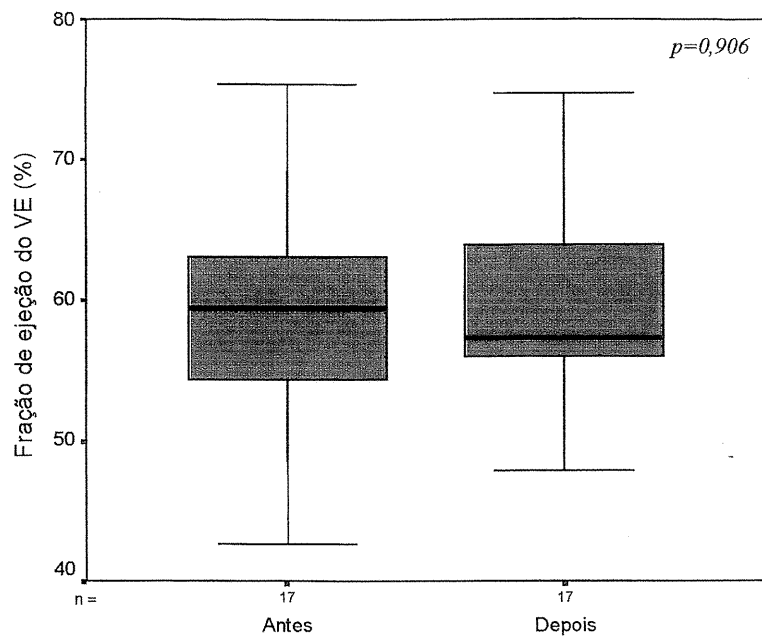
DP: desvio padrão da média;

P<sub>25</sub>: percentil 25; P<sub>75</sub>: percentil 75;

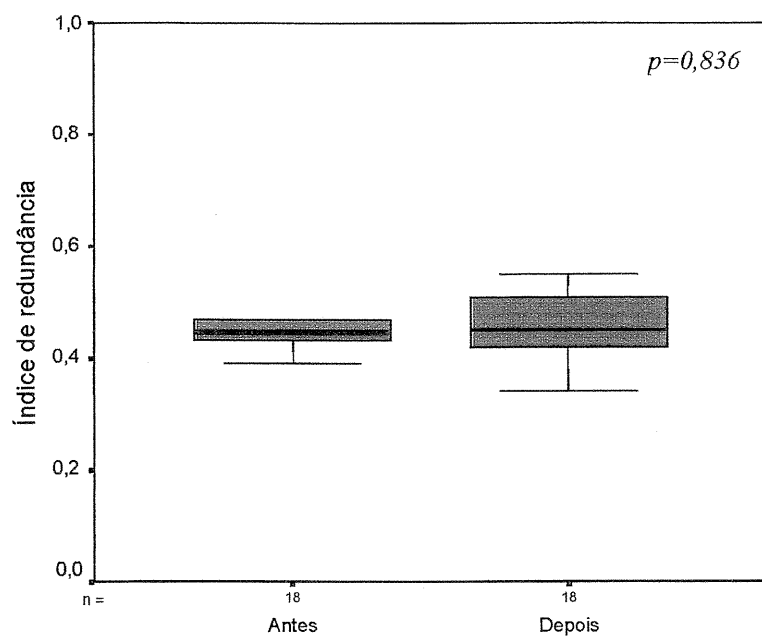
FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo;

IR: índice de redundância do *septum primum*.





**Figura 21 - Fração de ejeção do VE fetal antes e depois do fumo materno.**  
*A linha escura horizontal representa a mediana.*



**Figura 22 – Índice de redundância do septum primum antes e depois do fumo materno.**  
*A linha escura horizontal representa a mediana.*

Não foi encontrada modificação da velocidade do fluxo sistólico no *ductus arteriosus*. A mediana antes do fumo materno foi de 0,94 e após foi de 1,00 ( $p=0,154$ ) (figura 23).

Não houve, também, modificação da velocidade do fluxo sistólico na artéria pulmonar antes e após o fumo materno ( $p=0,958$ ) (figura 24).

**Tabela 7 - Velocidade do fluxo sistólico (m/s) no *ductus arteriosus* e na artéria pulmonar fetais, antes e depois da exposição da mãe ao cigarro.**

	n	média	DP	mediana	P <sub>25</sub>	P <sub>75</sub>
<b>PSDA</b>						
antes	21	1,03	0,49	0,94	0,78	1,06
depois	21	1,04	0,23	1,00	0,86	1,21
<b>PSAP</b>						
antes	21	0,78	0,33	0,69	0,61	0,85
depois	21	0,73	0,17	0,72	0,63	0,80

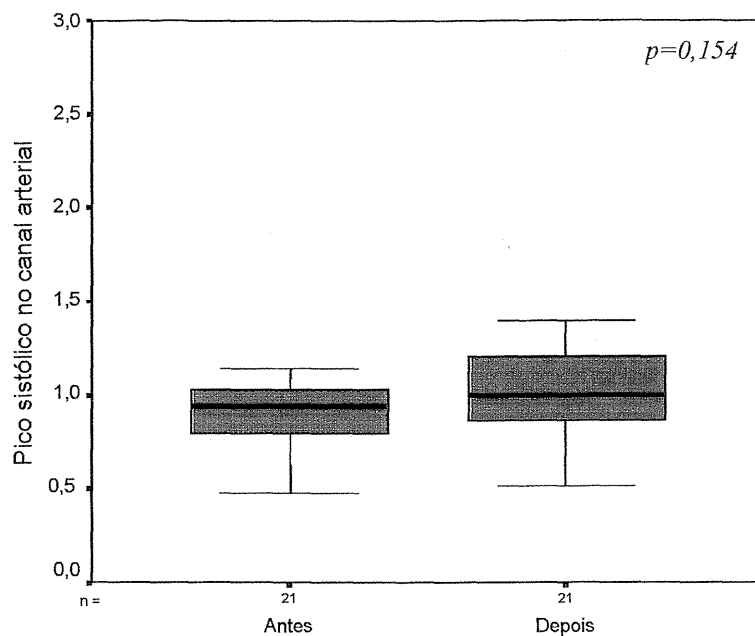
**n:** tamanho da amostra;

**DP:** desvio padrão da média;

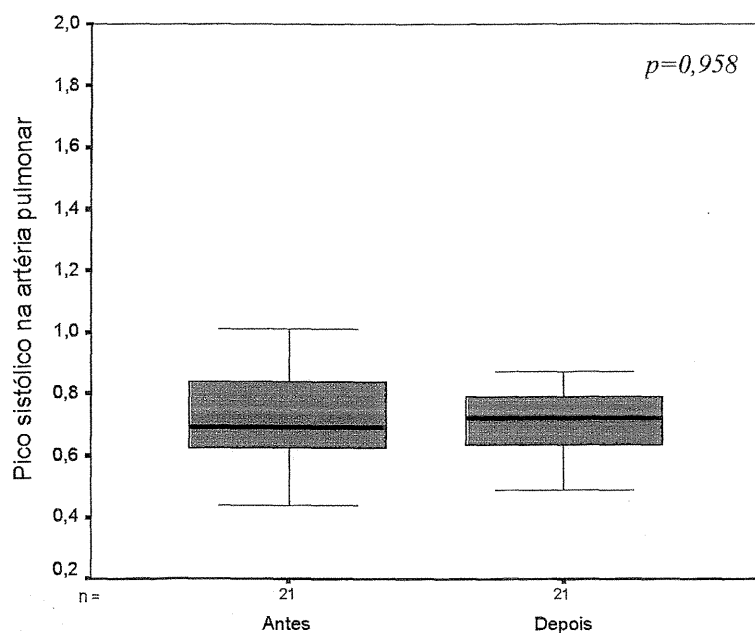
**P<sub>25</sub>:** percentil 25; **P<sub>75</sub>:** percentil 75;

**PSDA:** pico sistólico no *ductus arteriosus*;

**PSAP:** pico sistólico na artéria pulmonar.



**Figura 23 – Velocidade do fluxo sistólico (m/s) no *ductus arteriosus* antes e depois da exposição da mãe ao fumo.**  
*Nesta figura não estão visualizados os valores extremos. A linha horizontal representa a mediana.*



**Figura 24 – Velocidade do fluxo sistólico (m/s) na artéria pulmonar antes e depois da exposição da mãe ao fumo.**  
*Nesta figura não estão visualizados os valores extremos. A linha horizontal representa a mediana.*

## 5 DISCUSSÃO

A análise da metodologia deste trabalho é importante para que seja possível a identificação dos vieses eventualmente presentes nos resultados encontrados.

Os vieses de seleção foram controlados através de critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Foram incluídas somente gestantes fumantes, que apresentavam evolução normal, sem hipertensão, diabetes, infecções ou outras patologias que poderiam afetar o crescimento fetal normal, o fluxo placentário ou o coração fetal. Isso foi obtido através da aplicação de questionário a cada candidata ao exame e através da verificação da pressão arterial. No exame prévio à exposição da mãe ao fumo, era realizada a ultra-sonografia obstétrica para avaliar a idade gestacional, determinar o peso estimado do feto e descartar possíveis malformações fetais (BEHLE et al., 1998). O peso do feto deveria estar compatível com a idade gestacional (BRENNER et al., 1976). Situações como trabalho de parto prematuro, uso de drogas simpaticomiméticas ou de drogas ilícitas foram excluídas.

No que se refere aos possíveis vieses de confusão, destaca-se, em primeiro lugar, o controle sobre o estado comportamental do feto. Foram descritos dois estados comportamentais em que o feto pode se apresentar. O estado 1F, também chamado de sono quieto, equivalente ao sono não-REM, e o estado 2F, equivalente

ao sono REM, também chamado de sono ativo (NIJHUIS 1992; BEHLE et al., 1999).

Não foi levado em consideração o estado comportamental fetal como critério de inclusão neste trabalho. Sabe-se que, em fetos a termo e com crescimento normal durante a gestação, o índice de pulsatilidade na artéria carótida interna diminui durante o estado comportamental 2F em relação ao 1F. Da mesma forma, o pico sistólico no *ductus arteriosus* também diminui naquele estado, mas o mesmo não ocorre no cordão umbilical. Neste o fluxo é independente do estado comportamental. Para que fosse determinado previamente o estado comportamental, seria necessário mais tempo para realizar cada exame, o que não era viável na implementação prática desta pesquisa. Além disso, na segunda fase do exame, era necessário rapidez na identificação das variáveis hemodinâmicas para não perder o efeito da nicotina, com exceção da respiração fetal que logo pode ser identificada devido às alterações que ela causa na curva de velocidade de fluxo. Os estados comportamentais fetais não foram controlados na maioria dos trabalhos revisados na literatura médica, mas apenas a respiração fetal.

O índice de pulsatilidade nesses vasos é inversamente relacionado com a frequência cardíaca fetal e varia proporcionalmente com o grau de resistência periférica.

Neste trabalho, foi utilizada a aferição da razão S/D como uma forma de avaliar a resistência periférica e não o índice de pulsatilidade. A opção foi feita em função do fato de que a razão S/D é obtida de forma mais rápida que o índice de pulsatilidade, considerando-se que cada exame durava em média 40 minutos. Supõe-se que a razão S/D também se modifique nesses estados comportamentais, porque,

assim como o índice de pulsatilidade, ela leva em consideração a velocidade dos fluxos sistólico e diastólico.

Optou-se por estudar o fluxo na artéria cerebral média e não na carótida interna, por conveniência dos autores, sabendo-se que o fluxo nesses vasos são semelhantes.

Existem características individuais no modo como se inala a fumaça do cigarro, e isso pode modificar o grau de absorção dos componentes do mesmo. Existe uma variabilidade individual na absorção dos componentes do cigarro, portanto, o ideal seria que fosse possível a dosagem de nicotina ou de cotinina nos pacientes, já que existe uma relação dose-efeito. Como essa tecnologia não estava disponível, não foi possível controlar esse fator. No entanto foi solicitado às pacientes que se abstivessem do fumo por 12 horas antes do exame, pois dessa forma se permitiria que todas partissem de um nível sérico praticamente igual. A escolha do período de 12 horas deve-se ao fato de a meia-vida plasmática da cotinina durar aproximadamente esse período de tempo (LAMBERS e CLARK, 1996).

O nível da taxa de hemoglobina materna, não foi dosado no momento do exame, nem foi definido um valor crítico a partir do qual as pacientes seriam incluídas ou excluídas da pesquisa. Sabe-se que o monóxido de carbono liga-se à hemoglobina, produzindo carboxi-hemoglobina. Talvez esse efeito possa alterar-se com níveis baixos de hemoglobina, freqüentemente encontrados na gestação. Porém, como já foi citado previamente, NILSEN et al., 1984, encontraram que níveis de hemoglobina entre 9,0 e 11,9 parecem proteger o feto contra retardo de crescimento.

Os vieses de aferição foram controlados pela obtenção de três medidas do mesmo fluxo, utilizando-se a média das três medidas como o valor final a ser analisado. A variabilidade interobservador foi controlada pela utilização de dois observadores presentes no momento do exame, permanecendo sempre a mesma equipe para todos os pacientes. As medidas, entretanto, foram tomadas por somente um observador. Seria inviável tomar duas vezes cada medida (uma para cada observador), porque cada parâmetro era verificado três vezes, no exame, imediatamente após a paciente fumar. Nessa etapa, o tempo era exíguo, pois não se podia perder o efeito máximo da nicotina, que ocorre nos primeiros 15 minutos após a inalação da fumaça do cigarro (MORROW et al., 1988). Todos os exames foram gravados em fita magnética para reavaliação dos dados obtidos.

Ocorreu uma diminuição da razão S/D nas artérias uterinas esquerda e direita imediatamente após o ato de fumar, refletindo um provável aumento da velocidade de fluxo nesses vasos, quando deveria ser esperada uma diminuição da velocidade de fluxo, uma vez que é suposto que o baixo peso ao nascer associado ao uso do cigarro na gestação se deva ao baixo aporte de sangue para o feto. Isso ocorreu também no trabalho de CLARK e IRION, 1992, que pesquisaram os efeitos da nicotina através do seu uso endovenoso em fetos de ovelhas. Esses autores avaliaram diretamente o fluxo uterino através de intervenção hemodinâmica, sendo constatado que, com a infusão de  $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de nicotina, houve aumento do fluxo sanguíneo uterino, enquanto que, com doses maiores, houve diminuição do mesmo, sugerindo que esse efeito seja dose-dependente. É provável que o resultado obtido no presente trabalho se deva à utilização de um cigarro de baixo teor de nicotina. No estudo de MORROW et al., 1988, cuja metodologia é bem semelhante à do presente estudo,

em que as pacientes foram avaliadas imediatamente antes e depois do ato de fumar um cigarro que continha em média 1,05 mg de nicotina (quantidade aproximadamente duas vezes maior do que a utilizada nesta pesquisa), não foram demonstradas alterações na resistência vascular nas artérias uterinas medida pela razão S/D, sendo concluído que o efeito agudo do fumo se dá no lado fetal da placenta: esses autores encontraram um aumento significativo na razão S/D ao nível da artéria umbilical. Outra diferença entre aquele estudo e o presente projeto é que MORROW e colaboradores avaliaram as pacientes no período entre 36 e 41 semanas de gestação, enquanto que, no presente trabalho, a avaliação foi feita entre 18 e 36 semanas de idade gestacional.

Talvez este resultado tenha alguma relação com achados já descritos anteriormente na literatura médica de que o hábito de fumar, ironicamente, esteja associado a um risco reduzido de hipertensão durante a gravidez (SALAFIA e SHIVERICK, 1999). Isso poderia estar relacionado a um aumento do fluxo uterino por vasodilatação, não encontrado por esses autores. Num estudo publicado por ZHANG et al., em 1999, no qual foram utilizados dados de uma coorte prospectiva (Projeto Colaborativo Perinatal) em que foram coletadas informações detalhadas sobre a pressão arterial, proteinúria, hábito de fumar e as características morfológicas e histológicas da placenta, no total de 9651 primigestas saudáveis sem hipertensão crônica, foi constatado que, tanto a mulher fumante no passado como a gestante que manteve o hábito de fumar, estavam associadas a um risco reduzido de hipertensão na gravidez e pré-eclâmpsia, num padrão dose-dependente. Para as mulheres que fumavam 10 ou mais cigarros por dia, o risco relativo em relação à mulher que nunca fumou era de 0,6 (IC: 0,4-0,9) para hipertensão gestacional e 0,5 (IC: 0,4-0,7) para



pré-eclâmpsia. Segundo esses autores, essa associação não pôde ser explicada por fatores de confusão.

Não foi demonstrado diferença estatisticamente significativa na razão S/D ao nível da artéria umbilical, contrastando com os achados de MORROW et al., 1988, mas de acordo com o trabalho de LINDBLAD et al., 1988, que também não encontraram esse efeito no grupo de gestantes que fumaram um cigarro, porém, naquelas pacientes avaliadas imediatamente após fumarem dois cigarros, que continham em média 1,6mg de nicotina cada, ocorreu queda da resistência vascular umbilical medida pelo índice de pulsatilidade nesse vaso. Concluíram então que este efeito do cigarro, que é atribuído à nicotina também está relacionado à dose inalada. É provável que a concentração de nicotina contida no cigarro utilizado no presente estudo, que correspondia a 0,5mg, não seja a concentração suficiente dessa substância para alterar esse parâmetro.

NEWNHAM et al., 1990, não identificaram diferença estatisticamente significativa na razão S/D ao nível das artérias umbilical e uterina quando compararam gestantes fumantes com um grupo controle, porém as avaliações foram feitas no decorrer da gestação e não imediatamente após o ato de fumar. Esses autores concluíram que os efeitos do fumo na resistência vascular útero-placentária são periódicos e não contínuos.

Não ocorreu aumento significativo na razão S/D na artéria cerebral média do feto. Esse aumento foi descrito apenas, até o momento, num estudo realizado em fetos de ovelhas em que foi demonstrado aumento da resistência vascular nas artérias cerebrais após o uso endovenoso de nicotina, com conseqüente diminuição da perfusão cerebral (LAMBERS e CLARK, 1996). O objetivo de pesquisar esse

parâmetro foi o de utilizá-lo como uma forma indireta de avaliar a presença de hipóxia fetal.

Observou-se aumento da frequência cardíaca materna, das pressões sistólica e diastólica maternas e da frequência cardíaca fetal. Esses achados foram encontrados na maioria dos trabalhos que estudaram os efeitos agudos do fumo sobre a mãe e seu feto, e são atribuídos à nicotina, que libera substâncias adrenérgicas na circulação sanguínea (GRAÇA et al., 1991; MORROW et al., 1988; LINDBLAD et al., 1988; DUNSTER 1999). É provável que essas variáveis também se alterem em decorrência do efeito de outros componentes do cigarro, como, por exemplo, do monóxido de carbono (VÄLIMÄKI e RANTONEN, 1999). Uma limitação da presente pesquisa foi a impossibilidade de dosar a nicotina ou a cotinina plasmática nas mães, o que teria sido importante para avaliar a relação dose-efeito. Também não foi possível separar os efeitos dos diversos componentes do cigarro, por falta de tecnologia adequada para tal. Da mesma forma, não houve voluntários em uso de adesivos cutâneos de nicotina, o que é comum nos serviços que possuem programas de tratamento para o abandono do fumo. Esse grupo, que estaria livre do efeito do monóxido de carbono e dos outros componentes do cigarro, é geralmente utilizado para comparação com grupos de fumantes.

Não foi detectado diferença na fração de ejeção, no índice de redundância do *septum primum*, no fluxo sistólico do *ductus arteriosus* e da artéria pulmonar. Essas variáveis foram estudadas, pela primeira vez, em fetos de mães fumantes com o objetivo de procurar alterações agudas decorrentes do fumo.

Situações que afetam a pós-carga cardíaca podem alterar a fração de ejeção (MATTOS, 1999). Como o cigarro pode causar aumento da resistência vascular

periférica, ele poderia influenciar na contratilidade miocárdica, avaliada através da fração de ejeção, sendo por tal motivo considerado importante pesquisar esse parâmetro. Como a concentração de nicotina do cigarro utilizado neste projeto era baixa, de forma que também não alterou o fluxo umbilical, a resposta que se esperaria era justamente que a fração de ejeção permanecesse dentro dos parâmetros normais, o que ocorreu.

A avaliação da pré-carga cardíaca, através do estudo dos fluxos venosos do feto, não foi incluída nesta pesquisa. Sabe-se que, em situações de hipóxia, que poderia ser gerada pelo fumo na gestação, ocorre aumento do fluxo sanguíneo no *ductus venosus*, o que poderia influenciar também a função cardíaca fetal (DEVORE, 1996; HECHER e CAMPBELL, 1996).

Esse resultado sugere que o cigarro, na quantidade e qualidade estudadas, não afetou a função cardíaca sistólica do feto, apesar de causar aumento significativo da sua frequência cardíaca. O estudo da função diastólica inferida neste trabalho pelo índice de redundância do *septum primum*, relacionado à complacência ventricular esquerda, não mostrou, da mesma forma que o da função sistólica, modificações significativas. Assim, o que se observou foi uma modificação de parâmetros fisiológicos do coração fetal, como a frequência cardíaca, sem comprometimento hemodinâmico.

Destaca-se aqui também a importância de pesquisar o fluxo no *ductus arteriosus* e na artéria pulmonar, considerando a sensibilidade do canal arterial ao efeito das prostaglandinas, cuja liberação pode ser alterada pelo cigarro. Como esta é a primeira vez que se estuda a velocidade de fluxo nesses vasos relacionada ao fumo materno, não é possível saber se o resultado encontrado tem uma relação dose-efeito

com o conteúdo do cigarro utilizado nesta pesquisa. É possível que doses mais altas de nicotina produzam resultados diferentes.

Este projeto objetivou pesquisar as repercussões de doses baixas de nicotina na circulação útero-placentária e na hemodinâmica fetal. Todas as pesquisas revisadas na literatura médica que avaliaram esses parâmetros utilizavam doses maiores dessa substância. Talvez um planejamento de avaliações de grupos expostos a doses crescentes de nicotina fossem elucidar as variações de respostas encontradas neste trabalho e na literatura médica. Outro questionamento importante seria o de utilizar, para pesquisa do efeito do fumo materno sobre a circulação feto-placentária, um número menor de parâmetros, de forma que os exames pudessem ser mais rápidos, e, assim, ser possível obter uma amostra maior.

Ainda há muito o que estudar a respeito das respostas fisiológicas ou patológicas do feto exposto ao fumo. As alterações hemodinâmicas que acometem o feto de mãe fumante ainda estão longe do nosso pleno entendimento, obviamente não limitadas simplesmente a mecanismos de vasoconstrição e vasodilatação, mas a um envolvimento histológico e bioquímico complexo que necessita ser mais completamente elucidado.

## 6 CONCLUSÕES

Este estudo, realizado em gestantes fumantes crônicas, antes e depois da inalação de um cigarro com baixo teor de nicotina, permite as seguintes conclusões:

1- O fumo ocasiona aumento da frequência cardíaca fetal, mas não modifica a resistência vascular nas artérias umbilical e cerebral média;

2 - O fumo não altera a velocidade dos fluxos na artéria pulmonar e no canal arterial;

3- Não ocorre modificação na função sistólica do coração fetal, medida pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo, nem na função diastólica, inferida pelo índice de redundância do *septum primum*;

4- Ocorre aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial maternas;

5- Existe queda da resistência vascular nas artérias uterinas esquerda e direita, quantificada pela razão S/D.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allan L. Atlas Colorido de Cardiologia Fetal. Rio de Janeiro: Revinter; 1994.
2. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: A meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999; 93 (4): 622-27.
3. Behle I, Teixeira LP, Pontremoli M, Rynkowski CB, Zielinsky P. Efeitos da estimulação vibro-acústica na velocidade do sangue na artéria cerebral média e na frequência cardíaca fetal: I. Entre 35 e 41 semanas de gestação. *Rev Bras Gineco e Obstetr* 1999;21(8):459-63.
4. Behle I, Zielinsky P, Zimmer LP, Pontremoli M, Risch JN. Níveis de hemoglobina glicosilada e anomalias cardíacas em fetos de mães com diabetes mellitus. *Rev Bras Gineco e Obstetr* 1998;20(5):237-43.
5. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:555-64.
6. Brooke OG, Anderson HR, Bland JM, Peacock JL, Stewart CM. Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors, and psychosocial stress. *Br Med J* 1989;298:795-801.

7. Cha S , Zugaib M. *Medicina Fetal*. São Paulo: Atheneu; 1993.
8. Chatkin JM, Abreu CM, Dillemburg GA, Haggsträm FM. Manejo terapêutico do abandono do tabagismo. *Revista Médica da PUCRS* 2000;10(1):55-61.
9. Clark KE, Irion GL. Fetal hemodynamic response to maternal intravenous nicotine administration. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(6): 1624-31.
10. Cnattingius S, Granath F, Petersson G, Harlow B. The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N Engl J Med*, 1999;341: 943-8.
11. Coulson CC, Thorp JM, Purrington J, Stotchives JM, Ananth CV, Hartmann K. Effects of maternal smoking on amniotic fluid volume and fetal urine output. *Am J Perinatol* 1996;13(4):195-7.
12. DeVore GR. Assessment of venous flow in normal and high-risk fetuses: is the future now? *Prenat Neonat Med*, 1996;1:329-42.
13. Dunster KR. Physiologic variability in the perinatal period: origins, measurement, and applications. *Clin Perinatol Dec* 1999;26(4):801-10.
14. Dwyer T, Ponsonby AL, Couper D. Tobacco smoke exposure at one month of age and subsequent risk of SIDS – A prospective study. *Am J Epidemiol* 1999;149:593-602.
15. Ebrahim SH, Floyd RL, Merritt RK, De Cauple P, Holtzman D. Trends in pregnancy-related smoking rates in the United States, 1987-1996. *JAMA Jan* 2000;283:361-66.

16. Eliopoulos C, Klein J, Phan MK, Knie B, Greenwold M, Chitayat D, Koren G. Hair concentrations of nicotine and cotinine in women and their newborn infants. *JAMA* 1994;271(8):621-3.
17. Eriksson KM, Haug K, Salvessen KA, Nesheim BI, Nylander G, Rasmussen S, Andersen K, Nakling JO, Eik-Nes SM. Smoking habits among pregnant woman in Norway 1994-95. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:159-64.
18. Firpo C, Zielinsky P, Lima R, Martha V, Silva E. Estudo ecocardiográfico pré-natal da redundância do *septum primum* e sua relação com gênese de extrasístoles atriais no feto. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(2):153-7.
19. Firpo C, Zielinsky P. Mobilidade da borda do *septum primum*: uma alternativa para avaliação da função diastólica em fetos com miocardiopatia hipertrófica. *Rev Bras Ecocardiogr* maio 1997 [TL nº16].
20. Firpo C, Zielinsky P. Mobility of the *septum primum* in the developing human fetus. *Cardiol Young* 1998;8(1):67-70.
21. Firpo C. Medidas ecocardiográficas, fluxos atrioventriculares e mobilidade do *septum primum*: modificações evolutivas e implicações funcionais em fetos normais e de mães diabéticas. [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia; 2000.
22. Fleischer AC, Romero R, Manning FA, Jeanty P, James Jr AE. *The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 4ª edição. East Norwalk: Appleton e Lange; 1995.



23. Giacomini CB. Cortisol e sulfato de deidroepiandrosterona no sangue de cordão umbilical de recém-nascidos normais de mães fumantes e não-fumantes. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica; 1991.
24. Graça LM, Cardoso CG, Clode N, Calhaz-Jorge C. Acute effects of maternal cigarette smoking on fetal heart rate and fetal body movements felt by the mother. *J Perinat Med* 1991;19(5):385-90.
25. Hata T, Aoki S, Hata K, Ktao M. Intracardiac blood flow velocity waveforms in normal fetus in utero. *Am J Cardiol* 1987;464-8.
26. Hecher K, Campbell S. Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996;7:68-83.
27. Hess D, Hess L. *Fetal Echocardiography*. Connecticut: A. Simon & Schuster Co.;1999.
28. Ipsiroglu OS, Eichler F, Ipsiroglu SS. Cerebral Doppler sonography of the neonate: A résumé after 20 years and future aspects. *Clin Perinatol Dec* 1999;26(4):905-46.
29. Johns JM, Louis TM, Becker RF, Means LW. Behavioral effects of prenatal exposure to nicotine in guinea pigs. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1982;4(3):365-9.
30. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996; 20(2):115-26.

31. Leopold GR. Antepartum Obstetrical Ultrasound Examination Guidelines. *J Ultrasound Med* 1986;5:241-2.
32. Li CQ, Windsor RA, Perkins L, Goldenberg RL, Lowe JB. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993;269(12):1519-24.
33. Lindblad A, Marsal K, Andersson KE. Effect of nicotine on human fetal blood flow. *Obstet Gynecol* 1988;72(3):371-82.
34. Luck W, Nau H, Hansen R. Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8:384-95.
35. Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and milk of nursing smokers. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:9-15.
36. Mattos SS. *O Coração Fetal*. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
37. McBride CM, Curry SJ, Lando HA, Pirie PL, Grothaus LC, Nelson JC. Prevention of relapse in women who quit smoking during pregnancy. *Am J Public Health* 1999;89:706-11.
38. Morrow RJ, Ritchie JWK, Bull SB. Maternal cigarette smoking: The effects on umbilical and uterine blood flow velocity. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1069-71.
39. Netto ICO. *Epidemiologia do tabagismo no Rio Grande do Sul [Tese]*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.

40. Newnham JP, Patterson L, James I, Reid SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurements of fetal growth and on Doppler flow velocity waveforms. *Early Hum Devel* 1990;24:23-36.
41. Nijhuis JG. *Fetal Behaviour – Developmental and Perinatal Aspects*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
42. Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjø P. Smoking, hemoglobin levels, and birth weights in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:752-8.
43. Obwegeser R, Oguogho A, Ulm M, Berghammer P, Sinzinger H. Maternal cigarette smoking increases F<sub>2</sub>-isoprostanes and reduces prostacyclin and nitric oxide in umbilical vessels. *Prostaglandins and other Lipid Mediators* 1999;57:269-79.
44. Oncken CA, Hardardottir H, Hatsukami DK, Lupo VR, Rodis JF, Smeltzer JS. Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-fetal hemodynamics. *Obstet Gynecol* 1997;90(4):569-74.
45. Ostrea EM, Jr., Knapp DK, Romero A, Montes M, Ostrea AR. Meconium analysis to assess fetal exposure to nicotine by active and passive maternal smoking. *J Pediatr* 1994;124:471-6.
46. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR, Brooke OG. Cigarette smoking and birthweight: Type of cigarette smoked and a possible threshold effect. *Int J Epidemiol* 1991;20(2):405-12.

47. Reed KL, Meijboom EJ, Sahn DJ, Scagnelli AS, Valdes-Cruz LM, Shenker L. Cardiac Doppler flow velocities in human fetuses. *Circulation* 1986;73(1),41-6.
48. Richardson KK. Adolescent pregnancy and substance use. *JOGNN* 1999;28(6):623-27.
49. Sabbagha RE. *Diagnostic Ultrasound Applied to Obstetrics and Gynecology*. 3<sup>a</sup> edição. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.; 1994.
50. Sadler L, Belanger K, Saftlas A, Leaderer B, Hellenbrand K, McShary JE, Bracken MB. Environmental tobacco smoke exposure and small-for-gestational-age birth. *Am J Epidemiol* 1999;150:695-705.
51. Salafia C, Shiverick K. Cigarette smoking and pregnancy II: Vascular effects. *Placenta*,1999;20: 273-79.
52. Satoh S, Nakano H. Clinical application of the Doppler technique in monitoring the fetus. *Clinic Perinatol* 1999;26(4):853-92.
53. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:465-72.
54. Shiverick KT, Salafia C. Cigarette smoking and pregnancy I: Ovarian, uterine and placental effects. *Placenta* 1999;20: 265-212.

55. Slotkin TA, Epps TA, Stenger ML, Sawyer KJ, Seidler FJ. Cholinergic receptors in heart and brainstem of rats exposed to nicotine during development: implications for hypoxia tolerance and perinatal mortality. *Brain Res Dev Brain Res* 1999;113:1-12
56. Spiers PS. Disentangling the separate effects of prenatal and postnatal smoking on the risk of SIDS. *Am J Epidemiol* 1999;149:603-11.
57. Välimäki I, Rantonen T. Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Clin Perinatol* 1999;26(4):967-80.
58. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF. Fetal Biophysical profile scoring: Current status. *Clin Perinatol* 1989;16(3):661-89.
59. Vorherr H. Factors influencing fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:577-88.
60. Weese-Mayer DE. Prenatal cigarette smoke exposure: are we sleeping through the alarm? (Editorial; comment). *J Pediatr* 1999;135:18-9
61. Windham GC, Behren JV, Waller K, Fenster L. Exposure to environmental and mainstream tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1999;149:243-7.
62. World Health Organization (WHO). Substance abuse prevention promotes health. *The magazine of World Health Organization* July-August 1995;48(4):16-31.

63. World Health Organization (WHO). World Health Quarterly Rapport Trimestriel de Sanitaires Mondiales, 1998;51(1):3-15.
64. Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1407-13.
65. Zielinsky P, Haertel JC, Lucchese FA. Abordagem seqüencial das cardiopatias congênitas: um enfoque ecocardiográfico bidimensional. *Arq Bras Cardiol* 1985;45(2):129-44.
66. Zielinsky P. Cardiologia pré-natal: o feto como paciente. *Revista AMRIGS* 1992a;36(4):236-52.
67. Zielinsky P. Abordagem diagnóstica e terapêutica pré-natal das anormalidades cardíacas fetais. *ECO Revista Brasileira de Ecocardiografia*, 1992b;17:10-25.
68. Zielinsky P. Diagnóstico cardiológico intra-uterino e terapêutica pré-natal: as fronteiras da cardiologia fetal. In: Nesralla IA. *Cardiologia Cirúrgica: Perspectivas Para o Ano 2000*. São Paulo: Fundo BYK; 1994. p.161-83.
69. Zielinsky P, Firpo C, Lima R, Martha V, Silva E. Papel da membrana da fossa oval no desencadeamento de arritmias cardíacas fetais. *Rev Bras Gineco Obstet* 1995a;17(7):711-9.
70. Zielinsky P, Rossi R, Espinosa S, Aramayo AM, Behle I, Frantz N, Zimmer LP, Dillenburg RF. Procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos durante a vida fetal. *Revista AMRIGS*, 1995b;39(4):291-6.

71. Zielinsky P, Dillenburg R, Zimmer LP. Forame oval restritivo: uma causa de insuficiência cardíaca fetal. *Revista Brasileira de Ecocardiografia* 1996;25:12-16.
72. Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Estudo da história natural da hipertrofia miocárdica e sua associação com hiperinsulinismo em filhos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol* 1997a;64(6):389-94.
73. Zielinsky P, Hagemann LL, Zimmer LP, Ceccon G, Bonow FP, Oliveira LT. O papel da ultra-sonografia obstétrica de rotina no diagnóstico presuntivo de cardiopatias fetais. *Revista da AMRIGS* out/nov/dez 1997b;41(4):181-6.
74. Zielinsky P, Zimmer LP, Risch JN, Colvero MO, Schirmer M. Rastreamento de anormalidades cardíacas fetais durante a ecografia obstétrica. *Rev AMRIGS* 1997c;41(4):228-34.
75. Zielinsky P. Arritmias cardíacas fetais. Papel da ecocardiografia pré-natal no diagnóstico e na terapêutica intra-uterina. In: Cruz Fº FES, Maia IG. *Eletrofisiologia Clínica e Intervencionista das Arritmias Cardíacas*. Rio de Janeiro: Revinter; 1997d. p.317-23.
76. Zielinsky P. Malformações cardíacas fetais: diagnóstico e conduta. *Arq Bras Cardiol* 1997e;69(3):209-18.
77. Zimmer LP, Dillenburg RF, Dornelles AP, Andrade A, Zielinsky P. Restrição pré-natal do forame oval. *Arq Bras Cardiol* 1997;68(4):285-8.

78. Zimmer LP. Prevalência, risco e evolução de anormalidades cardíacas em 2034 fetos submetidos a ecocardiografia pré-natal em um centro de referência. [Dissertação]. Porto Alegre: Fundação Universitária de Cardiologia, 1997.
79. Zimmer LP, Zielinsky P, Echenique LM, Barcellos LMA, Borges FK. Diagnóstico clínico e manejo das anomalias cronotrunciais durante o período pré-natal. Revista do HCPA 1998;18 Supl.:230-31.



## **ANEXOS**

## Questionário e Protocolo de Pesquisa

Nome:  
 Endereço:  
 Fone:  
 Idade: Cor: B P outra:  
 Profissão:  
 Número médio de cigarros fumados por dia:  
 Gesta: Para: Abortos:  
 DUM:  
 Idade gestacional no momento do exame(pela DUM):  
 Idade gestacional pela Eco:  
 Intercorrências no pré-natal; Se presente descrever:  
 Tempo máximo para fumar o cigarro: 5 minutos  
 Marca do cigarro fumado:

### Antes e imediatamente após fumar 1 cigarro

- TA mãe
- FC mãe
- FCF
- Posição da placenta:
- Encurtamento circunferencial do VE ( $\Delta D$ ):  $\Delta D = \frac{DD-DS}{DD} \times 100$

Fração de Ejeção =  $\Delta D \times 1,3 + 25$

ANTES DS:..... DD:..... DEPOIS DS: ..... DD: .....

- Índice de redundância do *septum primum*:  $IP = \frac{A}{B}$

ANTES

A = excursão máxima da membrana da fossa oval = .....

B = diâmetro da átrio esquerdo = .....

DEPOIS: A = B =

## VELOCIDADE DE FLUXO SANGÜÍNEO

ANTES		medida 1	medida 2	medida 3	MÉDIA
SISTÓLICA					
	art cerebral média				
	art pulmonar				
	Canal arterial				
RELAÇÃO S/D					
	art cerebral média				
	art uterina direita				
	art uterina esquerda				
	art umbilical				

DEPOIS		medida 1	medida 2	medida 3	MÉDIA
SISTÓLICA					
	art cerebral média				
	art pulmonar				
	Canal arterial				
RELAÇÃO S/D					
	art cerebral média				
	art uterina direita				
	art uterina esquerda				
	art umbilical				

## CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### EFEITOS AGUDOS DO FUMO SOBRE A DINÂMICA CARDIOCIRCULATÓRIA FETAL - UP 2373/98

( Nome completo do paciente-preencher em letra de forma )

idade sexo

O Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul é um hospital que se mantém sempre atualizado nas técnicas mais modernas para o diagnóstico e tratamento das doenças cardíacas. Isto acontece, em grande parte, porque os profissionais que nele trabalham estão constantemente interessados em aperfeiçoar seus conhecimentos. Assim, muitas pessoas neste hospital trabalham em projetos de pesquisa, com o objetivo de descobrir novos conhecimentos que possam contribuir para melhorar a saúde de todos.

A Unidade de Cardiologia Fetal é a única na América Latina, pois através do seu trabalho é possível detectar muitos problemas do bebê ainda antes do nascimento, possibilitando um tratamento ou uma preparação melhor para o parto.

No entanto, este é um campo completamente novo na medicina, e há muitas coisas que ainda precisamos estudar. Por isto, gostaríamos de convidá-la para participar de um estudo que pode trazer benefícios para o seu bebê e para muitos outros bebês no futuro. Estamos selecionando gestantes que, de forma livre e espontânea, desejem participar de um estudo sobre os efeitos do fumo no coração do feto e na circulação do sangue fetal. Como o estudo é sobre a influência aguda que o fumo pode provocar no coração do bebê, estamos selecionando gestantes que são fumantes e que não deixaram de fumar durante a gravidez.

Este estudo será feito através de uma ecografia do bebê, onde o coração será cuidadosamente avaliado. Neste dia você não poderá fumar até o momento do exame, mas irá fumar durante o mesmo.

Com este exame você terá uma avaliação completa sobre o coração do seu bebê e poderá, sempre que desejar, dispor destas informações. Este conhecimento poderá abrir caminhos para prevenção do fumo na gestação.

Durante todo este tempo, estaremos à sua disposição para esclarecer dúvidas que você possa ter sobre este estudo. Você tem a liberdade de decidir retirar-se do estudo a qualquer momento, sem precisar justificar-se e sem que isso traga qualquer prejuízo à continuação do seu atendimento nesta Unidade.

As informações obtidas pelo estudo são de carácter confidencial e os autores comprometem-se a manter o sigilo sobre as mesmas para garantir a sua privacidade. Os autores também se propõem a arcar com os custos adicionais decorrentes do estudo.

Considerando o acima exposto.

O abaixo assinado e identificado, sob a responsabilidade do médico que assina este documento, declara ter recebido uma explicação clara e completa sobre a pesquisa acima mencionada a que submete-se de livre e espontânea vontade.