

SEBASTIÃO JOSÉ SARAIVA FILHO

**REPERCUSSÕES DO TABAGISMO NA ULTRA-SONOGRAFIA DA
PLACENTA, NA DOPPLERVELOCIMETRIA UTEROPLACENTÁRIA E
NO PESO FETAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina –
para obtenção de título de Mestre em Ciências.

**SÃO PAULO
2005**

SEBASTIÃO JOSÉ SARAIVA FILHO

**REPERCUSSÕES DO TABAGISMO NA ULTRA-SONOGRAFIA DA
PLACENTA E NA DOPPLERVELOCIMETRIA UTEROPLACENTÁRIA E
NO PESO FETAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina –
para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Orientador:

Prof. Dr. ANTONIO FERNANDES MORON

Co-orientador:

Prof. Dr. LUIZ ANTONIO BAILÃO

**SÃO PAULO
2005**

Saraiva Filho, Sebastião José

Repercussões do tabagismo na ultra-sonografia da placenta, na dopplervelocimetria uteroplacentária e no peso fetal. / Saraiva Filho, Sebastião José. -- São Paulo, 2005.

xv, 93 f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Obstetrícia.

Título em inglês: Repercussions of maternal smoking on placental sonography, uteroplacental Doppler and fetal growth.

1. Fumo. 2. Complicações na gravidez. 3. Placenta / Ultra-sonografia. 4. Circulação placentária.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – UNIFESP
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA – EPM
DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA
DISCIPLINA DE MEDICINA FETAL**

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA:
PROFA. DRA. MARY UCHIYAMA NAKAMURA

COORDENADORA DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM OBSTETRÍCIA:
PROFA. DRA. ROSIANE MATTAR

SEBASTIÃO JOSÉ SARAIVA FILHO

**REPERCUSSÕES DO TABAGISMO NA ULTRA-SONOGRAFIA DA
PLACENTA E NA DOPPLERVELOCIMETRIA UTEROPLACENTÁRIA E
NO PESO FETAL**

Presidente da banca:

Prof. Dr. ANTONIO FERNANDES MORON

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra.

MARY UCHIYAMA NAKAMURA

Prof. Dr.

AFONSO CELSO PINTO NAZÁRIO

Prof. Dr.

CARLOS GILBERTO ALMODIN

Prof. Dr.

JOÃO ALBERTO VILAR MAMEDE (Suplente)

DEDICATÓRIA

A meus pais (in memoriam)

Sebastião José Saraiva e

Raimunda Nonata Gomes Saraiva,

fontes de compreensão, humildade, honestidade, bondade,
responsabilidade, perseverança, determinação e amor.

Eles são o meu orgulho e modelo de verdadeira humanidade e
dignidade.

A meus irmãos, Socorro, José, Jesus, Gefferson,

Claudionor e Lourdes,

companheiros fieis, quase filhos, na aurora das nossas vidas. Hoje,
amigos afetuosos e nada econômicos na demonstração de carinho
e admiração. Aqui, a minha retribuição.

A minha esposa Diva,

solidária, incentivadora, colaboradora e amorosa,

portanto, co-responsável por esta singela obra.

A meus filhos Thiago, Victor, Marina, Eduardo e Carlito,

chafarizes de boas águas, propulsoras de novas energias, com as
quais fui capaz de manter o pique e atingir o alvo:

*Abrir, talvez, uma estrada ou apenas uma picada rumo à liberdade
por meio do saber. Uma verdadeira herança do velho bandeirante.*

Sigam-me!

RECONHECIMENTO

Professor Dr. Luiz Antonio Bailão

O brilhante professor que entusiasmou o aluno.
O profissional competente que impressionou o colega.
A integridade do homem reconhecida pelo seu semelhante.
O grande amigo pré-existente, finalmente encontrado.
Uma bela festa.
Um grande baile.
Um Bailão!

Professor Dr. Antonio Fernandes Moron

A bondade do homem abriu as portas
A pureza do coração permitiu a entrada
A beleza da alma alimentou a esperança
A dedicação do amigo sacramentou a aliança

O empenho do mestre gerou o saber
O modelo da criatura aprimorou o ser
Talvez eu seja o poeta
Mas a poesia é você.

GRATIDÃO

Ao Prof. Dr. ANTONIO FERNANDES MORON
Digníssimo Professor Titular do Departamento de Obstetrícia

Um modelo a ser seguido, pela afetividade, dedicação, competência, determinação, lisura e altruísmo.

À Profa. Dra. MARY UCHIYAMA NAKAMURA
Digníssima Chefe do Departamento de Obstetrícia

Detentora da fórmula mágica de conciliação da simplicidade com a erudição e a sabedoria.

À Profa. Dra. ROSIANE MATTAR
Digníssima Coordenadora do Curso de Pós-graduação em Obstetrícia

Extravagante no saber e na lealdade ao ideal do magistério celebrado no acolhedor recôncavo unifespiano.

Ao Prof. Dr. RENATO MARTINS SANTANA
Digníssimo Chefe da Disciplina de Medicina Fetal

Benevolência, paciência e observação em prol da ciência.

Ao Prof. Dr. LUIZ KULAY JR.
Digníssimo Professor Titular do Departamento de Obstetrícia

Da benevolência uma fonte, onde todos bebem e se alegram.

Ao Prof. Dr. LUIZ CAMANO
Digníssimo Professor Titular do Departamento de Obstetrícia

Enciclopédia prateada da moderna Obstetrícia

Ao Prof. Dr. ANTONIO RUBINO DE AZEVEDO
Digníssimo Professor Adjunto do Departamento de Obstetrícia

No meio acadêmico, o vigor do atleta, o dono da “bola”, um exemplo de vida.

AGRADECIMENTOS

Às amigas-irmãs Teresa Cristina Roselino Sicchieri Bailão (Tuka), Maria Christina dos Santos Rizzi (Chris) e Márcia Aparecida Coletto, pelo carinho, incentivo, apoio e ensinamentos ao longo desta bela empreitada.

Aos amigos Marcela, Adriany (secretárias oficiais), Eliana, Tiago, Marcelo e a todos do DIAGANOSIS – Curso de Treinamento em Ultra-sonografia, pela boa ajuda.

Ao amigo Hermes do Prado Jr., pelo apoio e colaboração na computação gráfica.

Aos amigos Daniel Cosenza e Léa Soussumi pela formatação do trabalho.

Aos amigos Antonio Dorival Campos e Gleici Perdona, pela significativa análise estatística.

Aos amigos professores doutores Mary Uchiyama Nakamura, Afonso Celso Pinto Nazário, Carlos Gilberto Almodin e Luiz Kulay Jr., pelas valiosas e indispensáveis correções do Projeto.

Aos amigos professores do Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, nas pessoas dos doutores Luiz Camano, Luiz Kulay, Rubino Azevedo, Rufino, Renato Santana, Roberto Cardoso, Jorge Kuhn, Abês, Luciano, Nivaldo, David Pares, Júlio, Nelson Sass, Eduardo Sousa, Rosiane Mattar, Regina Torloni, Cristina Guazzelli, e Suê pelos ensinamentos e exemplo de postura profissional ético-humanitária.

Aos amigos professores convidados de outras universidades, nas pessoas dos doutores Julene Carvalho, Carlos Murta e Iêda Russo, pelos ensinamentos de atualização.

Aos amigos residentes da Obstetrícia e acadêmicos da Escola Paulista de Medicina, por uma convivência científica positiva.

Às amigas da Casa Domingos Deláscio – Fátima Bortoletti, Maria do Carmo, Anelise, Irene, Vera, Marlene, Olívia e Conceição; as secretárias - Lucy, Mirian, Rosi, Lívia e Natalina, pelo carinho.

Aos inesquecíveis amigos e colegas da pós-graduação, nas pessoas de Cláudio Pires, Wagner, Atílio, Cordioli, Chinen, Ricardo, Rogério, Carla, Raquel e, em especial, aos da "Terceira Idade" – Chris, Angélica, Paulo Cossi, Guaraci, João Bortoletti e Maria Célia, por uma convivência alegre e fraterna.

Às amigas da BIREME – Maria Eliza, pela gentileza na elucidação de dúvidas sobre a estrutura da tese, e Isabel, pelo auxílio na identificação dos artigos científicos.

A todos os amigos que, direta ou indiretamente, colaboraram, destacando-se as pacientes gestantes que, de forma espontânea, tornaram possível a realização deste estudo.

SUMÁRIO

Folha de Identificação.....	iii
Termo de Aprovação.....	iv
Dedicatória.....	v
Reconhecimento	vi
Gratidão	vii
Agradecimentos.....	viii
Sumário.....	x
Lista de figuras.....	xi
Lista de tabelas.....	xii
Lista de abreviaturas e símbolos.....	xiii
Resumo.....	xv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Embriologia e fisiologia da placenta.....	3
1.2 Aspectos ultra-sonográficos.....	11
1.3 Objetivos.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	15
3 MÉTODOS.....	33
4 RESULTADOS.....	37
5 DISCUSSÃO.....	42
6 CONCLUSÕES.....	48
7 ANEXOS.....	49
8 REFERÊNCIAS.....	59
Abstract	
Apêndice	
Bibliografia consultada	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Formação da placenta. A, Secção frontal do útero, mostrando a elevação da decídua; B, Exposição das vilosidades coriônicas.....	04
Figura 2.	Formação da placenta. C e D, Secções sagitais de um útero grávido, mostrando a relação das membranas com a decídua.....	04
Figura 3.	Formação da placenta. E e F, Secções sagitais de um útero grávido, mostrando a relação das membranas com a decídua.....	05
Figura 4.	Desenho esquemático de secção transversal de uma placenta a termo, enfocando a vascularização.....	07
Figura 5.	Diagrama da graduação de calcificações placentárias.....	12
Figura 6.	Vício de fumar entre as gestantes estudadas	37
Figura 7.	Paridade das gestantes estudadas	37
Figura 8.	Percentual de placentas graus II e III.....	38
Figura 9.	Percentual de placentas grau III	39
Figura 10.	Doppler das artérias uterinas.....	41
Figura 11.	Doppler das artérias umbilicais.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Demonstração de calcificação placentária entre os grupos de não-fumantes e fumantes.....	38
Tabela 2.	Demonstração dos p-valores das comparações entre as não-fumantes e fumantes.....	39
Tabela 3.	Comparação das médias dos pesos fetais estimados entre as não-fumantes e fumantes.....	41
Tabela 4.	Demonstração dos p-valores de comparação do estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas e umbilicais entre os grupos de não-fumantes e fumantes e do peso fetal estimado nos diferentes momentos gestacionais.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACM – Artéria cerebral média
AHH - Hidroxilase aril hidrocarbono
AIG - Adequado para a idade gestacional
BPN - Baixo peso ao nascer
CA - Circunferência abdominal
CC - Circunferência craniana
CF - Comprimento do fêmur
CO - Monóxido de carbono
COHb – Carboxihemoglobina
CPP - Calcificação precoce da placenta
CU - Comprimento do úmero
DA - Dopamina
DEAH-S – Sulfato de epiandrosterona
DBP - Diâmetro bi-parietal
DIP - Doença inflamatória pélvica
DOPAC – Dihidroxifenilacético
DOPEG – Dihidroxifenilglicol
DPP – Descolamento prematuro da placenta
FCF - Frequência cardíaco-fetal
GIG – Grande para a idade gestacional
hCACTH - Adrenocorticotrofina coriônica humana
hCG – Gonadotrofina coriônica humana
hCS - Somatotrofina coriônica humana
hCT - Tirotrófina coriônica humana
IR - Índice de resistência
LA - Líquido amniótico
NE – Noradrenalina
PGI₂ – Prostaglandina I₂; prostaciclina
PIG - Pequeno para idade gestacional
PP – Placenta prévia

RCF - Restrição do crescimento fetal

RN - Recém-nascido

RNBP - Recém-nascido de baixo peso

RPM - Rotura prematura da placenta

SD – Sulfato de epiandrosterona

SIDS - Síndrome da morte súbita infantil

SUS – Sistema Único de Saúde

RESUMO

Objetivo: Avaliar as repercussões ultra-sonográficas do tabagismo materno sobre a placenta, com ênfase no seu grau de maturação (calcificação), e correlacionar estes achados com o padrão hemodinâmico uteroplacentário através da dopplervelocimetria das artérias uterinas e umbilicais e com o peso fetal. **Métodos:** Estudo de coorte com 244 gestantes, sendo 210 gestantes não-fumantes e 34 fumantes. Incluídas pacientes com gestação tópica, de filho único e sem intercorrência clínica ou obstétrica que pudesse alterar os pontos investigados. Os exames foram realizados numa série de quatro: o primeiro, até a 16ª semana gestacional, para a datação da gravidez; e os três posteriores, com 28, 32 e 36 semanas gestacionais, para a obtenção dos dados. Placenta grau III evidenciada antes de 36 semanas gestacionais foi considerada como calcificação precoce da placenta. A análise estatística utilizou o programa Stata 6.0 e o nível de significância fixado em 5% ($\alpha \leq 0,05$); foram aplicados o teste de associação qui-quadrado e o teste exato de Fisher na avaliação comparativa dos graus placentários, e o teste de Mann-Whitney para as variáveis índice de resistência (IR) das artérias uterinas e umbilicais e peso fetal. **Resultados:** observou-se maior frequência de placenta grau III nas fumantes, quando comparadas com as não-fumantes, na 32ª semana (5,9% versus 2,4%) e na 36ª semana (20,6% versus 14,3%), embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significantes. O estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas nos diferentes momentos gestacionais mostrou semelhança entre os dois grupos, enquanto o das artérias umbilicais exibiu uma diferença estatisticamente significativa na 32ª semana de gravidez. O peso fetal foi menor entre as fumantes em todo o estudo, mas estatisticamente significativo somente na 36ª semana. **Conclusões:** Não se evidenciou associação do tabagismo com a aceleração da maturação placentária. O tabagismo materno aumentou a impedância das artérias umbilicais na 32ª semana gestacional, mantendo as uterinas inalteradas. O vício de fumar apresentou associação negativa com o crescimento fetal potencial na 36ª semana de gravidez, possivelmente em decorrência das alterações vasculares no tecido placentário (calcificações), cuja incidência estatística ficou prejudicada pelo tamanho e característica da amostra estudada.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O tabagismo se constitui em importante problema de saúde pública^(1;2) e num desafio para a comunidade médica; ele é responsável por 20,0% das mortes nos países desenvolvidos⁽²⁾ e representa a terceira causa de óbito no mundo. Também, representa um fator negativo para a economia da sociedade mundial, uma vez que os valores arrecadados com os impostos sobre si são bem inferiores aos gastos com as conseqüências diretas e indiretas oriundas da sua prática.

As mulheres fumantes em idade reprodutiva ultrapassam os 30,0%, e apenas uma em cada cinco abandona o vício durante a gravidez.⁽¹⁾

As gestantes tabagistas representam um enorme sentimento de inquietude obstétrica, pois a estatística revela dados preocupantes: incidência de um terço entre as americanas e de um quarto entre as brasileiras⁽³⁾. Estas gestantes prejudicam a própria saúde, aumentam os riscos da gravidez e comprometem o bem-estar, o desenvolvimento, e até a vida dos seus filhos; as suas placentas exibem uma aceleração do processo natural de amadurecimento⁽¹⁾, culminando com a calcificação precoce da placenta, ocasionando uma redução do aporte nutricional fetal e conduzindo a uma restrição do crescimento fetal (RCF).⁽⁴⁾

As gestantes fumantes com idade inferior a 20 anos são as mais suscetíveis à calcificação precoce da placenta (CPP),⁽⁵⁾ e há predomínio de gestantes tabagistas jovens.⁽⁶⁾

A calcificação precoce da placenta em gestante tabagista está relacionada, principalmente, ao aumento da incidência de descolamento prematuro da placenta (DPP) e de RCF.⁽¹⁾

A restrição do crescimento fetal está associada a reduções agudas da circulação uteroplacentária causada pela nicotina contida na fumaça do cigarro⁽⁷⁾ e a graves implicações perinatais e pós-natais, sendo estas afetadas aos planos físico, mental, intelectual e comportamental.⁽⁸⁾ Por outro lado, sabe-se que estas reduções, quando severas, podem matar o feto.⁽⁷⁾

Portanto, diante desses devastadores efeitos do fumo sobre a placenta e, conseqüentemente, sobre a mãe e o feto, parece justificável a realização do presente estudo.

Assim, este trabalho dará ênfase à análise do processo de maturação da placenta, observando os graus placentários, segundo os critérios estabelecidos por Grannum et al.,⁽⁹⁾ e, ao mesmo tempo, correlacionando estes achados com os resultados da dopplervelocimetria da circulação uteroplacentária, obtidos pela medida do índice de resistência (IR) das artérias uterinas e umbilicais e com o peso fetal, uma vez que na literatura médica encontramos estes estudos feitos em separado.

*1.1 EMBRIOLOGIA E
FISIOLOGIA DA PLACENTA*

1.1 EMBRIOLOGIA E FISILOGIA DA PLACENTA

1.1.1 Desenvolvimento Placentário

A placenta começa a se formar já no fim da primeira semana do período pré-embrionário, com a implantação do blastocisto na cavidade uterina (Figura 1), a partir de uma camada de células denominada trofoblasto. Esta se diferencia em duas camadas: uma interna, o citotrofoblasto; e uma externa, o sinciotrofoblasto ou sincício.⁽¹⁾

O fim da segunda semana se caracteriza pelo aparecimento das vilosidades coriônicas primitivas, as quais são oriundas da proliferação e projeção do citotrofoblasto para dentro do sinciotrofoblasto. Estas vilosidades representam o primeiro estágio no desenvolvimento das vilosidades coriônicas da placenta.⁽¹⁾

No início da terceira semana, o mesênquima cresce para dentro das vilosidades coriônicas primárias para formar um eixo de tecido conjuntivo frouxo. Neste estágio as vilosidades, agora chamadas de vilosidades secundárias, cobrem toda a superfície do saco coriônico. Algumas células mesenquimais das vilosidades diferenciam-se em capilares sangüíneos, que se fundem e formam redes capilares arteriovenosas (*embriões com 15 a 20 dias*). As vilosidades contendo vasos sangüíneos no seu interior passam a ser chamadas vilosidades pedunculares ou vilosidades coriônicas terciárias. Os vasos nestas vilosidades vão se comunicar com o coração embrionário.⁽¹⁾

No fim da terceira semana o sangue embrionário passa a circular pelos capilares das vilosidades coriônicas. O oxigênio e os nutrientes transportados pelo sangue materno contido nos espaços intervilosos, difundem-se através das paredes das vilosidades (membranas placentárias) e penetram nos capilares fetais. De forma inversa, o dióxido de carbono e os produtos excretados difundem-se do sangue dos capilares fetais para o sangue materno através das paredes das vilosidades.⁽¹⁾

Por volta da oitava semana, as vilosidades coriônicas cobrem a totalidade da superfície do saco coriônico. Com o crescimento deste saco, as vilosidades associadas à decídua capsular vão sendo comprimidas, e seu suprimento sangüíneo é reduzido; elas degeneram (Figuras 2 e 3), dando lugar a uma área nua relativamente avascular, conhecida como córion liso. Ao mesmo tempo, as vilosidades associadas à decídua basal aumentam de número e de tamanho rapidamente, ramificando-se de modo

profuso, recebendo o nome de córion frondoso. O aumento da espessura placentária se dá pelo brotamento das vilosidades terciárias, espessamento este que prossegue até cerca de 18 semanas da fertilização (20 semanas gestação), cobrindo de 15,0 a 30,0% da decídua.⁽¹⁾

Ao término do 4º mês, a decídua basal está quase totalmente substituída pelo componente fetal da placenta.⁽¹⁾

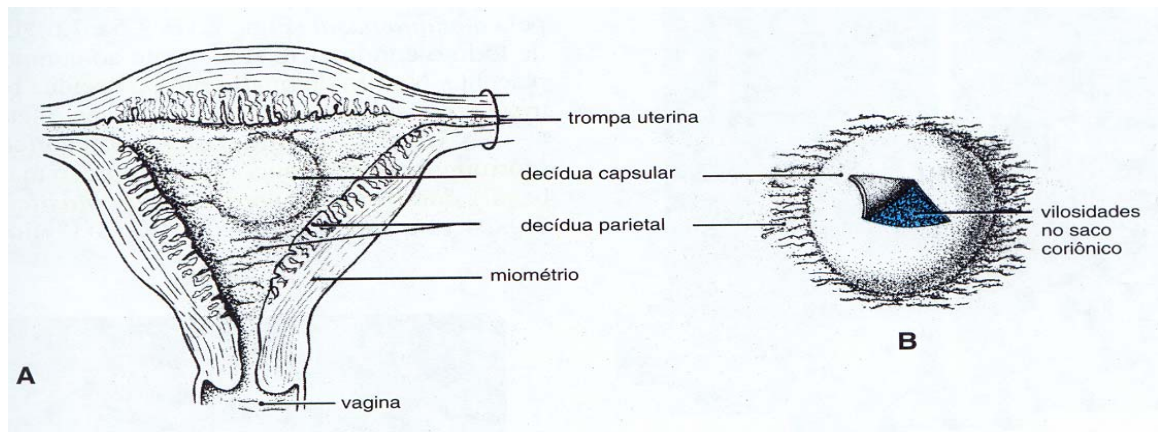


Figura 1. A, Secção frontal do útero, mostrando a elevação da decídua causada pela expansão do saco coriônico de um embrião de quatro semanas, implantado no endométrio da parede posterior. B, Desenho ampliado do sítio de implantação. As vilosidades coriônicas foram expostas pela secção e abertura da decídua capsular.

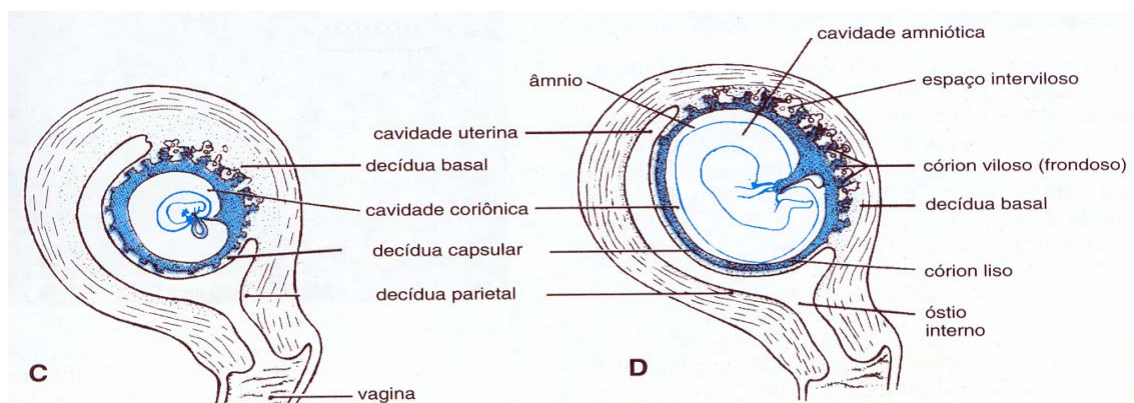


Figura 2. C e D, Desenhos de secções sagitais de um útero grávido, mostrando as mudanças na relação das membranas fetais com a decídua. Em C, a idade gestacional é de cinco semanas. Em D, as vilosidades coriônicas persistem somente onde o córion está associado à decídua basal, onde se forma a placenta.

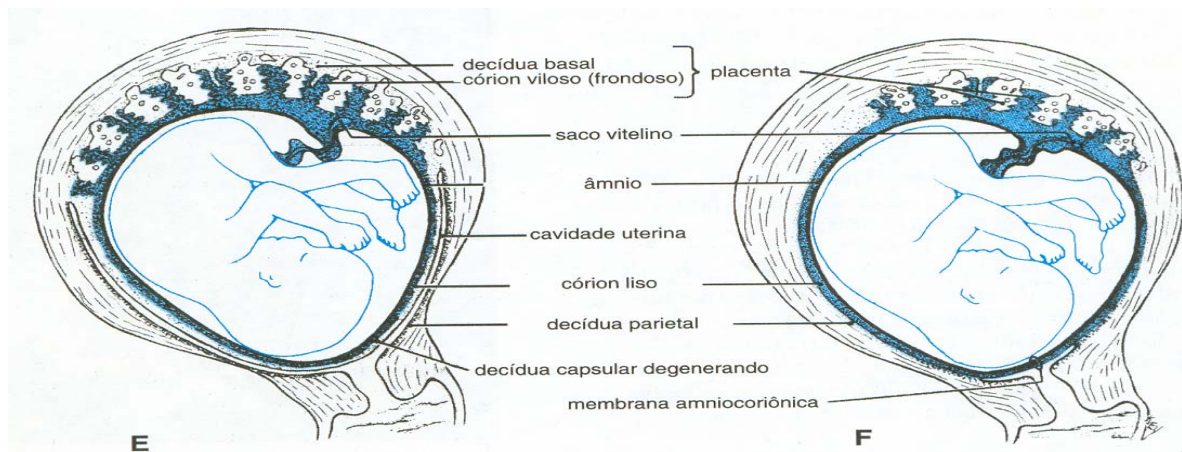


Figura 3. Desenhos de secções sagitais de um útero grávido, mostrando as mudanças na relação das membranas fetais com a decídua. Em ambos, as vilosidades coriônicas persistem somente onde o córion está associado à decídua basal, onde se forma a placenta. Em F, a idade gestacional é de vinte e duas semanas; o âmnio e o córion estão fundidos entre si e com a decídua parietal, obliterando, assim, a cavidade uterina. (Reproduzidos de Moore KL & Persaud TVN: Embriologia Clínica. 5ª ed. Rio de Janeiro – RJ. Editora Guanabara Koogan 1994:111).

A junção fetomaterna

O componente fetal da placenta (córion viloso) está acoplado ao componente materno da placenta (decídua basal) pelo revestimento citotrofoblástico externo. As vilosidades-tronco prendem-se à decídua basal por meio do revestimento citotrofoblástico. Estas vilosidades, por sua vez, sustentam a placa coriônica à decídua basal. Artérias e veias maternas passam livremente através das falhas no revestimento citotrofoblástico e abrem-se no espaço interviloso. Este espaço é dividido em compartimentos pelos septos da decídua, mas existe comunicação entre os espaços de diferentes compartimentos porque os septos não chegam à placa coriônica.⁽¹⁾

A membrana amniocoriônica

O saco amniótico cresce mais rápido do que o saco coriônico, por isso, as paredes do âmnio e do córion liso fundem-se com a decídua capsular e, após o desaparecimento desta parte da decídua, funde-se com a decídua parietal. A ruptura

prematura desta membrana ("bolsa d'água") constitui o evento mais comum que leva ao trabalho de parto prematuro.⁽¹⁾

A circulação placentária

A circulação placentária se dá "através das numerosas ramificações que emergem dos lados das vilosidades-tronco (Figura 4), onde ocorre a maior parte das trocas de materiais entre a mãe e o feto. As duas circulações são separadas pela membrana placentária, muito delgada, que se compõe de tecidos extra-fetais".⁽¹⁾

A circulação placentária fetal

O sangue desoxigenado sai do feto e passa pelas artérias umbilicais da placenta; essas artérias se dividem em vários vasos – *no local onde o cordão se liga à placenta* – dispostos radialmente que se ramificam livremente na placa coriônica antes de penetrarem nas vilosidades. Os vasos sanguíneos formam um extenso sistema arteriocapilar-venoso no interior de cada vilosidade, trazendo o sangue fetal para muito perto do sangue materno. Normalmente, não há mistura entre o sangue materno e o fetal, mas pequenas quantidades de sangue fetal podem penetrar na circulação materna através de falhas diminutas que às vezes se formam na membrana placentária.⁽¹⁾

O sangue fetal oxigenado é transportado através de veias de paredes finas que acompanham as artérias placentárias de volta ao sítio de implantação do cordão umbilical, onde convergem para formar a veia umbilical. Este grande vaso conduz o sangue oxigenado para o feto.⁽¹⁾

A circulação placentária materna

No espaço interviloso, o sangue fica temporariamente fora do sistema circulatório materno; ele entra nesse espaço através de artérias – *80 a 100* – espiraladas da decídua basal. O sangue que chega está com uma pressão mais alta do que aquele no espaço interviloso, por isso, ele jorra em direção à placa coriônica, que forma o "teto" do espaço interviloso. Com a redução da pressão, o sangue flui

vagarosamente em torno da superfície das vilosidades, permitindo uma troca de produtos metabólicos e gasosos com o sangue fetal. Finalmente, o sangue materno retorna às veias endometriais e daí vai para a circulação materna.⁽¹⁾

O bom desenvolvimento do embrião/feto depende mais de uma exposição adequada das vilosidades coriônicas ao sangue materno do que de qualquer outro fator. Reduções agudas da circulação uteroplacentária (p.ex: causada pela nicotina contida na fumaça do cigarro) resultam em hipoxia fetal e RCF. Diminuições severas da circulação uteroplacentária podem causar a morte fetal. O espaço interviloso da placenta madura contém cerca de 150ml de sangue, o qual é reabastecido de três a quatro vezes por minuto. Os fatores maternos que atuam ao longo da gestação, como o fumo, tendem a produzir a RCF e bebês pequenos.⁽¹⁾

O sangue materno flui para os espaços intervilosos em jatos afunilados, e ocorrem trocas entre o sangue fetal e o materno que circula nas vilosidades (ramos das vilosidades-tronco). O sangue arterial afluyente empurra o sangue venoso para fora pelas veias endometriais que estão espalhadas por toda a superfície da decídua basal (Figura 4). Observa-se que as artérias umbilicais conduzem sangue fetal desoxigenado (mostrado em azul) para a placenta e que as veias umbilicais carregam sangue oxigenado (mostrado em vermelho) para o feto. Os cotilédones estão separados um do outro pelos septos deciduais da porção materna da placenta. Cada cotilédone consiste em duas ou mais vilosidades-tronco principais e seus muito ramos. Neste desenho, apenas uma vilosidade-tronco principal é mostrada em cada cotilédone, mas estão indicados os cotos das que foram seccionadas e removidas.⁽¹⁾

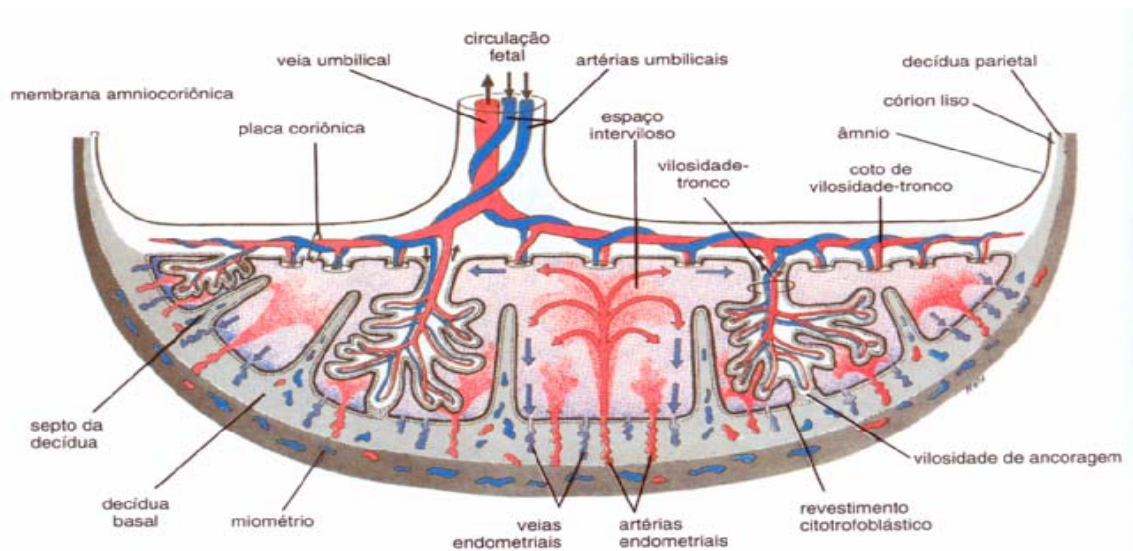


Figura 4. Desenho esquemático de secção transversal de uma placenta de termo mostrando: (1) a relação entre o córion viloso (frondoso) (porção fetal da placenta) e a decídua basal (porção materna da placenta); a circulação placentária fetal; e (3) a circulação placentária materna. (Reproduzido de Moore KL & Persaud TVN: Embriologia Clínica. 5ª ed. Rio de Janeiro – RJ. Editora Guanabara Koogan 1994:114).

A membrana (barreira) placentária

A membrana placentária se constitui de tecidos extra-fetais que separam o sangue materno do fetal. Até cerca de 20 semanas ela é formada por quatro camadas: (1) sincitiotrofoblasto, (2) citotrofoblasto, (3) tecido conjuntivo da vilosidade coriônica, e (4) endotélio dos capilares fetais. Após esse período, alterações histológicas culminam com um citotrofoblasto atenuado nas vilosidades-tronco. Por fim, este desaparece ao longo de extensas áreas de vilosidades, deixando, em muitas áreas, apenas três camadas. Também, com a aproximação do fim da gravidez, há a formação de material fibrinóide nas superfícies vilosas, o qual consiste em fibrina e outras substâncias não identificadas. O material fibrinóide resulta principalmente do envelhecer e parece reduzir o funcionamento placentário.⁽¹⁾

1.1.2 Fisiologia Placentária

Dentre as inúmeras funções da placenta, destacam-se fundamentalmente três:

1. Metabolismo

Particularmente durante o começo da gravidez, a placenta sintetiza glicogênio, colesterol e ácidos graxos, que vão nutrir o embrião/feto.

2. Transporte de substâncias

Gases – o oxigênio, o dióxido de carbono e o monóxido de carbono atravessam a membrana placentária por difusão simples. A eficiência em trocas gasosas da membrana placentária aproxima-se da dos pulmões. A quantidade de oxigênio que alcança o embrião/feto é mais limitada pelo fluxo do que por difusão; portanto a hipoxia fetal resulta primariamente de fatores que diminuem o fluxo sanguíneo uterino ou o fluxo sanguíneo fetal.⁽⁷⁾

Nutrientes – a água é trocada rápida e livremente entre mãe/feto, e em volumes cada vez maiores com o avanço da gravidez; há pouca ou nenhuma transferência de colesterol, triglicérides ou fosfolípido maternos; as vitaminas hidrossolúveis atravessam melhor que as lipossolúveis; e a glicose da mãe e aquela produzida pela placenta, passam rapidamente para o embrião/feto.⁽⁷⁾

Hormônios – os hormônios protéicos passam de forma insignificante, exceto a tiroxina e triiodotironina; os esteróides conjugados passam livremente; a testosterona e certas progestinas sintéticas cruzam e podem causar masculinização dos fetos femininos.⁽⁷⁾

Eletrólitos – o líquido intravenoso recebido pela mãe passa para o feto, influenciando na sua condição hidroeletrólítica.⁽⁷⁾

Anticorpos – Alguma imunidade passiva é conferida ao feto por passagem de anticorpos maternos (difteria, varíola e sarampo), outras (coqueluche e varicela) não; as globulinas alfa e beta passam em pouca quantidade, mas muitas das globulinas, especialmente a IgG (7S) chegam rapidamente ao feto. Até bem depois do nascimento poucos anticorpos são produzidos pelo feto.⁽⁷⁾

Produtos de excreção – o dióxido de carbono difunde-se mais rapidamente do que o oxigênio; a uréia e o ácido úrico atravessam por difusão; e a bilirrubina é prontamente eliminada. ⁽⁷⁾

Drogas – a maioria das drogas e seus metabólitos atravessam a placenta por difusão simples. À medida que a gravidez avança, a membrana placentária torna-se mais fina, permitindo a passagem de algumas drogas, muitas das quais – *talidomida* – causam malformações fetais; drogas usadas pela gestante costuma levar o feto a uma dependência, podendo o recém-nascido (RN) apresentar sintomas de abstinência; todos os sedativos e analgésicos atingem o feto. ⁽⁷⁾

Agentes infecciosos – o citomegalovírus, a rubéola e os vírus Coxsackie e os vírus associados à varíola, varicela, sarampo e poliomielite podem atravessar a placenta e causar infecção fetal. Alguns desses agentes podem ocasionar malformações congênitas e/ou morte fetal – *o vírus da rubéola, microorganismos como Treponema pallidum, causando a sífilis e o Toxoplasma gondii produzindo destruição no encéfalo e nos olhos.* ⁽⁷⁾

Outras substâncias – quando o feto é Rh-positivo e a mãe Rh-negativo, as células fetais podem estimular a produção de anticorpos anti-Rh por parte da mãe que, passando ao feto, causará hemólise das hemácias fetais, provocando anemia, hidropisia e morte. A eritroblastose fetal vem se tornando menos comum devido ao uso da imunoglobulina Rh administrada à mãe. ⁽⁷⁾

3. Secreção endócrina:

Hormônios proteicos (gonadotrofina coriônica humana (hCG), somatotrofina coriônica humana (hCS), tirotrófina coriônica humana (hCT) e a adrenocorticotrofina coriônica humana (hCACTH) e esteróides (progestinas e estrógenos). ⁽⁷⁾

Líquido amniótico e sua formação

Segundo Guyton & Hall, ⁽¹⁰⁾ normalmente, a quantidade de líquido amniótico (LA) produzido na gravidez está em torno de 500 a 1000ml. Em média, a água do LA é

substituída uma vez a cada 3 horas, enquanto os eletrólitos sódio e potássio o são a cada 15 horas. Uma porção do LA deriva da excreção renal do feto e, certa quantidade de absorção acontece através do trato gastrintestinal e dos pulmões do mesmo. Contudo, mesmo após a morte fetal intra-útero, a rotatividade do LA é ainda a metade daquela que existe quando o feto é normal, indicando que grande parte do LA é formada e absorvida diretamente pelas membranas amnióticas, as quais também apresentam um papel regulador do volume total do líquido, mas o volume também aumenta quando aumenta a excreção fetal de urina e diminui quando não há excreção de urina.

1.2 ASPECTOS ULTRA- SONOGRÁFICOS

1.2 ASPECTOS ULTRA-SONOGRÁFICOS

1.2.1 Ecotextura placentária

Ao exame ultra-sonográfico, a placenta normalmente assume uma textura de padrão granular difuso e ecogênico, resultante dos ecos produzidos nas vilosidades, que são banhadas em sangue materno; as veias de drenagem são visíveis ao longo de toda a placa basal e dos septos, permanecendo essa textura inalterada durante toda a gravidez, exceto pelo depósito de cálcio, fenômeno fisiológico que ocorre ao longo da gestação.⁽¹¹⁾

Baseados na menor ou maior deposição de cálcio intraplacentário evidenciada pela ultra-sonografia durante a gravidez, Grannum et al, em 1979,⁽⁹⁾ (Figura 5) estabeleceram a classificação da placenta em quatro graus: grau 0, quando a placenta mostra a placa corial lisa e uma eco-textura homogênea, sem sinais de calcificação, vista no primeiro e segundo trimestres; grau I, aquela na qual a placa corial está ondulada, apresentando pontos de calcificação esparsos intraplacentários, principalmente na camada basal, observada desde a 31ª semana até o termo; grau II, placenta com placa basal calcificada e porções septais parcialmente calcificadas, em forma de vírgula, estendendo-se para a placenta a partir de entalhes da lâmina coriônica, presente da 33ª semana ao termo; e grau III, a placenta apresenta áreas de calcificação em forma de anel, decorrentes do aprofundamento da placa corial até a placa basal, parecendo corresponder a cotilédones, evidenciada da 35ª semana ao termo, e representa o grau máximo de maturação.

A placenta nem sempre atinge a sua plena maturidade, ou seja, o grau III está presente em apenas 15,0% da gestação a termo.^(12;13) Mas, segundo Hill et al.,⁽¹⁴⁾ este percentual pode atingir 17,7%, ou ainda 34,0%, conforme Vosmar et al.⁽¹⁵⁾

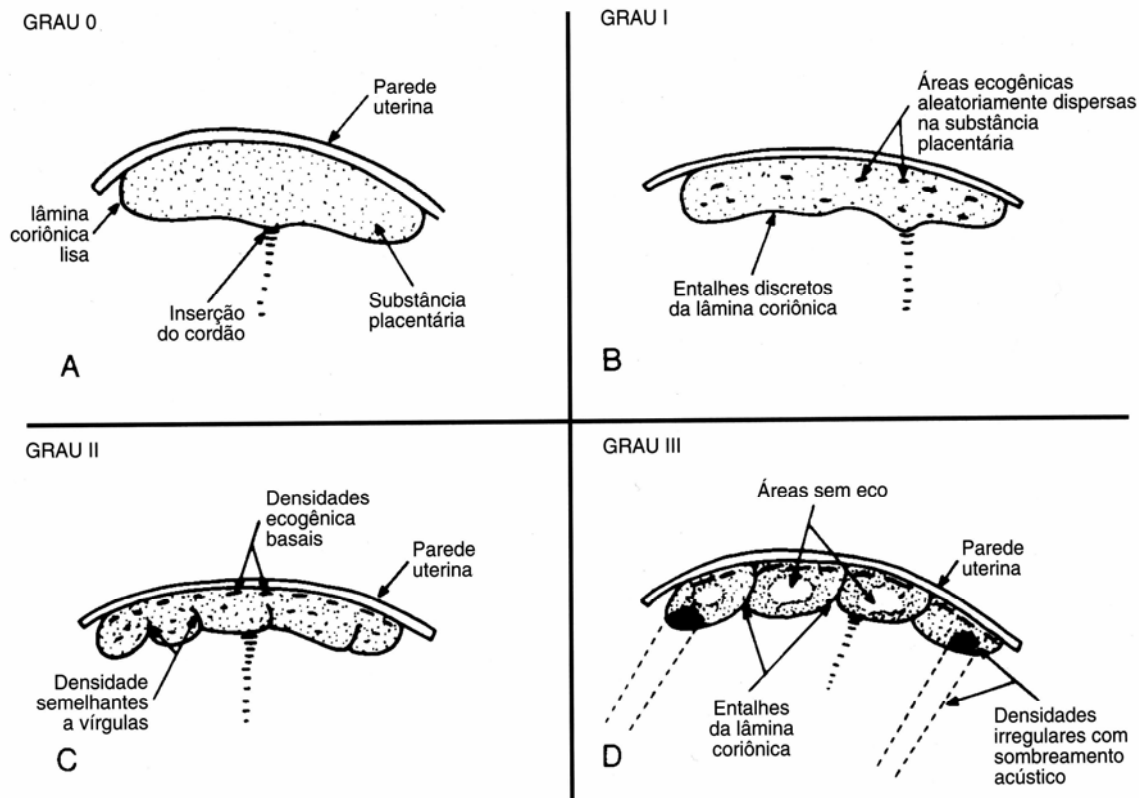


Figura 5. Diagrama da graduação de calcificações placentárias. (Reproduzida de Grannum PAT, Berkowitz RL, Hobbins JC: The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. Am J Obstet Gynecol 1979;133:915).

Estudos combinados da placenta à luz da histologia, radiologia e ultra-sonografia mostraram que a imagem ultra-sonográfica de calcificação placentária decorre dos seus processos de calcificação reticular e degeneração fibrinóide. ⁽¹³³⁾

A aceleração do processo natural de maturação placentária ao longo da gestação ou calcificação precoce da placenta (CPP), é caracterizada pelo aparecimento dos graus II e III antes da 33^a. e 35^a semanas gestacionais respectivamente ⁽⁹⁾ ou quando se evidencia o grau III abaixo de 37 semanas de gravidez, ^(5;16) ou ainda quando ocorre o grau III antes da 36^a semana. ⁽¹⁷⁾

Neste estudo, a calcificação precoce da placenta (CPP) foi considerada como o aparecimento do grau III até 36 semanas.

A fundamental importância da constatação ultra-sonográfica da CPP reside na sua associação com inúmeras alterações materno-fetais, em especial, com a RCF,^(5;18-26) atingindo mais os fetos masculinos.⁽⁶⁾

A RCF apresenta um desdobramento de consequências negativas perinatais e pós-natais, podendo estas afetar tanto o plano físico como o mental, o intelectual e o comportamental.⁽²⁷⁾

Segundo Hadlock,⁽²⁸⁾ medidas abaixo do 10º percentil para idade conhecida são altamente sugestivas de alterações do crescimento, e medidas abaixo do 3º percentil para a idade são consideradas evidências inquestionáveis de RCF.

1.2.2 Dopplervelocimetria uterofetal

Surgem na década de 80 os principais estudos de avaliação dos efeitos do tabagismo materno sobre o fluxo sanguíneo do feto. Inicialmente, é feita uma associação do fumo com alterações do fluxo na aorta fetal^(29;30) depois, aparecem estudos investigando as repercussões do tabaco sobre a circulação uterofetal⁽³¹⁾ e dos efeitos agudos do uso do cigarro nos sonogramas das artérias uterinas.⁽³²⁾

1.3 OBJETIVOS

1.3 OBJETIVOS

1. Avaliar as repercussões ultra-sonográficas do tabagismo materno sobre a placenta, com ênfase no seu grau de maturação (calcificação).

2. Correlacionar os achados ultra-sonográficos de calcificação placentária com o padrão hemodinâmico uteroplacentário, por meio da dopplervelocimetria das artérias uterinas e umbilicais e com o peso fetal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os efeitos deletérios do tabaco sobre a tríade mãe-placenta-feto impõem à comunidade científica um conhecimento prévio e detalhado sobre esse “vilão”. Antes, porém, torna-se necessário mencionar que os primeiros relatos da literatura sobre a ação nociva do fumo na gestação se devem a Sontag e Wallace (1935)¹, segundo citação de Rocha et al., em 1996.⁽²⁵⁾ Aqueles autores observaram o aumento da frequência cardíaca fetal, e concluíram que o fato se devia à passagem transplacentária da nicotina para a circulação fetal. A partir de então, inúmeros trabalhos vêm comprovando a abrangência maior do fumo como fator negativo na saúde humana, especialmente na fase fetal.

O fumo, quando submetido à combustão, libera mais de 4.000 substâncias, dentre as quais a nicotina, o monóxido de carbono, o cianeto e os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos.⁽³⁾

A nicotina é um alcalóide significativamente tóxico, presente no cigarro em quantidades que chegam a 3,5mg (*50mg é uma dose letal*); o seu efeito agudo se dá pela liberação de adrenalina e noradrenalina, diminuindo a perfusão placentária por sua ação de vasoconstrição^(3;33) e ganha o sistema cardiovascular fetal, determinando taquicardia⁽³³⁾ acidose e hipoxia.⁽³⁾ Mas, as concentrações de catecolaminas – *dopamina (DA), adrenalina e noradrenalina (NE)* – e metabólitos – *da DA, ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) e do NE, 3,4-dihidrofeninglicol (DOPEG)* – no líquido amniótico das fumantes não têm correlação com a quantidade de cigarros nem se constituem num evidente efeito agudo do cigarro.⁽³⁴⁾

A nicotina se concentra no sangue fetal, no líquido amniótico (LA) e no leite materno; a sua concentração fetal geralmente está 15,0% acima dos níveis da nicotina materna.⁽³⁵⁾

Uma investigação farmacológica dos efeitos da nicotina sobre o binômio mãe/filho em macacas na segunda metade da gestação, através de uma injeção intravenosa 1,0mg/kg ou por infusão de 100µg/kg/min. provocou bradicardia assim como hipertensão, seguida por hipotensão persistente; o feto respondeu com

¹ Sontag e Wallace (1935) apud Rocha JES, Matteo MA, Sala MM. Efeitos do Tabaco sobre a Gestação. Aspectos Maternos, Fetais e Placentários. Femina 1996;24:641-52.

hipotensão e bradicardia (injeção) ou taquicardia (infusão). Assim, ficou evidente que os efeitos adversos da nicotina sobre o feto, quando administrada na mãe, deveu-se à combinação dos efeitos de redução da perfusão placentária com a ação direta da nicotina sobre o sistema cardiovascular fetal.^(36,37) A dose de 1mg/kg em macaca equivale a 0,17mg no ser humano.⁽³⁸⁾

A aplicação intravenosa de nicotina em ovelhas grávidas, na dose de 0,14 a 0,25mg/kg, resultou na queda do fluxo sanguíneo do útero por ação simpaticomimética, causando hipoxemia transitória e redução dos movimentos respiratórios fetais, tal qual acontece com gestantes fumantes.⁽³⁹⁾

A nicotina exerce uma ação imediata ou aguda de vasoconstrição em adulto fumante, por conseguinte, tem sido referida como responsável pela alteração da circulação útero-placentária, razão fundamental da redução da perfusão tecidual fetal, culminando com a sua restrição do crescimento (RCF),⁽⁴⁰⁾ que também parece relacionar-se à vasoconstrição combinada das artérias uterinas e umbilicais, assim como os efeitos de diminuição na oxigenação, pela carboxihemoglobina.⁽³⁵⁾ Esta RCF é traduzida pelo nascimento de uma criança com déficit ponderal, que varia, em média, entre 170g⁽⁴¹⁾ e 200g.⁽⁴⁰⁾ ou até 250g.⁽⁴²⁾

A nicotina tem sido encontrada no leite materno, e o aumento do seu principal metabólito – a *cotina* –, identificado na urina – sua principal via de excreção – de crianças expostas ao tabagismo em casa; ambas as substâncias têm sido registradas no líquido amniótico de fetos de grávidas expostas ao tabagismo passivo.⁽⁴⁰⁾ E, o primeiro teste bioquímico para evidenciar o risco a que estão expostos os filhos de tabagistas passivas, mostrou importante correlação entre a concentração de nicotina e cotina nos cabelos das mães tabagistas passivas e nos cabelos dos seus respectivos filhos.⁽⁴³⁾

Foi realizado um estudo onde a nicotina administrada através da goma-de-mascar numa concentração de 4mg não apresentou efeito agudo na circulação fetal, contrastando com o que acontece quando a gestante fuma um cigarro contendo 1,6mg de nicotina, fato, talvez explicado pela ação do monóxido de carbono aqui existente, embora a sua passagem através da placenta ocorra lentamente. Por outro lado, a concentração de nicotina no plasma materno é o dobro após o ato de fumar um cigarro alta-dose (1,6mg de nicotina), quando comparado com um de baixa-dose (0,8 a 1,1mg

de nicotina), o que explica ser a alteração da nicotina sobre a circulação fetal um fenômeno dose-dependente.⁽⁴⁴⁾

A experiência de administrar nicotina em ratas grávidas mostrou que o tabagismo materno está associado ao aumento da incidência de mortalidade perinatal e da síndrome da morte súbita infantil (SIDS), por episódios de hipoxia, como aquelas que ocorrem durante o parto, na apnéia do sono ou na obstrução das vias aéreas, por ação da nicotina sobre o coração e o tronco cerebral, num período crítico do desenvolvimento fetal.⁽⁴⁵⁾

O monóxido de carbono (CO) resulta do processo de queima do fumo, e apresenta, pela hemoglobina, uma afinidade 200 a 250 vezes maior que o oxigênio; ele atravessa a barreira placentária por simples difusão, combinando-se com a hemoglobina e formando a carboxihemoglobina (COHb), a qual apresenta uma ação extremamente tóxica^(3;46) e inibe a liberação de oxigênio no tecido fetal,^(35;47;48) o que resulta em hipoxia. A ação tóxica direta exercida sobre a placenta decorre da ação da nicotina e do monóxido de carbono⁽⁴⁹⁾ ambos ofertados pelo tabaco.⁽⁵⁰⁾

A exposição aguda do feto a grandes quantidades de COHb conduz a variados graus de depressão neurológica, enquanto a exposição crônica a pequenas quantidades pode acelerar o desenvolvimento de aterosclerose assim como desencadear distúrbios cardíacos; as concentrações fetais de COHb tendem a se equilibrar com a materna, ficando entre 10,0 a 15,0% acima^(3;50) e estas concentrações dependem principalmente da quantidade materna e da produção endógena fetal.⁽⁵⁰⁾ Taxas maiores de COHb no concepto, em decorrência do seu efeito na curva de dissociação de oxihemoglobina, estão relacionadas a uma redução na pressão parcial do oxigênio no sangue fetal, havendo uma redistribuição do fluxo sanguíneo para os órgãos considerados nobres – *cérebro, coração e supra-renais* –, tal qual acontece durante a hipoxia.⁽³⁾

A indução da atividade da hidroxilase aril hidrocarbono (AHH) na placenta, como resultado da exposição da gestante aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos contidos no tabaco, foi devidamente comprovada; essa enzima oxida vários hidrocarbonetos policíclicos aromáticos abundantes no cigarro, provocando trombozes subcoriônicas e calcificações placentárias.⁽⁵¹⁾ Por outro lado, o cianeto tem efeito negativo no metabolismo das vitaminas B12 e no sistema citocromoxidase – *enzima*

respiratória intracelular –, causando hipoxia tecidual, e, por intermédio do tiocianeto, pode determinar hipotensão arterial.⁽³⁾

Há uma hipótese de que a reserva orgânica de vitaminas B12 em gestantes fumantes é consumida pelo processo de detoxicação (*conversão metabólica de princípios farmacologicamente ativos para princípios farmacologicamente menos ativos*) do cianeto em tiocianeto; esse consumo das vitaminas B12 e/ou aminoácidos pode inibir a síntese das proteínas, e, assim, causar a restrição do crescimento fetal (RCF). Estranhamente, uma dieta suplementar para gestantes fumantes aumenta o peso dos seus filhos ao nascimento, não ocorrendo o mesmo em relação às não-fumantes. O aumento dos níveis do tiocianeto é medido, tanto no cordão umbilical como no plasma materno.⁽⁴⁰⁾

O alcatrão, formado pela mistura de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos – *benzopireno, aminas aromáticas, e nitrosaminas não voláteis* –, é considerado como o principal causador de efeitos cancerígenos. Também, os hidrocarbonetos policíclicos são capazes de interferir nos vários sistemas enzimáticos placentários e no transporte de substâncias pela placenta.⁽³⁾

Por fim, a interação zinco/cádmio. O zinco nutricional tem profunda influência na bioquímica e toxicologia do cádmio (Cd). Um cigarro tem em média 1µg de cádmio, e fumantes pesadas podem ingerir uma quantidade de 20µg/dia ou mais como resultado do fumo, além do mais a média diária de ingestão na dieta gira em torno de 20µg/dia.

Assim, a queda do zinco nutricional simultaneamente ao aumento da ingestão de cádmio pode promover uma interação cádmio/zinco em gestante fumante. A magnitude desta interação em fumante é importante por influenciar o crescimento e o desenvolvimento fetais. A baixa concentração de zinco no sangue materno e no cordão umbilical se associa com problemas no parto, RCF e aumento da incidência de malformações.

O zinco está na alimentação – *carne, frutos do mar, ovos, grãos, ervilhas, cereais e pão integral*. A gestante é vulnerável à interação zinco/cádmio. Os baixos níveis de zinco associados aos elevados níveis de cádmio das gestantes fumantes podem contribuir para o baixo peso dos nascituros.⁽⁵²⁾

As concentrações de cádmio no sangue e na placenta das gestantes fumantes são maiores do que nas não-fumantes, mas ambos os grupos de gestantes apresentam concentrações de zinco placentários superiores às do sangue.^(52;53)

O cigarro também altera a função adrenal fetal, embora a dosagem média do cortisol – *secretado pela camada definitiva da córtex adrenal* – se mantenha inalterada, o nível médio do sulfato de dehidroepiandrosterona (SD) ou (DHEA-S) –, *precursor dos estrógenos placentários e produzido pela camada fetal da córtex adrenal fetal, involuída após o nascimento* – no sangue do cordão é maior nos RNs de fumantes acentuadas (>20 cigarros/dia, consideradas pelos autores), sugerindo que esses RNs sem RCF (os níveis séricos estão diminuídos na RCF) têm alteração do metabolismo córtico-adrenal.⁽⁵⁴⁾

A microscopia eletrônica mostra alterações degenerativas do endotélio vascular no cordão umbilical – *veias e artérias* – de recém-nascidos de fumantes por ação da nicotina e do monóxido de carbono^(55;56;57-59) essa degeneração impede a formação de prostaciclina ou prostaglandina I₂ (PGI₂) – poderoso inibidor natural da agregação plaquetária e vasodilatador potente.⁽⁵⁹⁾ A prevenção de doenças coronárias em crianças deveria ocorrer já durante a vida fetal, por meio de uma atenção especial sobre o tabagismo materno.⁽⁵⁷⁾

As placentas de fumantes mostram lesões vasculares; os estudos da estrutura placentária de fumantes evidenciam não apenas uma diminuição da vascularização, mas também um aumento da quantidade de colágeno nas vilosidades estromais e um alargamento ou uma ampliação da membrana mais profunda, abaixo do sinciotrofoblasto e do citotrofoblasto; os capilares e arteríolas exibem edema pronunciado, reduzindo drasticamente a vascularização;⁽⁶⁰⁾ no sinciotrofoblasto as modificações mais importantes aparecem ao nível do retículo endoplasmático rugoso, que se acha dilatado por ação do fumo.⁽⁶¹⁾

Com o uso de um método rádio-isotópico, identificou-se a redução crônica do fluxo sanguíneo através dos espaços intervilosos placentários, sugerindo que tais reduções, decorrentes do fumo, sejam permanentes;⁽⁶²⁾ essa situação resulta do aumento da permeabilidade do endotélio induzido pelo monóxido de carbono ou hipoxia.⁽⁴⁶⁾ Estas alterações morfológicas também culminam com o aumento do hematócrito fetal, como demonstração do seu estresse hipóxico.⁽⁵³⁾

Em 1980, Asmussen⁽⁵⁸⁾ realizou um estudo comparativo da ultraestrutura das vilosidades placentárias de 10 gestantes fumantes acentuadas (*>10 cigarros/dia, consideradas pelo autor*) e não-fumantes. Os capilares fetais estavam diminuídos em número, assim como a sua luz, esta devido ao edema ou contração das células endoteliais. Em todas as células, tanto nos capilares fetais como nos sinciciotrofbastos e citotrofbastos, continham grande quantidade de filamentos e fibrinas, talvez pela capacidade de contração das células. Assim, o resultado destes achados deva ser a diminuição do fluxo sangüíneo nas placentas de fumantes. O sinciciotrofbasto placentário humano normalmente passa pelo fenômeno de apoptose ou morte celular programada, mas na gestante tabagista ele sofre inibição, provavelmente por ação da nicotina e/ou cotinina, o que resulta em prejuízo para o desenvolvimento da gravidez. A ação inibitória do fumo sobre a apoptose se estende para outras linhas de células – timo, fibroblastos, alguns tipos de tumores, incluindo o fígado e faringe, também, em linfócitos de infiltrados inflamatórios de pulmões de pacientes com enfisema ou bronquites crônicas.⁽⁶³⁾

O fumo também exerce influência no peso da placenta, o qual é obtido através do coeficiente placentário - IP = peso da placenta / peso fetal x 100 - Os achados de Wingerd et al.⁽⁶⁴⁾ evidenciaram o aumento do coeficiente placentário nas fumantes, em comparação com as não-fumantes, enquanto os de Martinez et al. ⁽⁶⁵⁾ discordaram, confirmando diminuição do peso da placenta entre as fumantes, mas com diferença estatisticamente não significativa.

O tabagismo materno está relacionado com maior risco para o descolamento prematuro da placenta (DPP),^(66;67) o qual aumenta mediante a elevação do número de cigarros/dia consumidos,^(68;69) mas quando a gestante deixa de fumar, a taxa cai 33,0%.^(40;70;71;72)

O cigarro implica no aumento da incidência de placenta prévia (PP),^(40;66-69;73;74) e, se a mãe abandona o vício de fumar durante a gestação, esta diminui em 23,0%,^(70;75) enquanto nas fumantes acentuadas (*>20 cigarros/dia, consideradas pelos autores*) esta incidência quase duplica.^(68;75)

A grávida tabagista apresenta maior risco para o abortamento espontâneo (*expulsão de produtos ovulares com peso inferior a 500g - OMS*),^(74;76) e, este se eleva com a progressão da gestação,^(40;75;77;78) chegando a 1,7%.⁽⁷⁹⁾ E, se a gestante não fuma, mas se expõe à fumaça do cigarro no meio ambiente, em casa ou no trabalho,

ela apresenta maior risco para aborto espontâneo, principalmente se fizer uso moderado de bebida alcoólica ou acentuado de cafeína.⁽⁸⁰⁾

Entretanto, Nakamura et al.⁽⁸¹⁾ encontraram nas gestantes fumantes ativas uma taxa de 50,0% de abortamento espontâneo em gestações anteriores, mas não na gestação atual. Esta taxa foi estatisticamente significativa.

A gestante fumante apresenta maior incidência para polidrâmnio,⁽⁸²⁾ e oligidrâmnio,⁽¹⁶⁾ rotura prematura de membranas (RPM)^(69;83;84) e para infecção do líquido amniótico, certamente, causada pela inflamação aguda do cordão umbilical e da placa corial da placenta.⁽⁸⁵⁾

A quantidade de cigarros fumados durante a gestação é mais nociva do que o tempo que se pratica o vício de fumar.⁽⁶⁵⁾

Um cigarro aumenta a frequência cardíaca fetal (FCF)⁽³¹⁾ e exerce uma ação narcótica e hipoxia, atingindo o seu efeito máximo entre 5 a 10 minutos após a mãe fumar.^(33;86)

A fumante tem índice muito superior de carboxihemoglobina (COHb) no sangue, em comparação com a não-fumante, favorecendo o nascimento de recém-nascidos de baixo peso, os quais poderão apresentar, no futuro, uma diminuição do desenvolvimento intelectual.⁽⁸⁷⁾

A pressão parcial do oxigênio na circulação fetal diminui à medida que aumenta a concentração de COHb no feto e na mãe; no feto, a pressão do oxigênio corresponde a 20,0 a 30,0% da do adulto, por isso essa redução pode provocar uma grave hipoxia nos tecidos vitais fetais, culminando com recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG).⁽⁴⁷⁾

Mais uma vez, a prostaciclina, que é produzida essencialmente pelas paredes das artérias umbilicais – *mais que 5 cigarros/dia provocam a diminuição de PGI₂ produzida pelas artérias umbilicais e culminam com a RCF* – é considerada o mais importante vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária, e responsável pela manutenção e regulação da circulação placentário-umbilical; ela tem a sua síntese prejudicada pelo fumo, o que implica numa alteração do fluxo sanguíneo nutritivo e no transporte de oxigênio⁽⁸⁸⁾ e na redução da capacidade de vasodilatação, expondo o feto a maiores riscos de hipoxia, especialmente se a mãe for fumante acentuada (≥ 10 cigarros/dia).^(88;89)

A hipoxia fetal está na dependência de dois mecanismos: 1) efeito agudo da nicotina, causando vasoconstricção, diminuição da perfusão uterina e aumento transitório da frequência cardíaca,⁽³³⁾ e 2) prolongado aumento de COHb, causando redução da taxa de oxigênio na hemoglobina tecidual fetal.^(5;33;90)

Um cigarro comum é capaz de causar, como efeito agudo, a diminuição do fluxo sanguíneo nas vilosidades placentárias, e, embora se normalize em 15 minutos, aumenta a frequência cardíaca fetal (FCF) e a pressão sanguínea; esse processo repetido cronicamente conduz o feto a uma restrição do crescimento (RCF), dentre outras complicações da gravidez.⁽⁹⁰⁾

Segundo Hadlock,⁽²⁸⁾ os termos restrição do crescimento fetal (RCF) e pequeno para a idade gestacional (PIG) são, indevidamente usados como sinônimos; um feto ao nascimento no 5º percentil para peso que alcançou seu potencial genético pode ser pequeno em relação à população de referência, mas não apresenta verdadeiro crescimento restrito. Por outro lado, o feto a termo cujo peso alcança o percentil 50 para a idade, mas tem potencial genético para 90, poderia ser considerado como crescimento restrito. Na prática, a maioria dos autores usa o peso para a idade no 10º percentil como limite abaixo do qual os fetos devem ser considerados PIGs. É importante conhecer-se a incidência da RCF e suas etiologias. Em uma população geral de baixo risco a incidência é de 5,0%, e em pacientes de risco chega a 10,0%. Metade dos fetos com restrição do crescimento vem de população de baixo risco, e, dentre os fatores maternos mais significativos para a RCF, está o tabagismo.

No presente estudo, seguindo a maioria dos autores, os termos restrição do crescimento fetal (RCF) e pequeno para a idade gestacional (PIG) são tidos como sinônimos, mas preferindo-se o primeiro termo.

O momento em que tem início a RCF ainda é controverso, LOWE⁽¹⁹⁾ afirma que é na segunda metade da gravidez que o fumo tem uma influência maior sobre o peso ao nascer, Frazier et al.⁽⁹¹⁾ diz que a RCF se inicia a partir da 22ª semana gestacional, mas há quem⁽⁶⁶⁾ defenda que a RCF só ocorre no último trimestre da gestação.

Hammoud et al.⁽⁹²⁾ realizaram um estudo comparativo entre um grupo de gestantes não-fumantes e um outro de fumantes, este subdividido em fumantes leves (*1-5 cigarros/dia*), moderadas (*6-10 cigarros/dia*) e acentuadas (*>10 cigarros/dia*,

consideradas pelos autores), concluindo que o fumo aumenta a taxa de RCF e de nascimentos prematuros.

O tabagismo materno guarda uma estreita relação com a RCF,^(5;12;16;18-21;21-24;69;76;90;93-95) a qual parece ser induzida pela hipoxia fetal e/ou isquemia pela redução do fluxo sanguíneo útero-placentário, produzidas tanto pelo monóxido de carbono quanto pela nicotina.^(25;26;46;49;90;96)

Também, outros mecanismos fisiológicos podem estar implicados; a menor produção de prostaciclina no feto de fumantes prejudica o fluxo sanguíneo nutricional e o transporte de oxigênio,⁽⁸⁸⁾ assim como o pouco ganho de peso materno pela menor ingestão alimentar,^(4;97) contribuindo para a RCF; a placenta, apesar de geralmente aumentada, não apresenta lesões que possam justificar tal restrição.^(64;98)

Davis et al.⁽⁴⁾ sugerem que a melhoria das condições nutricionais da fumante se constituiria numa medida preventiva contra os efeitos do tabaco, em relação ao crescimento fetal; outros autores⁽²¹⁾ discordam e vislumbram como medida preventiva a definitiva abstinência do vício de fumar, uma vez que a RCF parece resultar da hipoxia causada pelo monóxido de carbono.⁽⁵⁰⁾

Esta relação do fumo com a RCF rendeu um debate entre Rush⁽⁸⁴⁾ e Meyer,⁽⁹⁹⁾ quando o primeiro defendeu a idéia de que o ganho de peso materno protegeria o feto contra os efeitos do fumo, em relação ao seu crescimento. Meyer⁽⁹⁹⁾ retrucou, afirmando que os efeitos do fumo sobre o feto, resultando em RNBP, independe do ganho de peso materno, pois existe uma relação direta entre o fumar durante a gravidez e a redução do peso ao nascimento. E, acrescentou que o fumo também é reconhecido como fator de risco para sangramento durante a gravidez, PP, DPP, RPM, prematuridade, mortes fetal e neonatal. Ela concluiu dizendo: os obstetras verdadeiramente convencidos da relação do fumo com a RCF terão mais sucesso em persuadirem as suas pacientes a abandonar o vício de fumar.

Pesquisadores discordantes⁽²²⁾ parecem ter encontrado resultados diferentes, ao afirmarem que a RCF é 5 vezes maior nas não-fumantes com pouco ganho de peso comparadas com as fumantes com grande ganho, da mesma forma, a incidência triplica nas fumantes com baixo ganho de peso em relação às fumantes que tiveram grande ganho.

Num estudo do impacto do tabagismo materno sobre a restrição do crescimento fetal (RCF), Bernstein et al.⁽²⁶⁾ concluiu que o fumo promove redução da massa corporal fetal ("emagrecimento"), mas de modo seletivo a alguns compartimentos, incluindo os músculos periféricos, pois enquanto aconteceu diminuição da circunferência abdominal (CA), da área muscular da coxa e da área gordurosa da coxa, a circunferência craniana (CC) e o comprimento do fêmur (CF) mantiveram-se inalterados. Considerando-se que a CA recebe contribuição, principalmente, da gordura subcutânea e do tamanho do fígado, sugerindo, portanto, que após a 33ª semana gestacional a diminuição da CA tenha ocorrido, potencialmente, por conta da redução do tamanho do fígado, uma vez que não houve diferença significativa do conteúdo de gordura subcutânea entre os fetos das gestantes tabagistas e os das não-tabagistas, a partir de então.

Zarén et al.,⁽⁶⁾ investigando os efeitos do cigarro no crescimento fetal, concluíram que o feto masculino é mais suscetível que o feminino. Os fetos de gestantes fumantes, quando masculinos, apresentavam uma redução de peso em torno de 8,2%, enquanto nos femininos esta taxa era de 4,8%. Apenas os masculinos mostravam diminuição da circunferência craniana (CC) e do diâmetro bi-parietal (DBP) - a partir da 18ª semana gestacional. Mas, em compensação os fetos femininos tinham a CA afetada já por volta da 25ª semana gestacional e os masculinos só em torno da 33ª semana. Em ambos os sexos o CF não revelou diferença.

O tabagismo materno é o mais importante fator de redução do peso ao nascer, enquanto o tabagismo passivo é insignificante.⁽¹⁰⁰⁾ As gestantes fumantes têm proporção significativamente maior de filhos com baixo peso ao nascer (BPN), quando comparadas com as não-fumantes,^(15;20;49;65;68;74;101) e apesar deste fato decorrer por conta da hipoxia fetal, causada pela ação do monóxido de carbono, grandes benefícios para o binômio mãe/filho seriam conseguidos com a melhora da oferta alimentar à mãe fumante.⁽¹⁰²⁾

A criança de baixo peso ao nascer (BPN) é aquela cujo peso, ao nascimento, está abaixo do percentil 10 para crianças nascidas ao nível do mar;^(103;104) ou com o peso inferior a 2.500g.;⁽¹⁰⁵⁾ esse peso também define o prematuro, de peso.⁽¹⁸⁾

Portanto, no presente estudo, a criança de baixo peso ao nascer (BPN) é referida como recém-nascido de baixo peso (RNBP).

O aumento da taxa de RNBP entre as gestantes tabagistas decorre de alguns fatores: maior incidência de prematuridade, alterações placentárias, que levam à nutrição fetal inadequada, redução do fluxo placentário pela vasoconstrição dos vasos uteroplacentários, efeito direto da nicotina sobre o feto e a má nutrição materna associada ao menor peso materno e à baixa ingestão calórica,⁽⁹⁸⁾ assim como o aumento da concentração de cádmio no sangue materno paralelo aos baixos níveis de zinco na veia do cordão umbilical.⁽¹⁰⁶⁾

Num estudo de 12.068 gestantes, Rantakallio e Hartikainen-Sorri⁽¹⁰⁷⁾ concluíram que os recém-nascidos das fumantes têm pesos inferiores aos das não-fumantes, independente do ganho de peso dessas fumantes.

As mães fumantes têm, relativamente, um número maior de RNBP, entretanto, estes são mais saudáveis que os RNBP das não-fumantes.⁽¹⁰⁸⁾

As gestantes que fumam regularmente têm filhos menores do que as não-fumantes; eles ainda continuam menores durante o primeiro ano de vida.⁽⁹³⁾

As grávidas fumantes têm um índice muito superior de carboxihemoglobina (COHb) no sangue, em comparação com as não-fumantes, favorecendo o nascimento de recém-nascidos de baixo peso, os quais poderão apresentar, no futuro, diminuição do desenvolvimento intelectual.⁽⁸⁷⁾

O fumo está correlacionado com uma maior incidência de prematuridade,^(18;19;66;69;71;77;84;91;100;105;109-111) podendo atingir 50,0% em comparação com as não fumantes⁽⁷⁵⁾ ou chegando a atingir 20,0%;^(65;95;105) esta correlação se estende à prematuridade pelo peso, ou seja, recém-nascido com peso inferior a 2.500g, nascido de termo (RNBP), especialmente quando o consumo é superior a 20 cigarros/dia,⁽¹¹²⁾ aumentando significativamente o risco para hemorragia intracraniana, principalmente quando a mãe fuma durante a segunda metade da gravidez.⁽¹¹³⁾

A administração de nicotina na gestante resulta num menor ganho de peso durante a gravidez e no prolongamento do período gestacional,⁽⁴⁹⁾ ou mesmo no encurtamento deste.⁽⁸⁵⁾

Estudos de alguns autores,^(65;77;113) revelam uma diminuição do índice de Apgar nos RNs de gestantes tabagistas, quando comparados com os das não tabagistas; esse decréscimo se quadruplica quando a grávida fuma 2 maços de cigarros/dia,⁽¹¹⁴⁾ já outros pesquisadores,^(20;75;105) não encontraram diferenças significantes neste

particular, mas Bosley et al.⁽⁹⁶⁾ garantem que o índice de Apagar não se constitui num parâmetro preciso de asfixia ao nascer.

Lowe⁽¹⁹⁾ foi o primeiro a relatar que a incidência de malformações é maior entre filhos de mães fumantes, quando comparados com os de mães não-fumantes, 15,0% e 11,0%, respectivamente, embora admitindo um número de caso muito pequeno para permitir uma conclusão definitiva; as pesquisas de Kesley et al.⁽¹¹⁵⁾ concluíram que há um risco de 1,6 vezes maior de malformações entre filhos de gestantes que fumam mais de 20 cigarros/dia em comparação aos filhos de não fumantes.

Alguns estudos relatam a existência de maior risco para malformações cardiovasculares,^(79;116) das artérias umbilicais, veias e vilosidades placentárias,⁽⁵⁶⁾ de lábio leporino,⁽¹¹⁷⁾ de fenda palatina,^(117;118) e do sistema nervoso central.⁽¹¹⁸⁾

Os achados de Shiono⁽¹¹⁹⁾ concluem ser pouco provável que o fumo represente um risco superior a 20,0% para as malformações fetais. Por outro lado, alguns autores^(75;83) não encontram uma relação do fumo com malformações fetais.

O fumo não aumenta significativamente a incidência de morte intra-útero,^(83;84) mas o risco relativo de morte intra-uterina tardia é de 1,1 a 1,6 vezes maior para as gestantes tabagistas abaixo de 35 anos de idade, em comparação às não fumantes, mas quando a idade materna é superior a 35 anos, este risco se duplica.⁽¹²⁰⁾

O aumento do índice de mortalidade perinatal entre as gestantes fumantes é atribuído à ocorrência de placenta prévia (PP) e DPP,⁽⁴⁰⁾ assim como pela ação tóxica do monóxido de carbono.⁽⁴⁸⁾

Há trabalhos;^(20;41;68;69;71;76;105;112;121) mostrando que não houve diferença significativa nos índices de mortalidade neonatal ou perinatal em crianças de mães fumantes quando comparados com os de não-fumantes. Outros⁽⁴¹⁾ afirmam o contrário.

Segundo Comstock et al.,⁽¹²²⁾ enquanto o índice de mortalidade neonatal entre as não-fumantes chegou a 15,4%, nas fumantes, independente do número de cigarros/dia, atingiu 21,5%, uma diferença de 40,0%. Meyer e Tonascia⁽⁶⁹⁾ encontraram índices de 23,3%, 28,0% e 33,4% entre as não-fumantes, fumantes de menos de 20 e de mais de 20 cigarros/dia, respectivamente.

A mortalidade perinatal independe do peso ao nascer.⁽¹²³⁾ Embora os filhos de fumantes jovens e de primíparas apresentem freqüência menor de mortalidade

neonatal, o índice desta ocorrência é maior entre as fumantes. ⁽¹²²⁾ A primigesta que fuma menos de 20 cigarros/dia apresenta um risco de 25,0% maior para mortalidade, em relação à não-fumante, se fumar mais de 20 cigarros/dia esta taxa se eleva para 56,0%.⁽¹²⁴⁾ O risco de mortalidade no primeiro ano de vida é 1,6 vez maior nas fumantes, quando comparadas com as não-fumantes.⁽⁷⁵⁾

O índice de mortalidade neonatal dos RNBP de mães fumantes é bem maior do que os das não-fumantes,⁽¹²⁰⁾ especialmente na mãe de cor negra, mas o risco para anomalias fetais nesses mesmos RNBP é mais prevalente nos filhos das não-fumantes;⁽¹⁰⁸⁾

Estranhamente, a mortalidade neonatal entre os RNBP de mães fumantes ocorre numa taxa inferior em relação aos RNBP das não-fumantes;⁽²⁰⁾ achados diferentes dos encontrados por Rush e Kass,⁽⁷⁶⁾ os quais afirmam que a taxa de mortalidade perinatal entre mães fumantes negras chega a 86,0%, enquanto entre as fumantes brancas é de apenas 11,0%.

Estudos mostram uma correlação do tabagismo materno com a síndrome da morte súbita infantil (SIDS) e, se a mãe não fuma no quarto com a criança, há redução de 50,0% do nível de cotinina urinária no RN, embora isto não venha diminuir o risco para SIDS.⁽¹²⁵⁾

O fumo reduz a motilidade das tubas e aumenta o risco para as doenças inflamatórias pélvicas (DIPs), o que predispõe a índices de prenhez ectópica que chegam a 1,9%.⁽¹²⁶⁾ Phillips et al.,⁽¹²⁷⁾ encontraram um percentual de 2,4% de ectopia gestacional, quando a gestante fuma de 11 a 20 cigarros/dia.

Os filhos de gestantes tabagistas podem apresentar distúrbios de comportamento, os quais são caracterizados por hiperatividade, alterações da atenção e baixos resultados em testes de leitura e escrita, afetando mais as filhas, fato este associado com elevado nível de hemoglobina e RNBP;⁽²⁷⁾ estas mães quando fumam mais de 10 cigarros/dia seus filhos apresentam de 3 a 5 meses de atraso na leitura, na solução de cálculos matemáticos e habilidades em geral,⁽¹²⁸⁾ ou ainda manifestam alterações do sistema respiratório e comprometimento do desenvolvimento neurológico.^(45;125)

Werler et al.,⁽⁴⁰⁾ fizeram acompanhamento de filhos de gestantes tabagistas e evidenciaram o aumento do risco para problemas físicos e comportamentais.

A abstinência do vício de fumar logo na primeira metade da gestação faz com que o RN tenha um peso próximo ao do filho da gestante não-fumante.⁽⁴⁰⁾ Uma pesquisa revelou que 30,9% das mulheres que fumam antes de engravidar, 25,5% continuam fumando durante a gravidez.⁽⁴⁰⁾

O fumo afeta os processos de reprodução, atingindo tanto os homens como as mulheres, e, nos Estados Unidos os percentuais de fumantes para homens e mulheres em idade reprodutiva são de 36,0% e 30,0%, respectivamente.⁽¹¹⁰⁾

O fumo também tem influência na lactação; ele diminui a produção do leite materno em aproximadamente 30,0%, fazendo com que o bebê ganhe menos peso, provavelmente pela diminuição da prolactina.⁽¹²³⁾

A exposição ambiental da gestante não-fumante a níveis baixos de fumaça de cigarro não afetou o crescimento fetal, o que não exclui a possibilidade desta ocorrência se a mãe vier a se expor a níveis considerados altos.⁽¹²⁹⁾

Segundo Nakamura et al.,⁽⁸¹⁾ quando as gestantes são fumantes ativas/passivas apresentam um índice extremamente alto de RNBP (16,7%) em comparação com as não-fumantes (4,7%), entretanto, a diferença percentual do peso dos recém-nascidos das fumantes ativas (8,1%) não é estatisticamente significativa, quando comparada com o peso dos RNs das fumantes passivas (9,4%).

A calcificação placentária está relacionada ao avanço progressivo da idade gestacional,⁽¹³⁰⁾ mas o fumo, além de promover a aceleração da maturação da placenta, influencia no seu peso, conduzindo ao aumento do coeficiente placentário, devido ao estado de severa anemia.⁽⁶⁴⁾ Entretanto, Martinez et al.,⁽⁶⁵⁾ mostram tendência à diminuição deste coeficiente.

A aceleração da maturação placentária ou calcificação precoce da placenta (CPP) é reconhecida mediante observação dos graus II e III antes da 33^a e 35^a semanas gestacionais, respectivamente,⁽⁹⁾ ou do grau III abaixo de 37 semanas,^(5;16) ou ainda quando ocorre o grau III antes da 36^a semana.⁽¹⁷⁾

Tindal e Scott⁽¹³¹⁾ realizaram um estudo prospectivo clínico e radiológico de 2.966 placentas de gestações de feto único, concluindo que o fenômeno da calcificação placentária está relacionado com o evoluir da gravidez, mas observando que a incidência foi maior nas pacientes primigestas (82,0%) e que há um decréscimo na taxa de calcificação placentária à medida que aumenta a idade materna, ou seja, a

calcificação placentária mostrou uma correlação inversa com o aumento da paridade e da idade materna.

Os depósitos de fibrina subcoriônica e a calcificação placentária – *do lado materno* – são mais prevalentes nas grávidas fumantes, quando comparadas com as não-fumantes, por isso, essas placentas são mais finas.⁽⁷³⁾ O tabaco, pois, é considerado o principal fator de aceleração do envelhecimento (calcificação) placentário,⁽¹³²⁾ assim como o responsável pelo aumento dos níveis de carboxihemoglobina nas grávidas, embora as pesquisas de Vosmar et al.,⁽¹⁵⁾ tenham concluído pela inexistência da relação entre o fumo e a aceleração da maturação placentária.

Estudos físicos e bioquímicos demonstraram que as alterações e reduções funcionais placentárias ocorrem mais precoce e freqüentemente em gestantes fumantes,⁽⁴⁰⁾

A análise combinada da placenta à luz da histologia, radiologia e ultra-sonografia tem mostrado que a imagem ultra-sonográfica de calcificação placentária decorre dos seus processos de calcificação reticular e degeneração fibrinóide, havendo associação entre calcificação prematura da placenta e um declínio de sua função.⁽¹³³⁾

Ao exame ultra-sonográfico, as placentas grau III precocemente observadas estiveram associadas com a RCF numa taxa de 16,7% contra 4,1% no grupo controle,⁽¹⁰⁴⁾ mas, ao considerar-se os problemas perinatais em geral, incluindo a RCF, esta taxa se eleva para 78,0%.⁽¹³⁴⁾

Em condições normais, a identificação de placenta grau III antes de 37 semanas gestacionais é rara,⁽¹⁴⁾ confirmando que o processo progressivo de calcificação placentária está correlacionado com o avançar da idade gestacional.⁽¹³⁰⁾

Segundo Townsen,⁽¹³⁵⁾ a placenta normal aumenta de volume durante a gestação. É possível medir o volume placentário, mas a técnica é incômoda e, portanto, não é comumente usada clinicamente. Entretanto, a espessura da placenta pode ser facilmente medida pela ultra-sonografia, pois, Hoddick e associados fizeram essa avaliação - *mensuração da espessura da placenta* – durante toda a gestação, e concluíram que a mesma, em milímetros equivale, em média, aproximadamente à idade gestacional em semanas, e que raramente ultrapassa 40 milímetros.

A incidência de placenta grau III com 36 semanas foi de 3,8% e esteve associada com gestante jovem e tabagismo materno, mas o índice de RNBP atingiu a cifra de 17,6%.⁽¹⁷⁾

Brown et al., em 1988,⁽⁵⁾ realizaram um estudo ultra-sonográfico comparativo entre 145 gestantes tabagistas e 100 não-fumantes, com idade gestacional em torno de 37 semanas e concluíram que o fumo aumenta a ocorrência de calcificação placentária precoce. A placenta Grau III foi encontrada com mais frequência no grupo de fumantes (36,0%) do que no das não-fumantes (14,0%). Também, evidenciaram, dentre as gestantes fumantes, que as de idade inferior a 20 anos são as que mais precocemente apresentam placenta Grau III, quando comparadas com as de idades superiores.

No ano seguinte, Pinette et al.⁽¹⁾ afirmaram que, ao exame ultra-sonográfico, o processo progressivo de amadurecimento placentário normal encontra-se acelerado nas gestantes tabagistas, quando comparado com o das grávidas não-fumantes. Eles realizaram um estudo prospectivo para a constatação do aparecimento da calcificação placentária nas idades gestacionais correspondentes, entre um grupo de gestantes fumantes e um outro de não-fumantes, encontrando resultados bem significativos. Nas gestantes tabagista, as placentas graus 0, I, II e III correspondiam às idades de 23,5, 27,9, 32,0 e 34,4 semanas gestacionais, respectivamente, enquanto que nas gestantes não-tabagistas estes mesmos graus ocorreram mais tardiamente, com 26,0, 31,6, 35,7 e 38,3 semanas gestacionais, respectivamente.

Viggiano et al.,⁽¹³⁶⁾ defendem que as gestantes tabagistas apresentam aceleração do processo de maturação placentária, em média de oito semanas para o grau I e três semanas para o grau II; os menores valores para o surgimento de grau III são 31,9 semanas para as fumantes e 35,8 semanas para as não-fumantes. Eles também confirmam que o tabagismo na gravidez está associado ao aparecimento de sinais ultra-sonográficos de envelhecimento precoce da placenta, correspondendo a um comprometimento funcional do órgão e concomitantes efeitos deletérios sobre a mãe e o feto. Isto, segundo Proud & Grandt,⁽²⁴⁾ predispõe a mãe a maior risco de problemas durante o parto, assim como a nascimento de RNBP, precárias condições de nascimento e morte fetal perinatal, e, não raro, contribui para um encurtamento do tempo de gestação, devido a maior frequência de infecções do líquido amniótico.⁽⁸⁵⁾

Todos estes estudos têm contribuído para a implantação de inúmeros programas médico-sociais voltados à inibição do consumo do tabaco especialmente entre as

gestantes, os quais vêm se mostrando relativamente satisfatórios. Mesmo assim, para minimizar os efeitos danosos do fumo, Klesges et al.⁽¹³⁷⁾ sugerem a introdução dietética de antioxidantes (*Vitamina C, alfa-tocoferol e beta-caroteno*) para as grávidas fumantes, com o objetivo de reduzir a calcificação das vilosidades placentárias.

Estudos histológicos de alguns autores⁽⁵⁵⁾ mostram alterações estruturais nas paredes das artérias e veias umbilicais, estas decorrentes da ação deletéria do fumo, destacando-se o edema, o qual se localiza debaixo das células endoteliais, projetando a parede endotelial para a luz dos vasos,⁽⁵⁶⁾ o que foi confirmado à luz da microscopia eletrônica em relação a esses vasos umbilicais também em recém-nascidos, levando o pesquisador⁽⁵⁷⁾ a concluir que a prevenção das doenças coronárias em crianças inclui atenção especial ao tabagismo materno já na vida fetal.

O fumo, prejudicando a síntese da prostaciclina, altera o fluxo sanguíneo nutritivo e o transporte de oxigênio,⁽⁸⁸⁾ reduzindo a capacidade de vasodilatação na circulação placentário-umbilical e expondo o feto a maiores riscos de hipoxia, especialmente se a mãe for fumante acentuada (≥ 10 cigarros/dia, conforme estes autores).⁽⁸⁹⁾ Este fenômeno de aumento direto de substâncias vasoativas (F2-isoprostanos) e diminuição de substâncias vasodilatadoras (prostaciclina e óxido nítrico) foi evidenciado tanto no cordão como na placenta de RNs de fumantes.⁽¹²⁰⁾

Um único cigarro é capaz de aumentar a velocidade do fluxo da artéria umbilical, provavelmente por um aumento direto da resistência vascular placentária do lado fetal, a qual pode impedir a troca de oxigênio através da placenta, contribuindo para o aumento do índice de mortalidade perinatal.⁽³¹⁾

Um único cigarro não é capaz de alterar a resistência da artéria uterina^(31;138) nem da umbilical, apesar de aumentar a frequência cardíaca da mãe.⁽¹³⁸⁾

O fumo produz um aumento transitório do fluxo sanguíneo na aorta e nos vasos umbilicais, culminando com o respectivo aumento da FCF.⁽²⁹⁾

O aporte nutricional de zinco tem importante papel na bioquímica e toxicologia do cádmio; eles têm ações antagônicas, por isso, uma dieta deficitária em zinco predispõe a risco maior de toxidez, principalmente na gestante, que tem se mostrado mais suscetível a essa interação zinco/cádmio, situação agravada na fumante pela parcela adicional de cádmio presente no tabaco,⁽⁵²⁾ daí a associação da diminuição da

taxa de zinco na veia do cordão paralela ao aumento da de cádmio no sangue materno com a incidência maior de RNBP.⁽¹⁰⁶⁾

A análise dos efeitos agudos do fumo sobre a hemodinâmica da circulação feto-materno-placentário entre gestantes consumindo, em média, 9,67 cigarros/dia, revelou o aumento das freqüências cardíacas materna e fetal imediatamente após o ato de fumar, assim como uma diminuição da relação sístole/diástole nas artérias uterinas,^(32;139) e umbilicais, e a manutenção da normalidade das demais variáveis hemodinâmicas.^(30;139)

Pinto e Botelho⁽¹⁴⁰⁾ realizaram um estudo prospectivo para avaliar o efeito agudo do fumo sobre a circulação materno-fetal, comparando um grupo de 20 gestantes fumantes com um outro de 22 não-fumantes (*não considerando a categorização do grupo de fumantes em razão do pequeno número*); as pacientes eram submetidas ao estudo dopplervelocimétrico nas 24^a, 28^a, 32^a e 36^a semanas gestacionais. Os resultados mostraram um IR médio das artérias uterinas maior no grupo de fumantes na 36^a semana, com média de 0,50 e desvio padrão de 0,034; o índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical foi maior no grupo de fumantes na 28^a semana. A artéria cerebral média (ACM) manteve-se inalterada, porém, a relação ACM/umbilical foi menor no grupo de fumantes, na 32^a semana e na 36^a semana, levando os pesquisadores a concluir que o fumo conduz o feto a uma hipoxia crônica.

O índice de resistência superior a 0,75 nas artérias uterinas depois da 20^a semana gestacional se constitui num sinal de alerta, pois significa uma má adaptação vascular da gravidez.⁽¹⁴¹⁾

A gestante tabagista acentuada (≥ 15 cigarros/dia, *considerada pelos autores*) apresenta importante alteração do fluxo sangüíneo fetoplacentário, a partir das artérias vilositárias, resultando na RCF e, conseqüentemente no RNBP.⁽¹⁴²⁾

O tabagismo materno está associado à redução significativa do ganho de peso materno, do baixo peso do recém-nascido e dos pesos placentários, assim como à alteração da dopplervelocimetria das artérias uterinas e umbilicais; os resultados dopplervelocimétricos foram idênticos entre as fumantes e as não-fumantes, indicando que os efeitos do fumo no aumento da resistência vascular placentária são periódicos, não contínuos,⁽¹⁴³⁾ acometendo a gestante que consome mais de 10 cigarros/dia;⁽⁴²⁾ também, quando as gestantes consomem um único cigarro na concentração de 0,6 a

1,2mg de nicotina respondem com aumento da resistência vascular placentária do lado fetal, o qual pode impedir a troca de oxigênio através da placenta e contribuir com o aumento da morbidade perinatal.⁽³¹⁾

Yassin,⁽¹⁴⁴⁾ estudando 39 grávidas clinicamente normais e, de acordo com a equação da reta ($Y=63,4240-349x$), estabeleceu como parâmetros de normalidade para o IR das artérias uterinas, os valores percentuais de 40,45 a 69,65; 39,05 a 68,25; 37,66 a 66,86 e de 36,26 a 65,46 para as 24^a, 28^a, 32^a e 36^a semanas gestacionais, respectivamente. No mesmo trabalho, de acordo com a equação da reta ($Y=99,176-1.135x$), o referido autor determinou como parâmetros de normalidade para o IR das artérias umbilicais, os valores percentuais de 60,21 a 83,67; 55,67 a 79,13; 51,13 a 74,59; e de 46,59 a 70,05 para as 24^a, 28^a, 32^a e 36^a semanas gestacionais, respectivamente.

3 MÉTODOS

3. MÉTODOS

Inicialmente, foi elaborado o Projeto de Pesquisa, sendo o mesmo analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo, no dia 02 de abril de 2004 (anexo 7.1).

Realizou-se estudo de coorte com 244 gestantes, residentes na cidade de Ribeirão Preto e região, no Estado de São Paulo, no período de abril de 2004 a junho de 2005. As pacientes foram recrutadas do Sistema Único de Saúde (SUS) e referidas para o Diagnóstico – Centro de Treinamento em Ultra-sonografia.

O cadastramento de cada paciente foi precedido de explicações pertinentes ao trabalho, por meio de um documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 7.2) que, mediante a compreensão e conseqüente aceitação da paciente, recebeu as assinaturas de ambos, médico pesquisador e gestante.

A cada paciente foram destinadas duas planilhas (anexos 7.3 e 7.4), sendo a planilha I e a planilha II reservadas para os dados clínicos e acompanhamento dos exames ecográficos, respectivamente.

Para os encaminhamentos aos quatro exames previstos (o primeiro, com até 16 semanas de gestação e, os demais, com 28, 32 e 36 semanas) foram utilizadas duas fichas próprias, de acordo com o período gestacional de cada paciente, se no primeiro trimestre (anexo 7.5) ou nos dois últimos trimestres (anexo 7.6).

Foram incluídas gestantes de feto único, e sem intercorrências clínicas e/ou obstétricas (hipertensão arterial, ameaça de aborto, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, gravidez ectópica e/ou heterotópica, malformações fetais, neoplasia trofoblástica gestacional, diabetes) que pudessem alterar o desenvolvimento placentário e/ou a hemodinâmica uteroplacentária.

Foram excluídas as gestantes que, por algum motivo, perderam um único exame dos quatro previstos, assim como aquelas que apresentaram alguma intercorrência clínica e/ou obstétrica, malformações ou óbito fetais.

A entrada das pacientes no estudo obedeceu a ordem de chegada no serviço e a sua anuência, sendo que o pesquisador não tomou conhecimento a respeito do vício de fumar das pacientes, pois estas foram recepcionadas, selecionadas, cadastradas e

enviadas para a realização dos exames por uma pessoa previamente treinada com este fim.

Das 628 pacientes cadastradas e submetidas ao primeiro exame ecográfico, 384 foram excluídas por não cumprirem os critérios de inclusão, encerrando-se o estudo com 244 gestantes.

Conforme o vício de fumar, as gestantes foram divididas em dois grupos: grupo A, gestantes não-fumantes (210); e grupo B, gestantes fumantes (34). E, segundo a intensidade do tabagismo, estas fumantes foram classificadas em três categorias: fumantes leves (9), quando usavam de 1 a 5 cigarros/dia; fumantes moderadas (18), consumiam de 6 a 10 cigarros/dia; e fumantes acentuadas (7), utilizavam mais de 10 cigarros/dia. Fumantes passivas não foram consideradas neste estudo.

O primeiro exame foi realizado com idade gestacional de até 16 semanas, visando a datação da gravidez, os três posteriores para a obtenção dos dados. Para tanto, considerou-se o tempo de amenorréia referido pela paciente e confirmado pela ultra-sonografia, mediante a biometria fetal – *comprimento cabeça-nádegas (CCN)*, *para a idade gestacional inferior a 12 semanas, e, a partir de então, diâmetro bi-parietal (DBP), circunferência craniana (CC), circunferência abdominal (CA), comprimento do fêmur (CF), e comprimento do úmero (CU)* –, prevalecendo esta, no caso de discordância. Os três exames posteriores foram realizados com 28, 32 e 36 semanas gestacionais, efetuando-se, além da biometria fetal, a análise da ecotextura placentária e o estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas e umbilicais, pela mensuração do índice de resistência (IR).

A classificação das placentas em graus 0, I, II e III obedeceu os critérios estabelecidos por Grannum et al, em 1979.⁽⁹⁾

Na pesquisa utilizou-se aparelho GE Ultrasound, modelo Logiq 400 Pro, empregando-se transdutor com frequência de 7,5 MHz para os exames transvaginais, e de 3,5 MHz para os exames transabdominais; os exames foram executados por um único ultra-sonografista.

A placenta grau III evidenciada neste estudo antes de 36 semanas gestacionais foi considerada como calcificação precoce, conforme McKenna et al.⁽¹⁷⁾

3.1 Estatística

3.1.1 Cálculo do Tamanho Amostral

O tamanho amostral foi calculado supondo-se população de gestantes infinita e por estudos anteriores com a estimativa da proporção dos casos (*gestantes fumantes*) em 25,0% da população. O erro máximo de estimação da proporção foi fixado em 6,0% (precisão absoluta) com 950% de confiança ($\alpha = 5,0\%$). Encontramos o tamanho amostral de 204 gestantes.

A expressão utilizada para dimensionar a amostra é dada por,

$$n = \frac{z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

onde $z_{1-\alpha/2}^2$ designa o percentil da distribuição gaussiana a que corresponde, $1-\alpha/2$, p é o verdadeiro valor populacional e d representa a precisão ou distância de \hat{p} (proporção a ser estimada) do valor verdadeiro p .

3.1.2 Estudo Estatístico

A coleta de dados estendeu-se de abril de 2004 a junho de 2005, e as informações obtidas foram codificadas e digitadas em um banco de dados, utilizando-se o programa Epi-Info 6.0. Posteriormente, essas informações foram submetidas à análise estatística, utilizando-se o programa STATA 6.0. O nível de significância foi fixado em 5,0% ($\alpha \leq 0,05$) para a análise estatística dos dados.

Avaliou-se, comparativamente, a diferença da maturação placentária entre os grupos de gestantes não-fumantes e fumantes nas diferentes idades gestacionais, fazendo-se o mesmo em relação aos valores médios do índice de resistência (IR) das

suas respectivas artérias, uterinas e umbilicais. Também, avaliou-se o peso fetal estimado entre os dois grupos referidos, nas mesmas idades gestacionais.

Foi empregado o teste estatístico de Mann-Whitney para a comparação dos grupos de não-fumantes e fumantes nos diferentes momentos gestacionais para as variáveis índice de resistência (IR) das artérias uterinas e umbilicais, assim como o peso fetal.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Verificou-se que entre as 244 gestantes estudadas, as idades variaram de 13 a 38 anos, com uma idade média de 23,8 anos ($\pm 5,6$ anos). Considerando-se o vício de fumar, as não-fumantes apresentaram, em média, 23,5 anos, enquanto as fumantes mostraram uma média maior de 26,0 anos, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,0538$).

Observou-se que 14,0% das gestantes estudadas fumaram durante a gravidez, com percentuais de 3,7% para fumantes leves, 7,4% de moderadas e 2,9% para acentuadas (Figura 6).

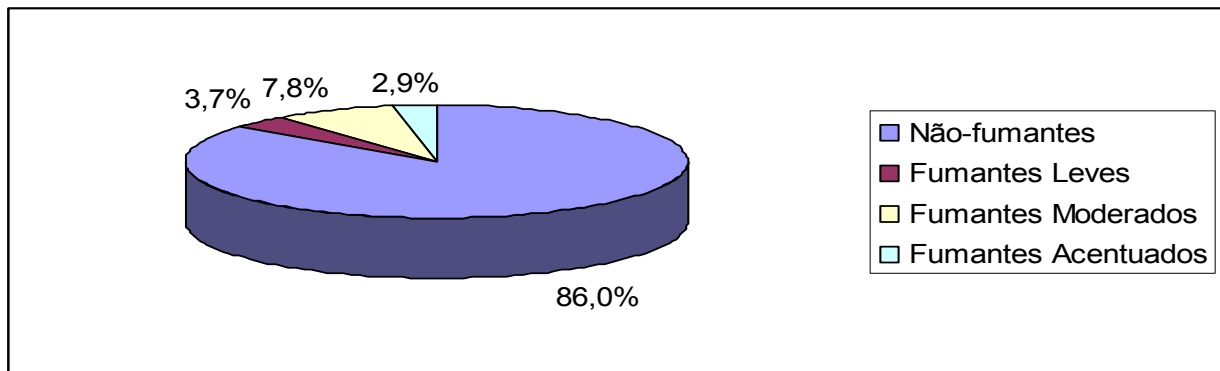


Figura 6. Gráfico demonstrativo do vício de fumar entre as gestantes estudadas.

Estes cálculos aplicados, unicamente ao grupo das fumantes, revelaram 26,4% de fumantes leves, 53,0% de moderadas, e 20,6% de acentuadas, mostrando, portanto, que 79,4% fumavam menos de 10 cigarros/dia.

Em relação à paridade, as nulíparas (138) representaram 56,6%; as primíparas 19,2%; e as múltiparas 24,2% (Figura 7). Quando verificado o vício de fumar entre a nulíparas, evidenciou-se que 90,6% eram não-fumantes e apenas 9,4% fumavam.

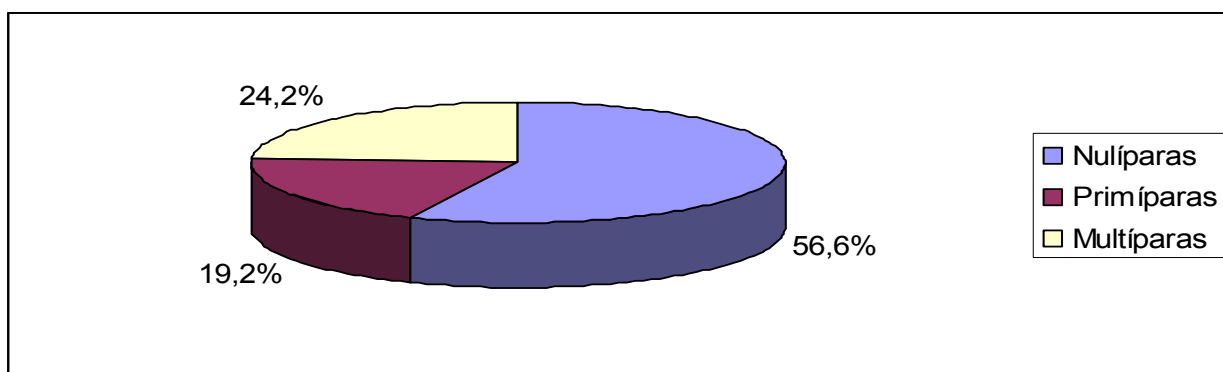


Figura 7. Gráfico demonstrativo de paridade das gestantes estudadas.

Comparando-se os graus de calcificação placentária nos diferentes momentos gestacionais entre as não-fumantes e fumantes, observou-se menor percentual de grau 0 entre as não-fumantes, com 28 semanas; com 32 semanas ele foi visto apenas entre as não-fumantes. O grau I foi mais freqüente nas não-fumantes ao longo do estudo. O grau II apresentou percentuais progressivamente maiores nas fumantes, nas 28^a, 32^a e 36^a semanas gestacionais. O grau III esteve presente em ambos os grupos, com 32 e 36 semanas, alcançando percentuais maiores entre as fumantes (Tabela 1)

Tabela 1. Demonstração da comparação dos valores percentuais da maturação placentária entre as gestantes não-fumantes e as fumantes, nos diferentes períodos gestacionais.

Graus	Não-fumantes			Fumantes		
	28 Sem.	32 Sem.	36 Sem.	28 Sem.	32 Sem.	36 Sem.
0	32,9	1,4	-	38,2	-	-
I	62,4	67,1	31,4	55,9	61,8	23,5
II	4,8	29,0	54,3	5,9	32,3	55,9
III	-	2,4	14,3	-	5,9	20,6

Observou-se que a soma das freqüências de placentas grau II e III, com 28, 32 e 36 semanas gestacionais correspondeu a 4,8%, 31,4% e 68,6% nas não-fumantes e a 5,9%, 38,2% e 76,5% nas fumantes, mas estas diferenças não foram estatisticamente significantes nos respectivos períodos (Figura 8).

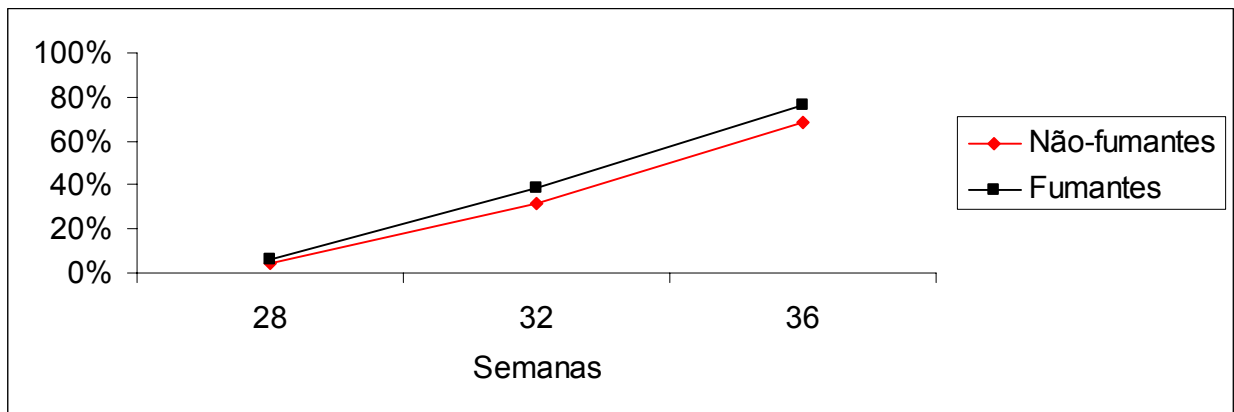


Figura 8. Gráfico demonstrativo da comparação do aparecimento de placentas graus II e III com 28, 32 e 36 semanas de gravidez, entre os grupos de gestantes não-fumantes e fumantes.

Quando estudado o percentual de placenta grau III, obteve-se os valores de 2,4% e 14,3% nas não-fumantes e a 5,9% e 20,6% nas fumantes, com 32 e 36 semanas gestacionais, respectivamente, mas estas diferenças não foram estatisticamente significantes (Figura 9).

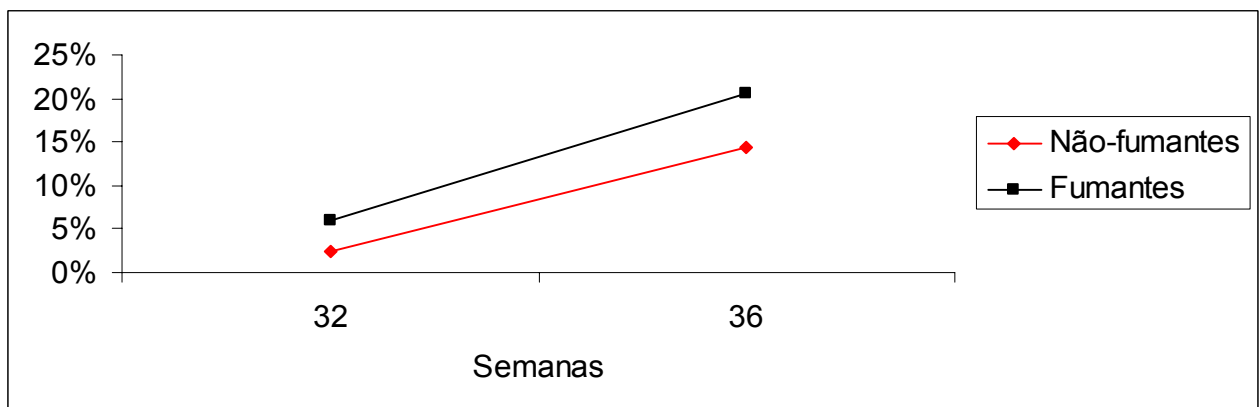


Figura 9. Gráfico demonstrativo da comparação do aparecimento de placentas grau III com 32 e 36 semanas de gravidez, entre os grupos de gestantes não-fumantes e fumantes.

Com o objetivo de avaliar a associação do grau de maturação placentária com o vício de fumar, foram utilizados os testes de associação do qui-quadrado e de Fisher. A análise comparativa entre os grupos de não-fumantes e fumantes, quanto ao grau de

maturação placentária nos diferentes momentos gestacionais, mostrou diferenças não significantes, do ponto de vista estatístico (Tabela 2).

Tabela 2. Demonstrativo dos p-valores das comparações entre as não-fumantes e fumantes, quanto ao grau de maturação (calcificação) placentária.

	28 Sem.	32 Sem.	36 Sem.
Grau 0 vs demais	0,561	1,000	-
Grau I vs demais	0,569	0,561	0,425
Grau II vs demais	0,676	0,689	1,000
Grau III vs demais	-	0,253	0,315

A média do índice de resistência (IR) das artérias uterinas entre as não-fumantes e as fumantes manteve-se idêntica na 36^a semana gestacional; com 28 semanas, esse índice, nas fumantes, sofreu um pequeno decréscimo, tornando-se ligeiramente superior na 32^a semana, mas com diferença estatisticamente não significativa (Figura 10).

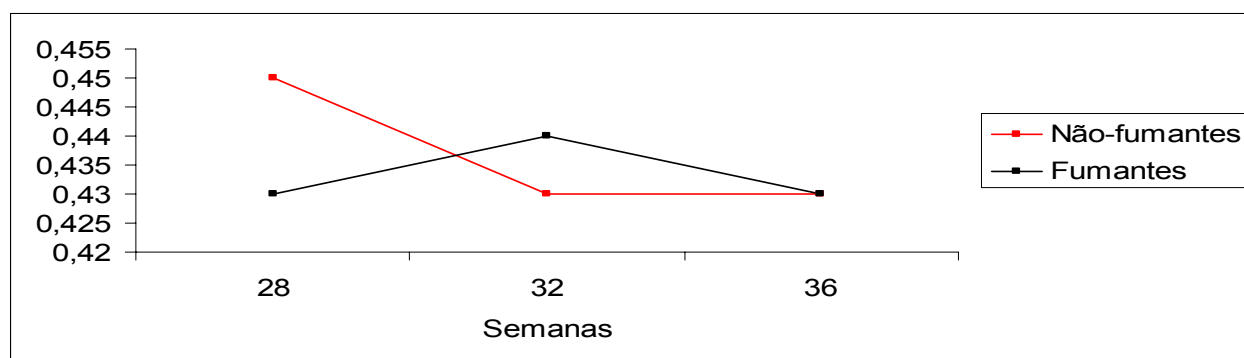


Figura 10. Gráfico demonstrativo da comparação da média do índice de resistência das artérias uterinas entre gestantes não-fumantes e fumantes nos diferentes períodos gestacionais.

O valor da média do índice de resistência (IR) das artérias umbilicais nas gestantes fumantes mostrou-se maior em todos os momentos gestacionais, em comparação com as não-fumantes, mas somente na 32^a semana de gravidez a diferença foi estatisticamente significativa (Figura 11).

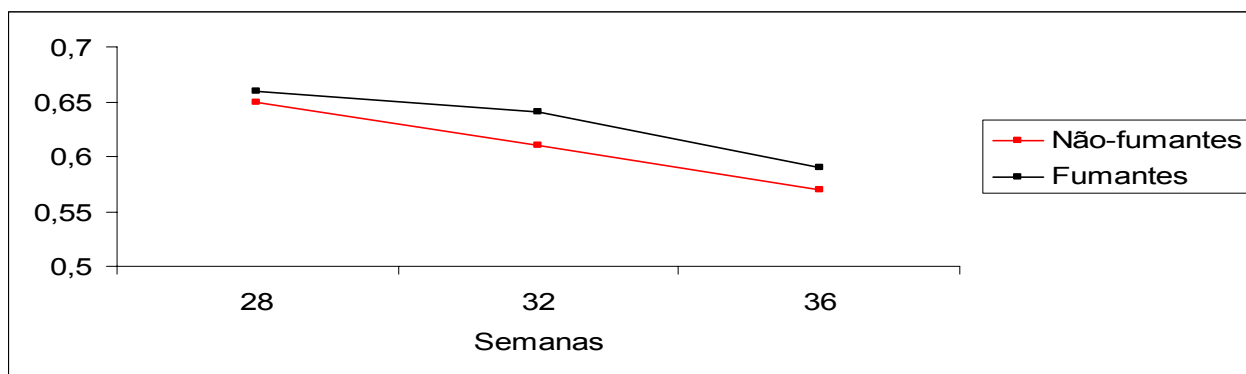


Figura 11. Gráfico demonstrativo da comparação da média do índice de resistência das artérias umbilicais entre gestantes não-fumantes e fumantes nos diferentes períodos gestacionais.

Na análise do padrão da hemodinâmica uteroplacentária, pelo índice de resistência (IR) das artérias uterinas e umbilicais, foi utilizado o teste de Mann-Whitney, estabelecendo-se a comparação entre os grupos de não-fumantes e fumantes nas diferentes idades gestacionais estudadas.

Também, foi analisado e comparado a média dos pesos fetais estimados entre as gestantes não-fumantes e fumantes nos diferentes momentos da gestação, onde os filhos das fumantes sempre apresentaram uma média inferior, embora a diferença das médias entre os grupos tenha sido considerada estatisticamente significativa apenas na 36^a. semana de gravidez (Tabela 3).

Tabela 3. Demonstração da comparação das médias dos pesos (em gramas) fetais estimados entre gestantes não-fumantes e fumantes nas diferentes idades gestacionais.

Semanas	Não-fumantes média \pm DP	Fumantes média \pm DP
28	1.246,6 \pm (170,9)	1.224,9 \pm (169,7)
32	1.958,0 \pm (241,7)	1.900,7 \pm (211,9)
36	2.742,6 \pm (328,1)	2607,6 \pm (384,5)*

* Significante, com $p < 0,05$

Na comparação dos pesos fetais estimados entre os grupos de gestantes não-fumantes e fumantes, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Os valores de p encontrados no estudo comparativo entre os grupos de não-fumantes e fumantes, quanto às médias dos índices de resistência (IR) das artérias uterinas e umbilicais, assim como as médias dos pesos fetais estimados, mostraram diferenças estatisticamente significantes na 32^a. semana gestacional, para as artérias umbilicais, e na 36^a. semana gestacional, para o peso fetal estimado (Tabela 4).

Tabela 4. Demonstrativo dos p-valores de comparação do estudo dopplervelocimétrico das artérias uterinas e umbilicais entre os grupos de não-fumantes e fumantes nos diferentes momentos gestacionais, assim como o peso fetal estimado para os respectivos grupos, nos mesmos períodos.

	28 Sem	32 Sem.	36 Sem.
Artérias uterinas	0,074	0,728	0,258
Artérias umbilicais	0,484	0,007*	0,809
Peso fetal	0,704	0,170	0,031*

* Significantes, com $p < 0,05$

5 DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O cigarro contém mais de 4000 substâncias, das quais se destacam a nicotina, o monóxido de carbono, o cianeto e os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, como verdadeiramente nocivas ao organismo humano.⁽³⁾ A literatura tem documentado uma pluralidade inequívoca de efeitos deletérios do fumo na gestação, especialmente pela ação tóxica exercida sobre a mãe, a placenta e o feto.

No que se refere à placenta, verificou-se que a ação tóxica do fumo é exercida por alterações vasculares que culminam com necrose tissular e, posteriormente torna-se calcificada. A ultra-sonografia permite que estas alterações estruturais da placenta sejam visibilizadas, constatando-se regiões hiperecogênicas ao longo do tecido placentário.

Apesar de ter sido publicada em 1979, a classificação de Grannum et al.,⁽⁹⁾ é o único parâmetro a ser utilizado para se avaliar a maturação e/ou lesão placentária, em que pese o grande desenvolvimento da tecnologia dos equipamentos ultra-sonográficos evidenciado nestes últimos vinte e sete anos.

Com base na classificação de Grannum et al.,⁽⁹⁾ vários autores têm adotado o grau III como a expressão máxima de calcificação placentária, em outras palavras, maturação placentária.

Assim, Brown et al.,⁽⁵⁾ concluíram que as gestantes fumantes apresentam placenta grau III numa taxa de 36,0%, enquanto as não-fumantes não ultrapassam 14,0%; Pinette et al.,⁽¹⁾ mostraram que a placenta grau III ocorre, em média, com 34,4 semanas entre as fumantes, e com 38,3 semanas nas não-fumantes; Viggiano et al.,⁽¹³⁶⁾ realizando um estudo com desenho semelhante ao seu antecessor corroboraram com a afirmativa de aceleração da calcificação placentária. Os graus 0, I, II e III ocorreram em média com 25,2, 31,0, 36,1 e 37,4 semanas entre as não-fumantes e com 20,0, 23,4, 33,3 e 36,3 semanas nas fumantes, respectivamente. As diferenças foram estatisticamente significantes, exceto para o grau III. Eles ainda encontraram 4,34% de placenta grau III, nas fumantes, em fases mais precoces (26 a 32 semanas). McKenna et al.,⁽¹⁷⁾ estudando 1.802 gestantes de baixo risco,

associaram ao tabagismo materno a incidência de 3,8% do grau III, evidenciada antes de 36 semanas.

Portanto, verifica-se que o fumo, independentemente do desenho esboçado pelo estudo, tem se comportado como elemento desencadeante do processo de aceleração da maturação placentária.

Neste estudo observou-se 20,6% de placentas grau III antes de 36 semanas entre as fumantes, enquanto nas não-fumantes este percentual foi de 14,3%. Apesar de não se mostrarem estatisticamente significantes, estes achados apontam o fumo como um elemento importante no desencadeamento do processo de aceleração da maturação placentária, conforme resultados de pesquisas dos autores acima citados.

O aumento progressivo da taxa de placentas grau II e III entre as fumantes nas 28^a, 32^a e 36^a semanas (Figura 8) e grau III com 32 e 36 semanas (Figura 9), representa tendência do fumo como fator de aceleração da maturação placentária.

Possivelmente, o tamanho amostral de 34 gestantes fumantes não tenha sido suficiente para a demonstração formal desta associação, apontando para a necessidade de continuarmos investigando nesta linha de pesquisa, não apenas com um número maior de fumantes, mas também com fumantes consideradas acentuadas (acima de 10 cigarros/dia), onde o efeito tóxico do cigarro sobre a placenta possa ser mais evidente

A preponderância de gestantes consumindo menos de 10 cigarros/dia (79,4%) na amostra estudada explica os efeitos sutis sobre a placenta, aqui observados.

Um fato que deve ser considerado é o número exagerado de pacientes excluídas (384) pela inobservância dos critérios de inclusão, certamente por um contexto multifatorial, incluindo-se as condições financeiras, as quais devam ter dificultado a locomoção daquelas que residiam em cidades vizinhas; um menor nível de convencimento da importância de prosseguir com os exames seqüenciais em períodos menores do que aqueles a que estão acostumadas; a indisposição gerada pela própria gravidez. Naturalmente, medidas cautelares poderiam ter minimizado tamanha evasão, não fosse a inexperiência do pesquisador, no que se refere ao convencimento das gestantes.

Em contra-partida, podemos destacar como características pontuais deste estudo o fato do desenho escolhido ser do tipo coorte, onde o pesquisador não

interfere na seleção dos pacientes, aliado ao fato do estudo ter sido realizado por um único examinador, e, utilizando o mesmo equipamento ultra-sonográfico.

Ratificando os efeitos do fumo como responsáveis pela calcificação precoce da placenta, convém lembrar que autores como Hill et al.,⁽¹⁴⁾ em estudo para correlacionar alterações ultra-sonográficas da placenta com maturidade fetal identificaram placenta grau III com 30 semanas, mas afirmam ser raro encontrá-la antes de 37 semanas. Obviamente, estes autores não pesquisaram alterações placentárias por ação do fumo, contudo, eles estão aqui citados para testemunharem a baixa incidência de placenta grau III na ausência de um fator precipitante.

Felizmente, a taxa de 14,0% de gestantes fumantes encontradas nesta pesquisa, quando comparada a de 25,0% referida por Carmo et al.,⁽³⁾ entre as gestantes brasileiras, parece animador, embora tal comparação não venha servir como indicativo absoluto de abstinência do vício de fumar por parte das gestantes de Ribeirão Preto, mas se pode contabilizar esta diferença como um crédito, mesmo relativo, às campanhas médico-sociais e à aderência das jovens mães aos programas de atenção à gestante, pois os resultados iniciais mostraram que a média das idades das gestantes não-fumantes girou em torno de 23,5 anos, enquanto nas fumantes esta cifra superou os 26,0%, no que pese serem as gestantes pessoas de classe média baixa, possuírem pouca escolaridade, serem egressas do Sistema Único de Saúde (SUS) e oriundas, em parte, de pequenas cidades do interior.

Também, observou-se que entre esses 14,0% de fumantes houve predomínio de fumantes moderadas, seguidas das fumantes leves, o que mostrou uma tendência à diminuição do consumo de cigarros/dia, entre as pacientes pesquisadas. Quando se considerou a paridade, verificou-se que a maioria das gestantes (56,6%) estava grávida pela primeira vez, e ainda, 90,6% destas nulíparas não fumavam.

Nakamura et al.,⁽⁸¹⁾ num estudo com gestantes do município de São Paulo, encontraram taxa de 5,5% de gestantes fumantes ativas, especificamente, mas quando consideraram as fumantes ativas/passivas este índice subiu para 14,3%, valor percentual semelhante ao encontrado neste estudo que, certamente contou com uma parcela significativa de fumantes ativas/passivas implícita, embora não tenha cogitado sobre tal categorização.

Relacionando-se o tabagismo com a idade materna, os achados de Nakamura et al.⁽⁸¹⁾ confirmaram a mesma tendência observada neste estudo, de que as fumantes apresentam idades superiores à não-fumantes, média de 28,6 e 24,7 anos, respectivamente.

Por fim, o tabaco é reconhecido como fator importante de aceleração da maturação placentária, segundo os resultados encontrados pela maioria dos pesquisadores.^(1;5;14;17) Entretanto, há autores que discordam desta afirmação como Vosmar et al.,⁽¹⁵⁾ embora aceitem que o fumo se relacione com a restrição do crescimento fetal (RCF).

Paralelas às injúrias placentárias estão as alterações da circulação materno-fetal. Há redução significativa no índice do fluxo da artéria uterina, como efeito imediato da nicotina,⁽³⁷⁾ ocasionando queda do índice de resistência de 0,55 para 0,49,⁽³²⁾ e prejudicando o crescimento fetal.⁽⁴²⁾

O método rádio-isotópico permite identificar a diminuição crônica do fluxo sangüíneo através dos espaços intervilosos placentários nas fumantes;⁽⁶²⁾ a microscopia eletrônica mostra alterações degenerativas do endotélio vascular no cordão umbilical de recém-nascidos de fumantes;⁽⁵⁵⁾ a nicotina provoca queda da circulação sangüínea do útero por ação simpaticomimética, ocasionando hipoxia transitória e diminuição dos movimentos respiratórios fetais.⁽³⁹⁾

O tabagismo materno aumenta em 28% a taxa de mortalidade neonatal;⁽⁴¹⁾ a asfixia neonatal contribui com menor pontuação do índice de Apgar nos recém-nascidos.⁽⁹⁶⁾ Estudos dopplervelocimétricos demonstraram alterações, especialmente no segmento da artéria umbilical, indicando aumento de resistência ao fluxo sangüíneo.⁽³⁾

A análise dopplervelocimétrica da hemodinâmica uteroplacentária revelou uma diferença estatisticamente significativa do índice de resistência (IR) das artérias umbilicais entre as fumantes, quando comparadas com as não-fumantes, na 32ª semana, mas as médias dos índices de resistência em ambos os grupos mantiveram-se dentro dos parâmetros de normalidade, segundo os valores estabelecidos por Yassin.⁽¹⁴⁴⁾

Por outro lado, o resultado obtido na análise dopplervelocimétrica das artérias uterinas nos diferentes momentos gestacionais não denotou diferença estatisticamente

significante do índice de resistência (IR) entre os dois grupos, tendo o referido resultado revelado valores médios dentro dos padrões de normalidade, conforme as médias apresentadas por Yassin.⁽¹⁴⁴⁾

Neste estudo, infelizmente, não se cogitou a respeito dos efeitos agudos do cigarro, mas pelos achados, depreende-se que a circulação útero-placentária foi afetada cronicamente pelo tabaco, em especial na 32^a semana gestacional, no segmento umbilical.

Seria interessante um estudo comparativo dos efeitos agudos e crônicos do tabaco sobre a circulação útero-placentária, correlacionando-se esses achados com o aspecto ultra-sonográfico da placenta nos diferentes momentos da gestação, atentando-se, fundamentalmente, para a concentração de nicotina e monóxido de carbono nos cigarros consumidos pelas gestantes.

A semelhança dos achados nas artérias uterinas entre as não-fumantes e fumantes deve ser pela suavidade do consumo entre a maioria das gestantes estudadas, conforme foi registrado anteriormente na abordagem da calcificação precoce da placenta, uma vez que esses danos são fumo-dependentes. Mas mesmo assim, as artérias umbilicais expressaram a sensibilidade maior aos efeitos do fumo, decorrentes das alterações estruturais da placenta.

Pelo acima expresso, urge fazerem-se algumas indagações: Seria os vasos neoformados mais suscetíveis à ação tóxica dessa droga em combustão? A degeneração vascular evidenciada por Asmussen e Kjeldsen⁽⁵⁵⁾ no cordão umbilical do recém-nascido estaria presente nas artérias espiraladas ou mesmo nas uterinas, mas ainda não investigada? Se o fumo aumenta em 28,0% a taxa de mortalidade neonatal,⁽⁴¹⁾ não seria interessante criar-se um protocolo que permitisse antecipar o parto mediante constatação de determinado grau de sofrimento fetal, sem que se esperasse por alterações mais graves, como a constatação de uma diástole zero ou reversa das artérias umbilicais?

As implicações dos efeitos do fumo sobre a calcificação precoce da placenta e a vascularização materno-fetal recaem, na maioria das vezes, no contexto do crescimento do feto e no seu futuro bio-psico-social. Assim, optou-se por uma avaliação “extra” do crescimento fetal ao longo do estudo.

Segundo alguns autores,^(104;134) há fortes evidências da associação da calcificação precoce da placenta (CPP) com a restrição de crescimento fetal (RCF).

Comparou-se as médias dos pesos fetais estimados entre os grupos de não-fumantes e fumantes, observando-se médias inferiores entre os fetos das fumantes nos diferentes momentos gestacionais, onde, na 36^a semana a diferença foi estatisticamente significativa. Este resultado sugere que o fumo pode exercer uma influência negativa no crescimento potencial fetal neste período da gravidez, apesar de as médias dos pesos fetais estimados mostrarem-se superiores ao percentil 10, de acordo com os padrões de peso sonográfico in utero, estabelecidos por Hadlock.⁽²⁸⁾

Poder-se-ia, mediante os dados acima, vislumbrar-se uma semelhança entre os resultados deste estudo e os apresentados por Vosmar et al, em 1989 – ⁽¹⁵⁾ *o fumo está associado à restrição do crescimento fetal, não à calcificação precoce da placenta.*

6 CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

1. Não se evidenciou associação do tabagismo com a aceleração da maturação placentária.

2. O tabagismo materno aumentou a impedância das artérias umbilicais na 32ª semana gestacional, mantendo as uterinas inalteradas.

3. O vício de fumar apresentou associação negativa com o crescimento fetal potencial na 36ª semana de gravidez, possivelmente em decorrência das alterações vasculares no tecido placentário (calcificações), cuja incidência estatística ficou prejudicada pelo tamanho e característica da amostra estudada.

7 ANEXOS

7.1 Aprovação do Comitê de Ética



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 2 de abril de 2004.
CEP 0047/04

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) SEBASTIÃO JOSÉ SARAIVA FILHO
Disciplina/Departamento: Obstetrícia/Tocoginecologia da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "**Repercussões do tabagismo no aspecto ultra-sonográfico da placenta e na dopplervelocimentria da circulação útero-fetal**".

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa acima referenciado.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **29/setembro/2004**.
5. Apresentar segundo relatório parcial em **28/março/2005**.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patenteáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

7.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: "REPERCUSSÕES DO TABAGISMO NO ASPECTO ULTRA-SONOGRÁFICO DA PLACENTA E NA DOPPLERVELOCIMETRIA DA CIRCULAÇÃO ÚTERO-FETAL".

Estaremos realizando um estudo de avaliação do desenvolvimento do bebê e da placenta durante a gravidez, para saber se realmente o cigarro tem algum efeito na gestação. Para isso, estaremos formando dois grupos, um de mães não-fumantes e outro de fumantes, e depois, no fim do estudo, comparar os resultados.

Assim, passaremos a fornecer-lhe esclarecimentos detalhados, visando a sua possível participação voluntária neste estudo. Por outro lado, lembramos que as suas informações devem ser dadas com muita sinceridade quanto ao uso do cigarro, pois estamos aqui para realizar um estudo científico de confiança, e não para criticar as mães porque fumam.

A senhora vai dispor de quatro (04) exames de ultra-som. O primeiro é para saber o tempo certo da sua gravidez (datação da gestação); os três (03) exames seguintes terão por finalidade saber como está indo o neném, o seu peso e a placenta, mas também avaliar se a quantidade de sangue que está passando da mãe para o bebê corresponde ao ideal, se está normal (dopplerveLOCIMETRIA das artérias uterinas direita e esquerda e umbilicais).

Para que este estudo seja satisfatório, a senhora terá que se fazer presente no dia e hora certos, conforme a marcação neste seu "cartão-de-retorno". Estarei registrando aqui o seu primeiro ultra-som e já marcando o seu retorno para fazer o segundo, em torno de 28 semanas de sua gestação. Esta rotina se repetirá quando a senhora retornar para fazer os demais exames – com 32 e 36 semanas de gestação.

Para evitar o seu esquecimento em relação ao dia e hora do seu retorno, guarde este "cartão-de-retorno" num local em que a senhora passa vê-lo com freqüência. A senhora NÃO poderá faltar a um único exame, mas se por acaso não der para chegar aqui no dia marcado, telefone para mim, Marcela, ou para a senhora Eliana - 623.7558

– ou para o Dr. Sebastião José Saraiva Filho – 3911.4435 e 9962.7813, quando a senhora estará recebendo uma nova orientação.

Estes exames são muito importantes para o acompanhamento do crescimento e desenvolvimento do seu filho, assim como para a conclusão deste Estudo. Portanto, o nosso sucesso depende da realização dos quatro (04) exames.

Vale lembrar que esses exames de ultra-sonografia NÃO apresentam nenhum inconveniente para o bebê nem para a mãe.

A senhora terá acesso aos profissionais responsáveis pelo Estudo em qualquer fase do mesmo. O principal investigador é o Dr. Sebastião José Saraiva Filho, o qual poderá ser encontrado na cidade de Ribeirão Preto nos seguintes endereços: Av. Antonio Diederichsen, 679 – Jardim São Luís ou Av. Caramuru, 732 – Apt. 34-ª Residencial Ilha de Bali, no bairro Jardim República, ou contatado a qualquer momento pelos telefones: 623.7558, 3911.4435 e 9962.7813.

Em caso de alguma consideração ou dúvida sobre a Ética deste Trabalho a senhora poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – em São Paulo, capital, na rua Botucatu, 572, 1º andar, cj 14.5571-1062, fax: 011.5539.7162.

A senhora poderá retirar este consentimento em qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade do seu atendimento aqui na instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as demais gestantes, não sendo divulgada a identidade de qualquer pessoa.

Não haverá despesas para qualquer participante pelos exames realizados. Também, não haverá qualquer compensação financeira relacionada à sua participação.

Os dados coletados serão utilizados somente para este estudo.

ACREDITO ter sido suficientemente informada a respeito de todos os dados que li ou que foram lidos para mim, descrevendo o estudo sobre "Repercussões do tabagismo na ultra-sonografia da placenta e na dopplervelocimetria útero-placentária".

Eu discuti com o Dr. Sebastião José Saraiva Filho sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, a garantia de confidencialidade e de

esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízo.

Data: ____/____/____

Assinatura da paciente / representante legal

Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha(*)

DECLARO que obtive, de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido desta paciente ou representante legal para a sua participação neste estudo.

Data: ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

(*) Para casos a pacientes menores de 18 anos, analfabetas, semi-analfabetas ou portadoras de deficiência auditiva ou visual.

7.3 PLANILHA I

IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____ Idade: _____ anos

End.: _____ bairro: _____

Cidade: _____ / _____ Fone: _____ CEP: _____

Data: _____ / _____ / _____ Ocupação _____

----- FICHA CLÍNICA -----

Médico solicitante: _____ Posto: _____

Motivo do exame: _____

Antecedentes obstétricos: Gesta ____ Para ____ Ab. ____ Normal ____ Cesárea ____

DUM ___/___/___ TA: ___ semanas ± ___ dias. US ___ sem. ± ___ dias. _____

Intercorrências: _____

Exames realizados:	Tipo	Resultado
Dia: ___/___/___	_____	_____
Dia: ___/___/___	_____	_____
Dia: ___/___/___	_____	_____
Dia: ___/___/___	_____	_____
Dia: ___/___/___	_____	_____
Dia: ___/___/___	_____	_____

Antecedentes pessoais: _____

Diabetes__ Hipertensão art.__ Sífilis__ Rubéola__ Toxo.__ CMV__ Hepatite __ Aids__

Medicamentos em uso _____

Estado nutricional: _____

Perfil psicológico: _____

Tabagista ___ há ___ anos e ___ meses, com ___ cigarros/dia. Marca _____

Outras drogas: _____

Observações: _____

7.4 PLANILHA II

EXAMES ECOGRÁFICOS SERIADOS

Até 16 sem. 28 sem. 32 sem. 36 sem.

..esença de feto único

Em situação

Apresentação

Com dorso

Movimentos

cardíacos

Fetais

Respiratórios

Biometria

DBP

CC

CA

CF

CU

Peso

Sexo

Placenta

Inserção

Textura

Grau

Espessura

Cavidade amniótica

Dopplervelocimetria:

ACM

Ub.

Ut.

Tempo amenorréia _____

Id. Gestacional/US _____

Médico examinador _____

Observações:

Conclusão:

7.5 Relatório Obstétrico do Primeiro Trimestre

Nº da paciente: _____

Nº lançamento: _____

DIAGNOSIS – Cursos de Aperfeiçoamento Médico Ltda.

Av. Antonio Diederichsen, 679. Jardim São Luís – CEP 14020-240 – Ribeirão Preto/SP.

fone (16) 3623.6322

Data: ____/____/____

Nome: _____.

Idade _____

Médico solicitante: _____

Motivo da Consulta: _____

Antecedentes Obstétricos: Gesta ____ Para ____ Ab ____ Normal ____ Cesárea ____

DUM: ____/____/____

Outro: _____

RELATÓRIO DE ULTRA-SONOGRAFIA OBSTÉTRICA – 1º TRIMESTRE

Exame realizado em modo bidimensional, com equipamento dinâmico convexo, na frequência de _____MHz.

Bexiga: repleta, sem alterações.

Útero: globoso, aumentado de volume, com contornos regulares e miométrio homogêneo. Observa-se saco gestacional de contornos regulares, com implantação _____, com diâmetro médio de _____ mm, contendo embrião de _____ mm de CCN, _____ batimentos cardíacos. As vilosidades placentárias têm inserção _____. Não se detecta coágulo intra-uterino. O colo está fechado.

Anexos: _____

CONCLUSÃO: Gestação Tópica de _____ ± _____ semanas

Tempo de Amnorréia: _____ semanas

Responsável técnico pelo exame.

7.6 Relatório Obstétrico do Segundo e Terceiro Trimestres

Nº da paciente: _____

Nº lançamento: _____

DIAGNOSIS – Cursos de Aperfeiçoamento Médico Ltda.

Av. Antonio Diederichsen, 679. Jardim São Luís – CEP 14020-240 – Ribeirão Preto/SP.
fone (16) 3623.6322

Data: ____/____/____

Nome: _____.

Idade _____

Médico solicitante: _____

Motivo da Consulta: _____

Antecedentes Obstétricos: Gesta ___ Para ___ Ab ___ Normal ___ Cesárea _____

DUM: ___ / ___ / ___ Ciclos: () Regulares () Irregulares

Outro: _____

RELATÓRIO DE ULTRA-SONOGRAFIA OBSTÉTRICA – 2º E 3º TRIMESTRES

Exame realizado em modo bidimensional, com transdutor _____, na frequência de _____ MHz.

Útero: Presença de feto único em situação _____, apresentação _____

Com dorso _____

Movimentos: () cardíacos, () fetais, () respiratórios, () presentes, () ausentes.

Órgãos internos do feto sem alterações visíveis.

Diâmetro biparietal: _____ cm.

Comprimento do fêmur: _____ cm

Circunf. Craniana: _____ cm.

Comprimento do úmero: _____ cm

Circunf. Abdominal: _____ cm.

Sexo: _____

Placenta:

Inserção: _____.

Textura: _____

Grau: _____

Espessura: _____ cm (normal)= _____ a _____ cm

Cavidade amniótica: () normal () aumentada () diminuída

Perfil Biofísico Fetal: _____

CONCLUSÃO: Gestação Tópica de _____ ± _____ Semanas

Tempo de Amnorréia: _____ Semanas

Observações:

Responsável técnico pelo exame

*8 REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

8 REFERÊNCIAS

- (1) Pinette MG, Loftus-Brault K, Nardi DA, Rodis JF. Maternal smoking and accelerated placental maturation. *Obstet Gynecol* 1989; 73(3 Pt 1):379-382.
- (2) Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992; 339(8804):1268-1278.
- (3) Carmo A.V., Solva L.G.P., Vidigal N., Pereira Jr.J.P. Fumo e Gravidez - Repercussões hemodinâmicas materna e fetal. *J Bras Ginec* 1996; 106(4):95-100.
- (4) Davies DP, Abernethy M. Cigarette smoking in pregnancy: Associations with maternal weight gain and fetal growth. *Lancet* 1976; 1(7956):385-387.
- (5) Brown HL, Miller JM, Jr., Khawli O, Gabert HA. Premature placental calcification in maternal cigarette smokers. *Obstet Gynecol* 1988; 71(6 Pt 1):914-917.
- (6) Zarén B, Lindmark G, Bakketeig L. Maternal smoking affects fetal growth more in male fetus. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 2000; 14:118-126.
- (7) Moore K.L., Persaud T.V.N. *Embriologia Clínica*. 5ª ed. Rio de Janeiro - RJ: 1994.
- (8) Naeye RL, Peters EC. Mental Development of Children Whose Mothers Smoked During Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1984; 64:601-607.
- (9) Grannum PAT, Berkowitz R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:915-922.
- (10) Guyton A.C., Hall J.E. Gravidez e Lactação. In: W.B.Saunders Company, editor. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: 1996: 841-953.
- (11) Spirit BA, Gordon LP. Avaliação Ultra-sonográfica da Placenta. In: RumackCM, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Tratado de Ultra-sonografia Diagnóstica*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999: 1135-1154.
- (12) Petrucha RA, Platt L.D. Relationship of placental grade to gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144(6):733-735.
- (13) Pastore A.R., Cerri G.G. Placenta. In: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda., editor. *Ultra-sonografia: Obstetrícia e Ginecologia*. São Paulo: 1997: 139-157.
- (14) Hill LM, Breckle R, Ragozzino MW, Wolfgram KR, O'Brien PC. Grade 3 placentation: incidence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1983; 61(6):728-732.

- (15) Vosmar MBJG, Jongsma HW, Pieter W.J, Dongen P.W.J. The value of ultrasonic placental grading; No correlation with. *J Perinat Med* 1989; 17:137-143.
- (16) Valenzuela BA, Méndez GA. Premature aging of the placenta. Ultrasonic diagnosis. *Ginecol Obstet Mex* 1995; 63:287-292.
- (17) McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Dornan J. Ultrasonic evidence of placental calcification at 36 weeks' gestation: maternal and fetal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(1):7-10.
- (18) SIMPSON WJ, Linda L. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73(4):807-815.
- (19) LOWE CR. Effect of mothers' smoking habits on birth weight of their children. *Br Med J* 1959; No 5153:673-676.
- (20) YERUSHALMY J. MOTHER'S CIGARETTE SMOKING AND SURVIVAL OF INFANT. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 88:505-518.
- (21) Miller HC, Hassanein K. Maternal smoking and fetal growth of full term infants. *Pediatric Research* 1974; 8:960-963.
- (22) Miller HC, Hassanein K, Hensleigh PA. Fetal growth retardation in relation to maternal smoking and weight gain in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125(1):55-60.
- (23) Kazzi GM, Gross TL, Sokol RJ, Kazzi NJ. Detection of intrauterine growth retardation: a new use for sonographic placental grading. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145(6):733-737.
- (24) Proud J, Grant AM. Third trimester placental grading by ultrasonography as a test of fetal wellbeing. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294(6588):1641-1644.
- (25) Rocha JES, Matteo MAS, Sala MA. Efeitos do tabaco sobre a gestação: Aspectos maternos, fetais e placentários. *Femina* 1996; 24(7):641-652.
- (26) Bernstein IM, Plociennik K, Stahle S, Badger GJ, Secker-Walker R. Impact of maternal cigarette smoking on fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(4):883-886.
- (27) Naeye RL, Peters EC. Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1984; 64(5):601-607.
- (28) Hadlock FP. Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal. In: Callen PW, editor. *Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia*. Rio de Janeiro: 1996: 124-138.
- (29) Eriksen PS, Marsál K. Acute effects of maternal smoking on fetal blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63:391-397.

- (30) Lindblad A, Marsal K, Andersson KE. Effect of nicotine on human fetal blood flow. *Obstet Gynecol* 1988; 72(3 Pt 1):371-382.
- (31) Morrow RJ, Ritchie JW, Bull SB. Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine blood flow velocity. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159(5):1069-1071.
- (32) Castro L.C., Allen R, Ogunyemy D, Roll K, Platt L.D. Cigarette Smoking During Pregnancy: Acute Effects on Uterine Flow Velocity Waveforms. *Obstet Gynecol* 1993; 81:551-555.
- (33) Quigley ME, Sheehan KL, Wilkes MM, Yen SS. Effects of maternal smoking on circulating catecholamine levels and fetal heart rates. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133(6):685-690.
- (34) Divers WA, Jr., Wilkes MM, Babaknia A, Yen SS. Maternal smoking and elevation of catecholamines and metabolites in the amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141(6):625-628.
- (35) Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996; 20(2):115-126.
- (36) Suzuki K, Horiguchi T, Comas-Urrutia AC, Mueller-Heubach E, Morishima HO, Adamsons K. Pharmacologic effects of nicotine upon the fetus and mother in the rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111(8):1092-1101.
- (37) Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136(8):1009-1013.
- (38) Suzuki K, Horiguchi T, Comas-Urrutia AC, Mueller-Heubach E, Morishima HO, Adamsons K. Placental transfer and distribution of nicotine in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119(2):253-262.
- (39) Manning F, Walker D, Feyerabend C. The effect of nicotine on fetal breathing movements in conscious pregnant ewes. *Obstet Gynecol* 1978; 52(5):563-568.
- (40) Werler MM, Pober BR, Holmes LB. Smoking and pregnancy. *Teratology* 1985; 32(3):473-481.
- (41) Butler NR, GOLDSTEIN H, Ross EM. Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality. *Br Med J* 1972; 2(806):127-130.
- (42) Philipp K, Pateisky N, Endler M. Effects of smoking on uteroplacental blood flow. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 17(4):179-182.
- (43) Eliopoulos C, Klein J, Phan MK, Knie B, Greenwald M, Chitayat D et al. Hair concentrations of nicotine and cotinine in women and their newborn infants. *JAMA* 1994; 271(8):621-623.
- (44) Lindblad A, Marsal K. Influence of nicotine chewing gum on fetal blood flow. *J Perinat Med* 1987; 15(1):13-19.

- (45) 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(1-2):1-12.
- (46) Astrup P. Carbon monoxide in tobacco smoke and its influence on the development of vascular diseases. *Rehabilitation (Bonn)* 1972; 25(1):11-12.
- (47) Longo LD. Carbon Monoxide: Effects on oxygenation of the fetus in utero. *Science* 1976; 194:523-525.
- (48) Fechter LD, Annau Z. Toxicity of mild prenatal carbon monoxide exposure. *Science* 1977; 197(4304):680-682.
- (49) Becker RF, Martin JC. Vital effects of chronic nicotine absorption and chronic hypoxic stress during pregnancy and the nursing period. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110(4):522-533.
- (50) Longo LD. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129(1):69-103.
- (51) Huel G, Girard F, Nessmann C, Godin J, Blot P, Breart G et al. Placental aryl hydrocarbon hydroxylase activity and placental calcifications. *Toxicology* 1992; 71(3):257-266.
- (52) Kuhnert BR, Kuhnert PM, Debanne S, Williams TG. The relationship between cadmium, zinc, and birth weight in pregnant women who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(5):1247-1251.
- (53) Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, Aggett PJ, Burke MD, Page KR. A quantitative Study on the Effects of Maternal Smoking on Placental Morphology and Cadmium Concentration. *Placenta* 2000; 21:247-256.
- (54) Giacomini CB, Procianoy RS. Fumo na gestação: Função adrenal fetal. *Jornal de Pediatria* 1992; 68(5/6):174-177.
- (55) Asmussen I, Kjeldsen K. Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observations on arteries from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. *Circ Res* 1975; 36(5):579-589.
- (56) Asmussen I. Arterial changes in infants of smoking mothers. *Postgrad Med J* 1978; 54(629):200-205.
- (57) Asmussen I. Ultrastructure of human umbilical veins. Observations on veins from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978; 57(3):253-255.
- (58) Asmussen I. Ultrastructure of the villi and fetal capillaries in placentas from smoking and nonsmoking mothers. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87(3):239-245.

- (59) Busacca M, Balconi G, Pietra A, Vergara-Dauden M, de Gaetano G, Dejana E. Maternal smoking and prostacyclin production by cultured endothelial cells from umbilical arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(8):1127-1130.
- (60) Asmussen I. Ultrastructure of the human placenta at term. Observations on placentas from newborn children of smoking and non-smoking mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56(2):119-126.
- (61) Menezes DMF. Importância Clínica da Patologia Placentária. *JBM* 1986; 50(1/2):33-42.
- (62) Andersen KV, Hermann N. Placenta flow reduction in pregnant smokers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63(8):707-709.
- (63) Marana H.R.C., Andrade J.M., Martins G.A., Silva J.S, sala M.A., Cunha S.P. A morphometric study of maternal smoking on apoptosis in the syncytiotrophoblast. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1998; 61:21-27.
- (64) Wingerd J, Christianson R, Lovitt WV, Schoen EJ. Placental ratio in white and black women: relation to smoking and anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124(7):671-675.
- (65) Martinez M.G, Gutierrez M.G., Cancio E.S., Garcia A.P., Santops I.R. Influencia del hábito de fumar sobre algunas variables fetoplacentárias. *Medicentro* 1990; 6(1):33-39.
- (66) Underwood PB, Kesler KF, O'Lane JM, Callagan DA. Parental smoking empirically related to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1967; 29(1):1-8.
- (67) Naeye RL. Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1980; 55(6):701-704.
- (68) Meyer MB, Jonas BS, Tonascia JA. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1976; 103(5):464-476.
- (69) Meyer MB, Tonascia JA. Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128(5):494-502.
- (70) Naeye RL. Cigarette smoking and pregnancy weight gain. *Lancet* 1980; 1(8171):765-766.
- (71) Mathias L, Maia FNL, Nestarez JE, Dancini P. Efeitos do tabagismo sobre a gestação. *J Bras Ginec* 1984; 94(3):61-66.
- (72) Toivonen S, Heinonen S, Anttila M, Kosma VM, Saarikoski S. Reproductive risk factors, Doppler findings, and outcome of affected births in placental abruption: a population-based analysis. *Am J Perinatol* 2002; 19(8):451-460.
- (73) Christianson RE. Gross differences observed in the placentas of smokers and nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1979; 110(2):178-187.

- (74) Winer N, Hamidou M, El Kouri D, Philippe H-J. Facteurs de risque maternels et obstétricaux de pathologie vasculaire placentaire (hors facteurs biologiques et épidémiologiques). *Ann Med Interne* 2003; 154(5/6):316-324.
- (75) Kullander S, Kallén. A prospective study of smoking and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50:83-94.
- (76) Rush D, Kass EH. Maternal smoking: a reassessment of the association with perinatal mortality. *Am J Epidemiol* 1972; 96(3):183-196.
- (77) O' Lane JM. Some fetal effects of maternal cigarette smoking. *Obstet Gynecol* 1963; 22:181.
- (78) Kline J, Stein ZA, Susser M, Warburton D. Smoking: a risk factor for spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1977; 297(15):793-796.
- (79) Himmelberger DU, Brown BW, Jr., Cohen EN. Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *Am J Epidemiol* 1978; 108(6):470-479.
- (80) Windham GC, Von Behren J, Waller K, Fenster L. Exposure to environmental and mainstream tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1999; 149(3):243-247.
- (81) Nakamura MA, Alexandre AM, Santos JFK, Souza E, Sass N, Beck APA et al. Obstetric and perinatal effects of active and/or passive smoking during pregnancy. *São Paulo Medical Journal* 2004; 122(3):94-98.
- (82) Myhra W, Davis M, Mueller BA, Hickok D. Maternal smoking and the risk of polyhydramnios. *Am J Public Health* 1992; 82(2):176-179.
- (83) UNDERWOOD P, HESTER LL, LAFFITTE T, Jr., GREGG KV. THE RELATIONSHIP OF SMOKING TO THE OUTCOME OF PREGNANCY. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91:270-276.
- (84) Rush D. Effects of smoking on pregnancy and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135(2):281-282.
- (85) Naeye RL. Effects of maternal cigarette smoking on the fetus and placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85(10):732-737.
- (86) Lehtovirta P, Forss M, Kariniemi V, Rauramo I. Acute effects of smoking on fetal heart-rate variability. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90(1):3-6.
- (87) Cole PV, Hawkins LH, Roberts D. Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79(9):782-787.
- (88) Ahlsten G, Ewald U, Tuvemo T. Maternal smoking reduces prostacyclin formation in human umbilical arteries. A study on strictly selected pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(6):645-649.

- (89) Ahlsten G, Ewald U, Tuvemo T. Prostacyclin-like activity in umbilical arteries is dose-dependently reduced by maternal smoking and related to nicotine levels. *Biol Neonate* 1990; 58:271-278.
- (90) Lehtovirta P, Forss M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85(10):729-731.
- (91) FRAZIER TM, DAVIS GH, GOLDSTEIN H, GOLDBERG ID. Cigarette smoking and prematurity: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81:988-996.
- (92) Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: Findings from a large population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192:1856-1863.
- (93) Russel CS, Taylor R. Smoking in pregnancy, maternal blood pressure, pregnancy outcome, baby weight and growth and other related factors. *Brit J prev soc Med* 1968; 22:119-126.
- (94) Galbraith RS, Karchmar EJ, Piercy WN, Low JA. The clinical prediction of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133(3):281-286.
- (95) Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA* 1986; 255(1):82-84.
- (96) Bosley ARJ, Newcombe RG, Dauncey ME. Maternal smoking and apgar score. *The Lancet* 1981; 1:337-338.
- (97) Rush D. Examination of the relationship between birthweight, cigarette smoking during pregnancy and maternal weight gain. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81(10):746-752.
- (98) Mulcahy R, Murphy J, Martin F. Placental changes and maternal weight in smoking and nonsmoking mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106(5):703-704.
- (99) Meyer MB. Effects of smoking on pregnancy and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135(2):282-284.
- (100) Brooke OG, Anderson HR, Bland JM, Peacock JL, Stewart CM. Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors, and psychosocial stress. *BMJ* 1989; 298(6676):795-801.
- (101) Barros SMO, Santos SR, Oliveira VM. O hábito de fuma durante a gestação. *REvista Paulista de Enfermagem* 1997; 16(1/3):43-53.
- (102) Meyer MB. How does maternal smoking affect birth weight and maternal weight gain? Evidence from the Ontario Perinatal Mortality Study. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131(8):888-893.
- (103) Brenner WE, Edelman Da, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:555-564.

- (104) Patterson MR, Hayashi RH, Cavazos D. Ultrasonographically observed early placental maturation and perinatal out come. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:773-777.
- (105) Lippi et al. Hábito de fumar e gravidez. *Femina* 1993; 21:14-24.
- (106) Kuhnert PM, Kuhnert BR, Erhard P, Brashear WT, Groh-Wargo SL, Webster S. The effect of smoking on placental and fetal zinc status. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(5):1241-1246.
- (107) Rantakallio P, Hartikainen-Sorri A-L. The relationship between birth weight, smoking during pregnancy and maternal weight gain. *American Journal of Epidemiology* 1981; 113(2):590-648.
- (108) YERUSHALMY J. The relationship of parents' cigarette smoking to outcome of pregnancy--implications as to the problem of inferring causation from observed associations. *Am J Epidemiol* 1971; 93(6):443-456.
- (109) Miller HC, Hassanein K, Hensleigh P. Effects of behavioral and medical variables on fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127(6):643-648.
- (110) Stillman RJ, Rosenberg MJ, Sachs BP. Smoking and reproduction. *Fertil Steril* 1986; 46(4):545-566.
- (111) 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(2):465-472.
- (112) Savel LE, Roth E. Effects of Smoking in Pregnancy: A continuing Retrospective study. *Obstetrics and Gynecology* 1962; 20:313-316.
- (113) Spinillo A, Ometto A, Stronati M, Piazzini G, Iasci A, Rondini G. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr* 1995; 127(3):472-478.
- (114) Garn SM, Johnston M, Ridella SA, Petzold AS. Effect of maternal cigarette smoking on Apgar scores. *Am J Dis Child* 1981; 135(6):503-506.
- (115) Kelsey JL, Dwyer T, Holford TR, Bracken MB. Maternal smoking and congenital malformations: an epidemiological study. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32(2):102-107.
- (116) Fedrick J, Alberman ED, Golstein H. Possible Teratogenic Effect of Cigarette Smoking. *Nature* 1971; 231:529-530.
- (117) Ericson A, Kallen B, Westerholm P. Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135(3):348-351.
- (118) Hemminki K, Mutanen P, Saloniemi I. Smoking and the occurrence of congenital malformations and spontaneous abortions: multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145(1):61-66.

- (119) Shiono PH, Klebanoff MA, Berendes HW. Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy. *Teratology* 1986; 34(1):65-71.
- (120) Cnattingius S, Haglund B, Meirik O. Cigarette smoking as risk factor for late fetal and early neonatal. *BMJ* 1988; 297:258-261.
- (121) Rantakallio P. Groups at risk in low birth weight infants and perinatal mortality. *Acta Paediatr Scand* 1969; 193:Suppl.
- (122) Comstock GW, Shah FK, Meyer MB, Abbey H. Low birth weight and neonatal mortality rate related to maternal smoking and socioeconomic status. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111(1):53-59.
- (123) Fredricsson B and Gilljam H. Smoking and reproduction. Short and long term effects and benefits of smoking cessation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:580-592.
- (124) Kleinman JC, Pierre MB Jr, Madans JH, Land GH and Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *American Journal of Epidemiology* 1988; 127:274-282.
- (125) Dwyer T, Ponsonby AL, Couper D. Tobacco Smoke Exposure at One Month of Age and Subsequent Risk of SIDS-A Prospective Study. *American Journal of Epidemiology* 1999; 149(7):593-602.
- (126) Coste J, Job-Spirit N, Fernandez H. Increased Risk of Ectopic Pregnancy with Maternal Cigarette Smoking. *American Journal of Public Health* 1991; 81(2):199-201.
- (127) Phillips RS, Tuomala RE, Feldblum PJ, Schachter J, Rosenberg MJ, Aronson MD. The effect of cigarette smoking, Chlamydia trachomatis infection, and vaginal douching on ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79(1):85-90.
- (128) Butler NR, GOLDSTEIN H. Smoking in Pregnancy and Subsequent Child Development. *British Medical Journal* 1973; 4:573-575.
- (129) Sadler L, Belanger K, Saftlas A, Leaderer B, Hellenbrand K, McSharry JE et al. Environmental tobacco smoke exposure and small-for-gestational-age birth. *Am J Epidemiol* 1999; 150(7):695-705.
- (130) Spirit B.A. The incidence of placental calcification in normal pregnancy. *Radiology* 1982; 142:207.
- (131) Tindall VR, Scott JS. Placental Calcification. a study of 3,025 singleton and multiple pregnancy. *Journal of Obstetrics and gynaecology of the British* 1965; 72:356-373.
- (132) Ochsner A. Aging. *J Am Geriatr Soc* 1976; 24(9):385-393.
- (133) Fisher CC, Garrett W, Kossoff G. Placental aging monitored by gray scale echography. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124(5):483-488.

- (134) Quinlan RW, Cruz AC, Bui WC, Martin M. Changes in placental ultrasonic appearance. II. Pathologic significance of Grade III placental changes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144(4):471-473.
- (135) Townsend R.R. Avaliação por ultra-som da Placenta e do Cordão Umbilical. In: Callen PW, editor. *Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia*. Rio de Janeiro/RJ: Guanabara Koogan, 1996: 426-451.
- (136) Viggiano M.G.C., Barbacena M.L., Jorge S.D., Amaral W.N. Tabagismo e maturação placentária precoce. *J bras Ginec* 1991; 101(9):365-368.
- (137) Klesges LM, Murray DM, Brown JE, Cliver SP, Goldenberg RL. Relations of cigarette smoking and dietary antioxidants with placental calcification. *Am J Epidemiol* 1998; 147(2):127-135.
- (138) Ates U, Ata B, Aramagan F, Has R, Sidal B. Acute effects of maternal smoking on fetal hemodynamics. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2004; 87:14-18.
- (139) Muller JS, Antunes M, Behle I, Teixeira L, Zielinsky P. Acute effects of maternal smoking on fetal-placental-maternal system hemodynamics. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78(2):148-155.
- (140) Pinto GR, Botelho C. Influência do Tabagismo no sistema Vasculare Materno-feta: estudo com Dopplervelocimetria. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2000; 22(10).
- (141) Schaaps JP, Hustin J, Thoumsin HH, Foidart JM. Physiopathologie placentaire. *Obstétrique* 1990; 5037-A-10:1-21.
- (142) Clausen HV, Jorgensen JC, Ottesen B. Stem villous arteries from the placentas of heavy smokers: functional and mechanical properties. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(2 Pt 1):476-482.
- (143) 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 Dev* 1990; 24(1):23-36.
- (144) Yassin A. Relação da Dopplervelocimetria das artérias uterinas e umbilicais e da cardiocografia anteparto com o prognóstico fetal, em mulheres grávidas normais e com síndrome hipertensiva. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 1995.

Title: Repercussions of maternal smoking on placental sonography and uteroplacental Doppler and fetal weight.

Abstract

Objective: Study the effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on placental maturation (calcifications) and on the placental-uterine circulation, evaluated through umbilical and uterine Doppler and on fetal weight.

Methods: Prospective cohort study involving 244 pregnant women, 210 of them non-smokers and 34 smokers. All were singleton pregnancies, without clinical or obstetric diseases that could influence the variables studied. Participants were submitted to four serial sonographic examinations. The first was performed before the 16th week to determine gestational age and the other three at 28, 32 and 36 weeks to collect data. Premature placental calcification was defined as grade III before 36 week. The Stata 6.0 program was used for statistical analysis and significance established at 5% ($\alpha \leq 0,05$). The Chi-square and Fisher exact tests were used to compare placental grading and the Mann-Whitney test to evaluate the resistance index (RI) of uterine and umbilical arteries.

Results: Smokers had more grade III placentas than non-smokers at 32 weeks (5,9% versus 2,4%) and also at 36 weeks (20,6% versus 14,3%), but the difference was not significant. Uterine artery Doppler at various gestational ages was similar in both groups and umbilical Doppler differed significantly at 32 weeks. Fetuses of smokers weighed less than non-smokers in all examinations, but the difference was significant only at 36 weeks. **Conclusions:** No association was found between cigarette smoking and premature placental calcification. Smoking was associated with increased umbilical artery resistance at 32 weeks, without affecting uterine artery resistance. There was a negative correlation between smoking and fetal growth at 36 weeks. This could be due to placental vascular modifications (calcifications), although this finding did not reach significance, possibly due to sample characteristics and size.

Key words: 1. Smoking 2.Pregnancy complications 3.Placenta / ultrasound
4. Placental circulation. 5.Fetal Weight.

APÊNDICE

Apêndice 1 - CIGARROS, PREÇOS E SUAS COMPOSIÇÕES *

Marcas	R\$	Alcatrão (mg)	Nicotina (mg)	M.Carbono (mg)	Classificação
01. Dallas vermelho	1,10	14	1.1	15	1º
02. Luxor	1,40	14	1.1	15	1º
03. Susseso	0,50	13	1.2	14	2º
04. Indy	0,60	14	1.0	-	3º
05. Dallas azul	1,10	12	1.0	14	4º
06. Belmont	1.20	12	1.0	14	4º
07. Minister	1,50	12	0.9	14	5º
08. Camel	2,00	12	1.0	12	6º
09. Marlboro Box verm.	2,00	12	1.0	12	6º
10. Marlboro maço verm.	1,75	12	1.0	12	6º
11. Continental	1,40	12	0.9	12	7º
12. Hollywood red	1,40	12	0.9	12	7º
13. Derby vermelho	1,10	12	0.9	12	7º
14. Plaza longo	1,40	11	0.9	12	8º
15. Plaza curto	1,40	11	0.9	11	9º
16. Ritz	1,40	11	0.9	11	9º
17. Hilton longo	1,30	11	0.9	11	9º
18. Hilton curto	1,25	11	0.9	11	9º
19. Derby azul	1,10	11	0.8	11	10º
20. Charm	2,75	10	0.8	10	11º
21. Shelton longo	1,30	10	0.8	10	11º
22. Shelton curto	1,10	10	0.8	10	11º
23. Carlton vermelho	2,25	9	0.8	10	12º

24. L&M lights	1,40	8	0.8	11	13°
25. Dallas extra suave	1,10	8	0.8	10	14°
26. Derby prata	1,10	8	0.7	9	15°
27. Hollywood azul	1,40	7	0.6	8	16°
28. Malboro box lights	2,00	7	0.6	8	16°
29. Malboro maço lights	1,75	7	0.6	8	16°
30. Hollywood verde	1,40	6	0.6	8	17°
31. Free "6" vermelho	2,00	6	0.6	8	17°
36. Free "1" cinza	1.75	6	0.6	8	17°
33. Carlton azul	2,25	6	0.5	7	18°
34. Carlton prata	2,25	4	0.4	5	19°
35. Free "4" azul	2,00	4	0.4	5	20°
32. Free "maço"	2,00	1	0.1	1	21°

(*) Dados coletados em 03/março/2002, nos próprios maços de cigarros. Estes dados servirão como subsídios para a Tese de Mestrado: Tabagismo e Gravidez, Ultrasonografia de Placenta de Gestantes Tabagistas.

Sebastião José Saraiva Filho

Apêndice 2. ÍNDICE DE RESISTÊNCIA DAS ARTÉRIAS UTERINAS E UMBILICAIS – ALI YASSIN.

A análise efetuada em cada período de estudo através do teste de Shapiro-Wilk (Anderson & McLean, 1974) mostrou que a variável Índice de Resistência pode ser considerada como apresentando distribuição normal multivariada ao longo do tempo, tanto nas artérias uterinas quanto nas artérias umbilicais (Tabela 1).

Tabela 1. Valores do teste Shapiro-Wilk na avaliação da variável de Índice de Resistência das artérias uterinas e umbilicais ao longo da gestação.

	Idade Gestacional (Sem.)				
	24	28	32	36	38
Artérias Uterinas	0,945	0,977	0,942	0,878	0,969
Artérias Umbilicais	0,976	0,976	0,980	0,980	0,965

W (p 0,05;n=36) = 0,935

Reproduzida de Ali Yassin. Relação da Dopplervelocimetria das artérias uterinas e umbilicais e da cardiotocografia anteparto com o prognóstico fetal, em mulheres grávidas normais e com síndrome hipertensiva. Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, junto ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, em 1995.

Tabela 2. Média e desvio padrão do Índice de Resistência das artérias uterinas em função da Idade gestacional em 36 grávidas clinicamente normais, de acordo com a equação da reta ($Y=63,424 - 0,349x$).

Idade Gestacional (Sem)	Índice de Resistência (%)		
	-2DP	Média	+2DP
24	40,45	55,05	69,65
28	39,05	53,65	68,25
32	37,66	52,26	66,86
36	36,26	50,86	65,46
40	34,86	49,46	64,06

Reproduzida de Ali Yassin. Relação da Dopplervelocimetria das artérias uterinas e umbilicais e da cardiotocografia anteparto com o prognóstico fetal, em mulheres grávidas normais e com síndrome hipertensiva. Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, junto ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, em 1995

Tabela 3. Média e desvio padrão do Índice de Resistência das artérias umbilicais em função da Idade gestacional em 36 grávidas clinicamente normais, de acordo com a equação da reta ($Y=99,176 - 1.135x$).

Idade Gestacional (Sem.)	Índice de Resistência (%)		
	-2DP	Média	+2DP
24	60,21	71,94	83,67
28	55,67	67,40	79,13
32	51,13	62,86	74,59
36	46,59	58,32	70,05
40	42,05	53,78	65,51

Reproduzida de Ali Yassin. Relação da Dopplervelocimetria das artérias uterinas e umbilicais e da cardiocografia anteparto com o prognóstico fetal, em mulheres grávidas normais e com síndrome hipertensiva. Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, junto ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, em 1995

Apêndice 3. PADRÕES DE PESO SONOGRÁFICO IN UTERO.

Semanas menstruais	Peso Fetal Estimado (g) por Percentil				
	3°	10°	50°	90°	97°
10	26	29	35	41	44
11	34	37	45	53	56
12	43	48	58	68	73
13	55	61	73	85	91
14	70	77	93	109	116
15	88	97	117	137	146
16	110	121	146	171	183
17	136	150	181	212	226
18	167	185	223	261	279
19	205	227	273	319	341
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981

26	685	758	913	1068	1141
27	791	876	1055	1234	1319
28	908	1004	1210	1416	1513
29	1034	1145	1379	1613	1724
30	1169	1294	1559	1824	1949
31	1313	1453	1751	2049	2189
32	1465	1621	1953	2285	2441
33	1622	1794	2162	2530	2703
34	1783	1973	2377	2781	2971
35	1946	2154	2595	3036	3244
36	2110	2335	2813	3291	3516
37	2271	2513	3028	3543	3785
38	2427	2686	3236	3786	4045
39	2576	2851	3435	4019	4294
40	2714	3004	3619	4234	4524

Reproduzido de Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. Medidas usadas na avaliação do peso, crescimento e proporções corporais do feto. In: Callen PW, editor. Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia. Rio de Janeiro: 1996: 710-711.

Apêndice 4. MÉDIA DOS ÍNDICES DE RESISTÊNCIA (IR) DAS ARTÉRIAS UTERINAS E UMBILICAIS, ENCONTRADA NESTA PESQUISA.

Tabela 1. Demonstração da comparação das médias dos índices de resistência (IR) das artérias uterinas entre gestantes não-fumantes e fumantes nas diferentes idades gestacionais.

Idade Gestacional (semana)	Não-fumantes	Fumantes
28	0,45	0,43
32	0,43	0,44
36	0,43	0,43

Tabela 2. Demonstração da comparação das médias dos índices de resistência (IR) das artérias umbilicais entre gestantes não-fumantes e fumantes nas diferentes idades gestacionais.

Idade Gestacional (semana)	Não-fumantes	Fumantes
28	0,65	0,66
32	0,61	0,64*
36	0,57	0,59

*Significante, com $p < 0,05$.

Apêndice 5. LISTA DOS RESULTADOS DOPPLER VELOCIMÉTRICOS DAS ARTÉRIAS UTERINAS E UMBILICAIS DAS GESTANTES NÃO-FUMANTES E FUMANTES, NESTA PESQUISA.

GESTANTES NÃO-FUMANTES						
	DOPPLER UTERINAS			DOPPLER UMBILICAIS		
	28	32	36	28	32	36
1	0,51	0,50	0,43	0,56	0,65	0,50
2	0,39	0,38	0,33	0,65	0,60	0,64
3	0,51	0,43	0,40	0,69	0,66	0,61
4	0,51	0,45	0,45	0,68	0,60	0,60
5	0,52	0,44	0,41	0,77	0,76	0,62
6	0,51	0,43	0,46	0,70	0,62	0,61
7	0,46	0,42	0,48	0,67	0,65	0,48
8	0,58	0,49	0,51	0,74	0,62	0,57
9	0,33	0,49	0,42	0,70	0,68	0,55
10	0,49	0,39	0,43	0,68	0,73	0,71
11	0,44	0,37	0,33	0,76	0,71	0,56
12	0,54	0,46	0,35	0,69	0,61	0,60
13	0,54	0,45	0,45	0,82	0,62	0,69
14	0,49	0,49	0,57	0,73	0,61	0,68
15	0,37	0,40	0,34	0,57	0,66	0,57
16	0,41	0,32	0,43	0,74	0,59	0,48
17	0,49	0,45	0,52	0,76	0,59	0,63
18	0,46	0,40	0,33	0,78	0,64	0,53
19	0,35	0,41	0,38	0,62	0,62	0,60
20	0,41	0,42	0,47	0,79	0,72	0,55
21	0,40	0,42	0,47	0,79	0,72	0,66

22	0,54	0,47	0,50	0,56	0,57	0,54
23	0,46	0,47	0,40	0,63	0,64	0,61
24	0,36	0,31	0,35	0,74	0,63	0,60
25	0,48	0,50	0,52	0,71	0,53	0,55
26	0,52	0,50	0,46	0,79	0,66	0,69
27	0,46	0,44	0,37	0,71	0,65	0,58
28	0,46	0,43	0,40	0,55	0,58	0,51
29	0,43	0,47	0,47	0,70	0,68	0,54
30	0,39	0,37	0,37	0,76	0,76	0,63
31	0,41	0,43	0,46	0,74	0,64	0,66
32	0,34	0,36	0,41	0,59	0,58	0,53
33	0,47	0,43	0,29	0,61	0,69	0,56
34	0,46	0,40	0,43	0,71	0,67	0,48
35	0,40	0,62	0,49	0,66	0,60	0,47
36	0,41	0,50	0,50	0,75	0,62	0,65
37	0,44	0,35	0,51	0,55	0,48	0,56
38	0,37	0,36	0,35	0,71	0,66	0,55
39	0,54	0,43	0,31	0,62	0,54	0,54
40	0,40	0,45i	0,47	0,68	0,59	0,54
41	0,45	0,46	0,34	0,59	0,60	0,56
42	0,56	0,45	0,53	0,64	0,64	0,54
43	0,47	0,40	0,30	0,68	0,72	0,58
44	0,37	0,42	0,33	0,78	0,64	0,63
45	0,47	0,44	0,36	0,75	0,57	0,63
46	0,44	0,38	0,36	0,77	0,67	0,62
47	0,48	0,38	0,44	0,57	0,59	0,54
48	0,49	0,45	0,49	0,65	0,77	0,50
49	0,52	0,39	0,30	0,63	0,57	0,61
50	0,39	0,41	0,36	0,64	0,66	0,50
51	0,39	0,48	0,43	0,68	0,64	0,55
52	0,49	0,35	0,42	0,64	0,62	0,54
53	0,54	0,52	0,31	0,64	0,61	0,48
54	0,48	0,47	0,53	0,69	0,58	0,71
55	0,34	0,42	0,46	0,67	0,61	0,59
56	0,44	0,40	0,40	0,48	0,59	0,43
57	0,40	0,37	0,47	0,54	0,53	0,55
58	0,56	0,43	0,51	0,67	0,61	0,61
59	0,45	0,40	0,41	0,68	0,58	0,63
60	0,35	0,41	0,46	0,51	0,56	0,57
61	0,31	0,28	0,42	0,64	0,53	0,47
62	0,38	0,35	0,25	0,58	0,58	0,48
63	0,53	0,41	0,40	0,69	0,68	0,56
64	0,33	0,31	0,42	0,67	0,75	0,56
65	0,42	0,41	0,41	0,63	0,59	0,56
66	0,32	0,31	0,37	0,58	0,57	0,62

67	0,51	0,53	0,46	0,58	0,76	0,68
68	0,36	0,41	0,42	0,68	0,56	0,55
69	0,54	0,51	0,43	0,63	0,61	0,47
70	0,43	0,45	0,42	0,58	0,45	0,52
71	0,53	0,47	0,48	0,57	0,44	0,46
72	0,58	0,43	0,51	0,56	0,58	0,59
73	0,38	0,37	0,33	0,76	0,60	0,49
74	0,39	0,45	0,51	0,75	0,76	0,54
75	0,41	0,44	0,38	0,62	0,61	0,46
76	0,48	0,45	0,45	0,57	0,47	0,58
77	0,50	0,32	0,30	0,67	0,70	0,51
78	0,51	0,49	0,40	0,68	0,65	0,64
79	0,46	0,42	0,40	0,71	0,68	0,63
80	0,50	0,53	0,52	0,64	0,58	0,58
81	0,47	0,40	0,41	0,66	0,62	0,65
82	0,45	0,39	0,42	0,72	0,66	0,60
83	0,40	0,37	0,32	0,62	0,65	0,60
84	0,44	0,35	0,40	0,60	0,62	0,64
85	0,45	0,38	0,26	0,71	0,64	0,57
86	0,51	0,49	0,53	0,59	0,70	0,73
87	0,49	0,46	0,42	0,54	0,48	0,52
88	0,54	0,43	0,49	0,66	0,68	0,45
89	0,45	0,38	0,48	0,71	0,73	0,63
90	0,42	0,40	0,40	0,63	0,55	0,63
91	0,46	0,40	0,50	0,81	0,68	0,63
92	0,43	0,38	0,48	0,60	0,61	0,47
93	0,38	0,40	0,34	0,61	0,61	0,60
94	0,56	0,52	0,56	0,67	0,54	0,54
95	0,53	0,42	0,47	0,65	0,50	0,54
96	0,47	0,36	0,37	0,67	0,52	0,54
97	0,33	0,37	0,50	0,61	0,77	0,51
98	0,35	0,35	0,32	0,64	0,64	0,57
99	0,29	0,45	0,60	0,73	0,70	0,64
100	0,40	0,45	0,47	0,63	0,43	0,51
101	0,41	0,36	0,62	0,72	0,70	0,58
102	0,41	0,33	0,42	0,63	0,57	0,59
103	0,62	0,49	0,41	0,77	0,70	0,70
104	0,44	0,47	0,39	0,62	0,57	0,59
105	0,53	0,39	0,42	0,59	0,53	0,50
106	0,42	0,47	0,46	0,74	0,62	0,61
107	0,49	0,43	0,36	0,75	0,70	0,65
108	0,33	0,39	0,30	0,69	0,67	0,71
109	0,48	0,46	0,47	0,70	0,73	0,64
110	0,37	0,44	0,37	0,61	0,70	0,52
111	0,42	0,36	0,56	0,71	0,58	0,53

112	0,40	0,38	0,39	0,63	0,59	0,62
113	0,41	0,45	0,42	0,60	0,55	0,58
114	0,53	0,47	0,46	0,52	0,59	0,73
115	0,40	0,36	0,39	0,75	0,63	0,70
116	0,50	0,38	0,48	0,67	0,61	0,56
117	0,32	0,50	0,39	0,53	0,57	0,49
118	0,50	0,53	0,49	0,47	0,59	0,60
119	0,63	0,45	0,52	0,69	0,66	0,68
120	0,51	0,43	0,40	0,70	0,60	0,59
121	0,40	0,39	0,35	0,77	0,65	0,61
122	0,48	0,41	0,34	0,69	0,58	0,78
123	0,51	0,49	0,40	0,69	0,60	0,66
124	0,44	0,50	0,37	0,66	0,62	0,59
125	0,41	0,43	0,45	0,55	0,55	0,61
126	0,72	0,65	0,62	0,73	0,60	0,69
127	0,58	0,44	0,38	0,67	0,65	0,58
128	0,45	0,48	0,54	0,62	0,61	0,51
129	0,41	0,33	0,39	0,57	0,59	0,51
130	0,38	0,34	0,36	0,58	0,62	0,52
131	0,44	0,41	0,38	0,39	0,55	0,46
132	0,50	0,45	0,47	0,64	0,58	0,54
133	0,52	0,44	0,34	0,66	0,57	0,51
134	0,47	0,51	0,47	0,62	0,50	0,61
135	0,50	0,49	0,41	0,65	0,66	0,57
136	0,37	0,37	0,43	0,56	0,58	0,52
137	0,46	0,46	0,47	0,65	0,55	0,61
138	0,46	0,34	0,42	0,60	0,54	0,56
139	0,39	0,43	0,38	0,77	0,52	0,50
140	0,41	0,45	0,49	0,66	0,63	0,51
141	0,53	0,55	0,45	0,73	0,61	0,60
142	0,42	0,45	0,43	0,47	0,58	0,44
143	0,46	0,49	0,57	0,57	0,65	0,57
144	0,47	0,42	0,46	0,63	0,62	0,54
145	0,49	0,54	0,36	0,66	0,61	0,63
146	0,41	0,37	0,44	0,66	0,62	0,58
147	0,57	0,54	0,50	0,68	0,69	0,57
148	0,52	0,43	0,56	0,50	0,47	0,53
149	0,50	0,47	0,46	0,68	0,53	0,06
150	0,47	0,40	0,49	0,59	0,62	0,49
151	0,47	0,44	0,38	0,74	0,67	0,50
152	0,47	0,41	0,42	0,59	0,61	0,63
153	0,43	0,46	0,44	0,58	0,57	0,61
154	0,60	0,48i	0,45i	0,66	0,65	0,58
155	0,50	0,37	0,41	0,70	0,57	0,57
156	0,45	0,38	0,42	0,63	0,58	0,56

157	0,54	0,51	0,47	0,57	0,61	0,57
158	0,42	0,46	0,49	0,69	0,61	0,60
159	0,41	0,42	0,44	0,62	0,71	0,60
160	0,40	0,39	0,41	0,61	0,53	0,58
161	0,42	0,38	0,40	0,55	0,63	0,48
162	0,50	0,42	0,38	0,70	0,55	0,64
163	0,45i	0,46	0,42	0,71	0,62	0,68
164	0,66	0,56	0,49	0,65	0,64	0,51
165	0,47	0,51	0,45	0,73	0,56	0,56
166	0,49	0,41	0,41	0,78	0,62	0,65
167	0,39	0,37	0,39	0,56	0,59	0,51
168	0,56	0,47	0,47	0,74	0,67	0,68
169	0,40	0,42	0,35	0,59	0,53	0,48
170	0,51	0,42	0,40	0,59	0,55	0,59
171	0,31	0,35	0,39	0,69	0,63	0,61
172	0,33	0,34	0,34	0,68	0,57	0,55
173	0,46	0,47	0,42	0,65	0,53	0,59
174	0,40	0,35	0,39	0,67	0,55	0,56
175	0,41	0,39	0,40	0,68	0,60	0,49
176	0,41	0,41	0,39	0,51	0,69	0,60
177	0,47	0,41	0,42	0,60	0,67	0,66
178	0,43	0,45	0,44	0,61	0,56	0,57
179	0,49	0,37	0,49	0,71	0,62	0,61
180	0,59	0,51	0,49	0,57	0,55	0,59
181	0,35	0,44	0,39	0,59	0,53	0,60
182	0,40	0,46	0,53	0,64	0,70	0,61
183	0,46	0,52	0,36	0,68	0,61	0,58
184	0,41	0,44	0,45	0,69	0,57	0,58
185	0,37	0,40	0,45	0,66	0,66	0,50
186	0,45	0,43	0,39	0,66	0,58	0,50
187	0,36	0,34	0,32	0,79	0,65	0,55
188	0,42	0,41	0,37	0,66	0,58	0,51
189	0,41	0,35	0,47	0,59	0,57	0,55
190	0,55	0,47	0,38	0,68	0,61	0,68
191	0,47	0,42	0,45	0,76	0,62	0,56
192	0,43	0,41	0,43	0,61	0,54	0,58
193	0,45	0,40	0,47	0,65	0,61	0,58
194	0,41	0,43	0,55	0,58	0,59	0,60
195	0,40	0,31	0,39	0,64	0,54	0,56
196	0,44	0,40	0,39	0,56	0,55	0,48
197	0,57	0,54	0,49	0,59	0,51	0,68
198	0,43	0,38	0,35	0,60	0,58	0,56
199	0,60	0,61	0,42	0,53	0,71	0,59
200	0,51	0,45	0,44	0,63	0,63	0,54
201	0,51	0,51	0,44	0,62	0,62	0,59

202	0,42	0,45	0,40	0,56	0,61	0,51
203	0,40	0,43	0,40	0,54	0,50	0,60
204	0,39	0,41	0,34	0,57	0,62	0,54
205	0,46	0,49	0,38	0,64	0,59	0,50
206	0,38	0,42	0,45	0,58	0,56	0,56.
207	0,38	0,42	0,41	0,70	0,56	0,47
208	0,38	0,39	0,51	0,67	0,69	0,57
209	0,47	0,45	0,45	0,69	0,58	0,64
210	0,47	0,41	0,42	0,68	0,55	0,54

Min/máx.	0,29/0,72	0,28/0,65	0,25/0,62	0,47/0,82	0,44/0,77	0,43/0,73
----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

GESTANTES FUMANTES

211	0,53	0,54	0,55i	0,56	0,56	0,48
212	0,58	0,63	0,62	0,72	0,67	0,66
213	0,40	0,34	0,39	0,59	0,51	0,60
214	0,48	0,43	0,40	0,62	0,58	0,66
215	0,44	0,59	0,48	0,77	0,64	0,62
216	0,48	0,52	0,45	0,64	0,67	0,54
217	0,44	0,34	0,45	0,67	0,71	0,46
218	0,48	0,46	0,39	0,64	0,64	0,63
219	0,37	0,36	0,44	0,67	0,66	0,67
220	0,40	0,47	0,44	0,66	0,69	0,68
221	0,33	0,35	0,36	0,65	0,58	0,59
222	0,38	0,48	0,33	0,70	0,58	0,60
223	0,40	0,42	0,41	0,73	0,63	0,49
224	0,41	0,50	0,47	0,62	0,58	0,49
225	0,46	0,42	0,53	0,74	0,66	0,53
226	0,39	0,42	0,35	0,66	0,63	0,69
227	0,40	0,45	0,41	0,82	0,60	0,69
228	0,35	0,34	0,45	0,60	0,56	0,57
229	0,40	0,36	0,50	0,70	0,67	0,61
230	0,34	0,33	0,39	0,78	0,68	0,70
231	0,41	0,50	0,43	0,63	0,64	0,56
232	0,47	0,56	0,44	0,73	0,71	0,51
233	0,58	0,45	0,34	0,67	0,72	0,60
234	0,41	0,40	0,52	0,69	0,59	0,50
235	0,45	0,41	0,35	0,69	0,74	0,63
236	0,47	0,40	0,41	0,65	0,69	0,54
237	0,37	0,30	0,37	0,57	0,63	0,53
238	0,34	0,38	0,38	0,53	0,64	0,52

239	0,45	0,43	0,46	0,65	0,61	0,57
240	0,44	0,61	0,39	0,73	0,72	0,66
241	0,47	0,43	0,45	0,48	0,65	0,51
242	0,48	0,43	0,43	0,60	0,61	0,64
243	0,43	0,41	0,50	0,69	0,64	0,60
244	0,43	0,46	0,40	0,63	0,67	0,65

Min/máx.	0,33/0,58	0,33/0,63	0,33/0,62	0,48/0,82	0,51/0,74	0,48/0,70
----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

01. FERREIRA A.B. H. Dicionário da língua portuguesa, 3º ed. Rio de Janeiro – RJ. Editora Nova Fronteira 1993. p.577.
02. Pagano, M., Gauvreu, K. Princípios de bioestatística. ec. Pioneira Thomson Learning, 2004, p.506.
03. ROTHER E.T. e BRAGA M.E. R. Como elaborar sua tese: estrutura e referências, 2º ed., São Paulo – SP. BC Gráfica e Editora Ltda 2005. p.122.
04. Rosner, Bernard A. Fundamentals of biostatistics, 4 ed. Belmont : Duxbury, 1995, p.682.
05. STEDMAN T.L. Dicionário médico 25º ed., Rio de Janeiro - RJ. Editora Guanabara Koogan 1996. p.1657.

06. Doria Filho U. Introdução à Bioestatística – Para simples mortais, 5º ed. Negócio Editora, São Paulo – SP. 1999. p.158.

ERRATA

\

Pg xi	Figura 10.....41,	leia-se..... 40
	Figura 11.....41,	leia-se.....40
Pg 16, linha 11	útero-placentária	leia-se uteroplacentária
Pg 18, linha 15	... pesadas	leia-se.....acentuadas
Pg 22, linha 23	...útero-placentário	leia-se uteroplacentário
Pg 23, linha 17	...concluiu	leia-se.....concluíram
Pg 35, linha 04	... com 950%	leia-se.....com 95%
Pg 36, linha 02	<i>(Dados complementares)</i> Para a avaliação comparativa do grau de maturação placentária entre os dois grupos nos diferentes momentos gestacionais, foram empregados os testes de associação do qui-quadrado e o exato de Fisher.	
Pg 44, linha 07	...a de 25,0%	leia-se.....à de 25,0%
Pg 45, linha 30	...útero-placentária	leia-se uteroplacentária
Pg 46, linha 21	Assim, optou-se por uma avaliação “extra” do ...	
		leia-se.....Assim, realizou-se
	uma avaliação do...	

