

À minha mãe,  
pelo apoio que me deu  
e por nunca ter fumado.

## Índice

Resumo	1
Abstract	3
Introdução	5
Detecção do tabagismo na gravidez	6
Epidemiologia	6
O tabagismo na gravidez em Portugal	8
Fisiopatologia	9
Abortamento	13
Gravidez ectópica	13
Morte fetal após as 28 semanas de gestação	14
Rotura prematura de membranas / prematuridade	15
Peso, comprimento e perímetro cefálico à nascença	16
<i>Abruptio placentae</i> (descolamento prematuro da placenta normalmente inserida)	20
Placenta previa	22
Pré-eclâmpsia	23
Malformações congénitas	24
Mortalidade pós-natal	26
Síndrome de privação neonatal	27
Baixo Apgar	28
Morbilidades pós-natais	28
Cessação tabágica e gravidez	37
Recidiva no pós-parto	41

Linhas de orientação para a cessação tabágica	43
Terapêutica de substituição com nicotina	49
Bupropiona	51
Guias para profissionais de saúde em Portugal	52
Conclusões	54
Bibliografia	55

## **Resumo**

**Introdução:** O tabagismo na gravidez é um problema de saúde pública, com expressão epidemiológica significativa e impacto na saúde e qualidade de vida presentes e futuras quer da mãe quer do novo ser. Alguns dos seus efeitos deletérios são já conhecidos da comunidade científica e médica, quer ao nível da saúde da grávida/puérpera, quer ao nível do feto/recém-nascido. Para a execução deste trabalho de revisão foram consultadas diversas bases de dados científicas com destaque para PubMed, BioMedCentral, Cochrane Library e a National Guideline Clearinghouse.

**Objectivos:** O presente trabalho tem por primeiro objectivo fazer uma revisão sistematizada da literatura científica, abordando o impacto do tabagismo em aspectos de saúde da grávida/puérpera e feto/lactente já comprovados cientificamente. A fisiopatologia dos danos conhecidos assim como os conhecimentos recentes e dados controversos também são abordados e tratados de forma coerente. Fazer uma revisão das estratégias terapêuticas mais adequadas para a cessação do consumo de tabaco durante a gravidez é o segundo objectivo do trabalho.

**Desenvolvimento:** O tabagismo na gravidez encontra-se associado a abortamento, gravidez ectópica, morte fetal após as 28 semanas de gestação, rotura prematura de membranas, prematuridade, restrição de crescimento intra-uterino, descolamento prematuro da placenta normalmente inserida, placenta prévia, determinados tipos de malformações congénitas, mortalidade pós-natal e síndrome de privação neonatal da nicotina. O recém-nascido apresenta aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2, obesidade, neoplasias, alteração da fertilidade masculina, doenças respiratórias, alteração da imunidade, doença de Legg-Calvé-Perthes e alterações comportamentais e do desenvolvimento. A cessação tabágica baseia-se

sobretudo em terapêutica não farmacológica, reservando-se a terapêutica farmacológica para os casos que não responderam à terapêutica não farmacológica.

**Conclusão:** O tabagismo na gravidez é um problema que, apesar de se apresentar em aparente remissão, continua a existir na sociedade. É competência médica avaliar correctamente o consumo de tabaco durante a gravidez e informar, orientar e aconselhar as grávidas a não fumar. O sucesso da cessação tabágica pode vir a traduzir-se num decréscimo do número de patologias a que, quer a grávida, quer o recém-nascido estão sujeitos.

**Palavras-chave:** tabagismo, gravidez, cessação tabágica, nicotina, feto, recém-nascido

## **Abstract**

**Introduction:** Smoking in pregnancy is a public health problem, with expression and significant epidemiological impact on present and future health and quality of life of both the mother and the baby. Some of their deleterious effects are already known to the scientific and medical community, both in the health of the pregnant/postpartum women and the fetus/newborn. For the implementation of this work, there were consulted several scientific databases with emphasis on PubMed, BioMedCentral, Cochrane Library and the National Guideline Clearinghouse.

**Objectives:** This work has as its main purpose to make a systematic review of scientific literature, addressing the impact of smoking on health aspects of the pregnant / postpartum women and fetus / infant, already proven scientifically. The pathophysiology of known damages as well as the latest knowledge and controversial data are also addressed and treated consistently. To review the most appropriate therapeutic strategies for the cessation of smoking during pregnancy is the second objective of the work.

**Development:** Cigarette smoking in pregnancy is associated with miscarriage, ectopic pregnancy, stillbirth after 28 weeks of gestation, premature rupture of membranes, prematurity, intrauterine growth restriction, *abruptio placentae*, *placenta previa*, certain types of birth defects, postnatal mortality and nicotine withdrawal symptoms in newborns. The baby has an increased risk of type 2 diabetes mellitus, obesity, cancer, changes in male fertility, respiratory diseases, abnormal immunity, Legg-Calve-Perthes disease and behavioral and development changes. Smoking cessation is mainly based on non-pharmacological therapy, reserving the pharmacological treatment for cases that did not respond to non-pharmacological therapy.

**Conclusion:** Smoking in pregnancy is a problem that, despite being in apparent remission, continues to exist in society. Physicians need to have the expertise to accurately assess the tobacco use during pregnancy and inform, guide and advise pregnant women not to smoke. The success of smoking cessation is likely to lead to a decrease in the number of diseases, both in the pregnant women and the newborn.

**Keywords:** smoking, pregnancy, smoking cessation, nicotine, fetus, newborn

## Introdução

O tabagismo é o factor de risco mais prevalente na gravidez. É de tal forma relevante que condiciona os resultados perinatais, contudo pode ser modificado por programas de luta antitabágica. Efectivamente, o tabagismo é o mais importante factor de risco modificável associado a eventos adversos na gravidez. Neste aspecto, as Consultas Pré-Natais podem desempenhar um papel fulcral.

Estima-se que 25 a 27% das mulheres em idade fértil têm hábitos tabágicos. Infelizmente, a prevalência exacta é de difícil determinação pois os estudos actuais são incompletos ou os inquéritos subestimados.

Para além das fumadoras activas, existe ainda a população de fumadoras passivas, também sujeitas a exposição ambiental constante.

Existem formas de avaliar o consumo tabágico usando marcadores bioquímicos como o monóxido de carbono exalado ou o doseamento da cotinina urinária e que podem auxiliar na detecção de grávidas fumadoras.

A grávida fumadora activa ou passiva apresenta maior risco de infertilidade, *abruptio placentae*, rotura prematura de membranas pré-termo, placenta prévia, baixo peso ao nascimento, microcefalia, Apgar baixo aos 5 minutos, abortos e morte neonatal. A suspensão do consumo pode ajudar a reduzir as mortes perinatais em 5-10%, o baixo peso ao nascimento em 30-35% e a em prematuridade 10-15% (Rodriguez-Thompson (2009), Correia et al. (2007), Pais M (2007)).

Para a criança, o tabagismo materno também parece ser factor de risco de síndrome de morte súbita do lactente, asma, bronquiolite e diminuição da função pulmonar nos primeiros anos de vida, obesidade, perturbação do desenvolvimento cognitivo e qualidade do sémen no adulto (Correia et al. (2007)).

Em Portugal apenas foram realizados 4 estudos que avaliaram a prevalência do tabagismo na gravidez, os quais obtiveram resultados entre 11,5% e 30%.

### **Deteção do tabagismo na gravidez**

Todas as grávidas devem ser interrogadas sobre os hábitos tabágicos. Na prática clínica, o rastreio do tabagismo é facilmente introduzido questionando a mulher se já fumou e qual a quantidade de cigarros usados por dia. Estudos de investigação usam frequentemente o doseamento dos níveis de cotinina para avaliar a exposição ao fumo, devido ao incómodo social do tabagismo, especialmente entre as grávidas, o que poderia alterar a veracidade da resposta da paciente a estas questões. A cotinina é encontrada na urina, sangue e saliva durante 2 a 4 dias após a exposição do fumo do tabaco (Rodriguez-Thompson (2009)).

### **Epidemiologia**

Como vem sendo hábito, as estatísticas mais fiáveis sobre a epidemiologia do tabagismo são as norte-americanas. Estima-se que cerca de 22% das mulheres americanas em idade fértil fumem, apesar de conhecidos os efeitos deletérios que este hábito tem sobre a saúde das mães e crianças. Este valor não é uniforme mas varia consoante os estados, oscilando entre 10% e 46% nas diferentes regiões dos Estados Unidos. O inquérito *Pregnancy Risk Assessment Monitoring System* apontou para uma prevalência de 14% em 2005 nos Estados Unidos. Mais uma vez, este estudo identificou diferenças regionais entre 6% e 36%. A maior prevalência verificou-se nas mulheres com menos de 25 anos, menos de 12 anos de instrução escolar, solteiras, mulheres com baixos rendimentos económicos, mulheres nativas índias ou do Alasca e mulheres brancas não latinas. Como factor positivo destacou-se um declínio de 9% no hábito tabágico entre 2000 e 2005 (Rodriguez-Thompson (2009)).

Segundo Mitchell (2006), no estado de Nova Gales do Sul (Austrália), a prevalência baixou de 22,1% em 1994 para 14,8% em 2004. No entanto, para a população aborígine australiana, as prevalências situavam-se em 60,3% em 1994 e 56,6% em 2004, o que prova que este grupo populacional é um grupo de risco.

A prevalência exacta do tabagismo na gravidez é difícil de quantificar, não só pelos registos incompletos mas também porque a maioria dos estudos se baseia na auto-declaração dos hábitos tabágicos e, portanto, sujeita a um mau diagnóstico. O uso de marcadores bioquímicos (monóxido de carbono exalado e cotinina urinária) mostrou que as grávidas mentem quanto aos seus hábitos e às quantidades fumadas numa percentagem que pode variar entre 24 e 50% (Rodriguez-Thompson (2009)).

Um estudo, conduzido numa universidade norte-americana, identificou, na população grávida, 25% de mulheres que se auto-declaram fumadoras. Dentro da comunidade supostamente não fumadora, 24% apresentavam níveis de cotinina compatíveis com tabagismo activo. Deste modo, a população fumadora verdadeira seria de 43%. Cerca de metade das supostas não-fumadoras declarou que havia deixado de fumar após a concepção. Deste modo, sinalizando as grávidas que supostamente cessaram o consumo recentemente pode-se ajudar a identificar as que não revelam o verdadeiro consumo. Não obstante, é possível que aquelas que se revelaram não fumadoras, mas categorizadas como bioquimicamente fumadoras, sejam de facto não fumadoras que vivem ou trabalham com fumadores e, portanto, apresentam níveis elevados de cotinina por exposição ambiental (Rodriguez-Thompson (2009)).

## O tabagismo na gravidez em Portugal

Em Portugal a percentagem de fumadoras era, em 1995, de 15%, sendo inferior à de muitos países desenvolvidos. Não obstante, esta proporção tem vindo a aumentar desde há 20 anos a esta parte, com grande impacto na adolescência.

Não existem muitos estudos em Portugal que se debrucem sobre a prevalência do tabagismo na gravidez, pelo que este indicador é relativamente desconhecido em Portugal. De 2000 a esta data contam-se 4 estudos. No quadro seguinte identificam-se 3 destes estudos.

Autor	Data	Participantes	Idade	Prevalência (%)
Almeida, S	2001	1573 (Portugal)	---	11,5
Figueiredo, B	2005	130 (Porto)	14-24	Antes da gravidez 37,7 Durante a gravidez 15,5
Ferreira Borges, C	2005	1994 (Lisboa)	---	17,8

Quadro I – Estudos de prevalência do tabagismo na gravidez em Portugal (Pais M (2007))

Em 2007, Correia et al., publicaram um estudo realizado em 2003-2004 no Hospital de Santa Maria com o objectivo de caracterizar melhor a população de grávidas fumadoras em Portugal. O estudo, de coorte, embora envolvendo apenas 475 puérperas, avaliou diversos parâmetros após aplicação de um questionário.

Na amostra obtida, 30% das mulheres fumavam antes de engravidar, das quais 50% cessaram o hábito durante a gravidez. Entre as mulheres que se mantiveram fumadoras, foi observado uma redução do consumo médio de cigarros de 19,3 para 8,8, sendo esta redução estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). A percentagem de fumadoras parece ser superior à

média nacional mas tal pode estar relacionado com o facto de esta amostra reflectir uma população predominantemente urbana, com hábitos tabágicos superiores à população rural.

Em concordância com outros estudos internacionais, verificou-se que este hábito é menos prevalente entre as mulheres casadas (22%), quando comparadas com solteiras (49%) ou divorciadas (67%).

Mais uma vez se observou relação, com significado estatístico, com a escolaridade e situação laboral, sendo menos prevalente nas mulheres com maior instrução e com emprego. Neste último parâmetro, verificou-se uma taxa de 69% entre a população estudante. Também no que se refere à idade, verificou-se um decréscimo do consumo em idades mais avançadas.

Neste estudo apenas não se encontrou diferença significativa entre as diversas etnias estudadas.

No que diz respeito ao grau de informação das mulheres sobre os efeitos do tabagismo na gravidez, verificou-se que 23% estavam bem informadas, 31% pouco informadas e 45% se encontravam mal informadas ou não tinham tido qualquer informação ou esclarecimento prévios. De entre as mulheres que tinham tido qualquer informação, a maioria obteve-o a partir da comunicação social ou folhetos (54,1%), cabendo ao médico de família ou obstetra um valor de 13,7%, valor este claramente inferior ao desejado.

## **Fisiopatologia**

A redução de transferência de oxigénio através da placenta (fig. 1) para o feto é a causa mais estudada de eventos adversos em mulheres grávidas fumadoras.

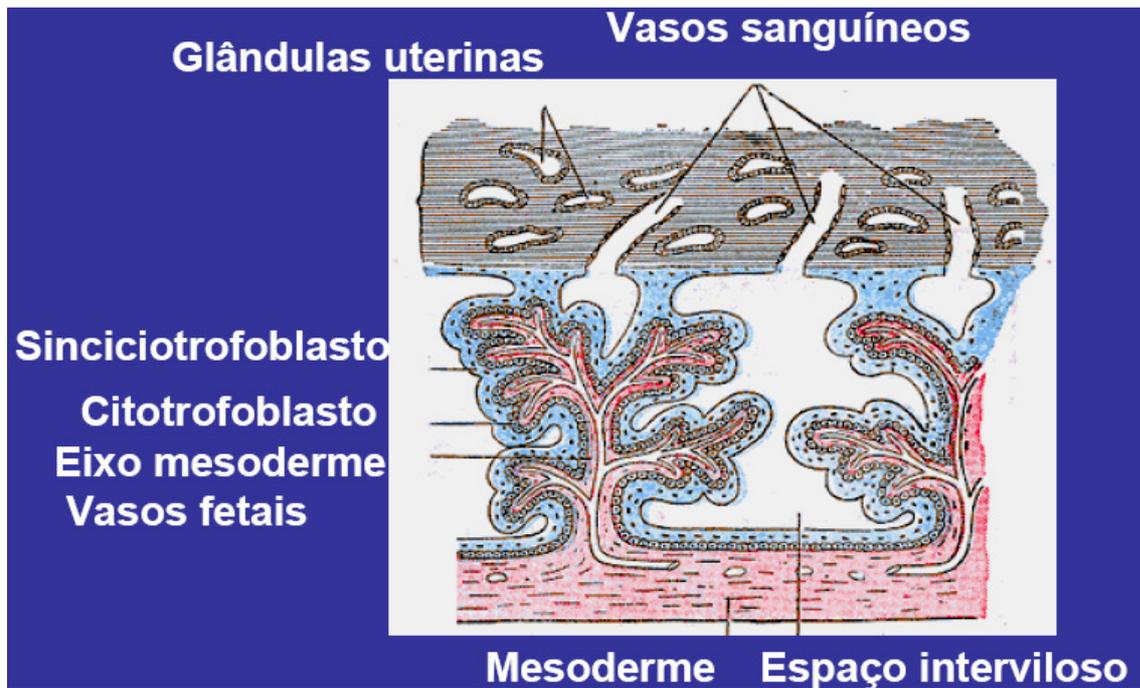


Fig. 1 – Esquema da placenta normal (extraído de Pais M, 2007)

Nas grávidas fumadoras verificam-se alterações patológicas estruturais, ao nível da placenta, com uma redução da fracção de volume capilar e um aumento da espessura da membrana vilositária, com conseqüente redução da perfusão do espaço intervilloso e perturbação na normal transferência de gases respiratórios. Adicionalmente, as trocas placentárias são afectadas de forma aguda pelo consumo de tabaco, possivelmente provocado pelo vasospasmo induzido pela nicotina.

Por outro lado, a presença de carboxihemoglobina, por exposição ao monóxido de carbono, tem múltiplos efeitos na distribuição de oxigénio a nível sistémico e fetal. Esta é eliminada muito lentamente da circulação fetal e origina uma inibição competitiva com a oxihemoglobina, causando um desvio para a esquerda da curva de dissociação da hemoglobina (Rodriguez-Thompson (2009), Pais M (2007)).

Estudos em animais sugerem que a nicotina pode causar directamente uma perturbação do desenvolvimento pulmonar, por interacção com os receptores nicotínicos, com redução do peso e massa pulmonares e aumento da resistência das vias aéreas, efeitos estes

demonstrados em estudos com macacos Rhesus nos quais foi administrada uma infusão contínua subcutânea de nicotina.

A exposição à nicotina provoca, em humanos, um aumento da actividade simpática, com aumento da frequência cardíaca e redução dos movimentos respiratórios fetais. Apesar das consequências destas alterações não serem bem conhecidas, ambos os parâmetros vão contribuir, de sobremaneira, para a redução do perfil biofísico fetal (Rodriguez-Thompson (2009)).

Após o consumo de um cigarro verificam-se efeitos imediatos, os quais se associam ao aumento brusco da nicoténemia, e que incluem: taquicardia fetal durante pelo menos 10 minutos, diminuição da variabilidade da frequência fetal e quase completa abolição dos movimentos fetais (Graça (2005)).

Também por influência do tabagismo, a população de grávidas fumadoras apresenta um maior risco de abortamento espontâneo, rotura prematura de membranas, parto pré-termo, *abruptio placentae*, placenta prévia, restrição de crescimento fetal intra-uterino, mortalidade peri-natal, dificuldade respiratória do recém-nascido nas grandes fumadoras e gravidez ectópica, os quais podem ser explicados pela redução das trocas gasosas, toxicidade directa ou aumento da actividade simpática (Pais M (2007), Graça (2005), Machado (2005)).

Nos recém-nascidos de termo humanos, níveis significativos de cotinina no momento do parto associaram-se a uma limitação da capacidade de maximizar e fazer variar o ritmo cardíaco durante as primeiras 4 horas de vida (Rodriguez-Thompson (2009)).

Cada cigarro contém cerca de 2500 substâncias para além da nicotina e, no acto de fumar, podem ser emitidas mais de 100 000 compostos, muitos dos quais carcinogénicos (tais como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, acetona, formol, naftalina, amoníaco, terebintina) e que têm a capacidade para provocar alterações do conteúdo genético. Estes

compostos podem originar deleções e translocações, muitas delas localizadas à região 11q23, podendo assim associar-se a doenças hematológicas malignas. Um estudo comparou a instabilidade cromossômica dos amniócitos de fumadoras e não fumadoras, tendo sido notado um aumento da incidência de anomalias cromossômicas estruturais entre as mulheres que fumam regularmente (12% vs 3,5%). Muitas outras substâncias, como por exemplo o cianeto ou cloreto de vinilo, podem causar outro tipo de situações por efeito directo, muitas das quais provavelmente ainda não serão conhecidas (Rodriguez-Thompson (2009), Pais M (2007)).

Associada às alterações ambientais provocadas pelo tabagismo, há também a considerar a susceptibilidade genética que pode existir concomitantemente. O genótipo materno parece afectar o risco de baixo peso nas fumadoras. As grávidas com genótipos CYP1A1 Aa/aa (variantes homozigotas e heterozigotas) e ausência de GSTT1 (glutatião S-transferase T1) obtiveram maiores reduções de peso ao nascimento do que aquelas com CYP1A1 AA (homozigoto selvagem) ou presença de GSTT1 (520 vs 252g para CYP1A1; 642 vs 285g para GSTT1) (Rodriguez-Thompson (2009)).

Também se demonstrou que o nível de stress oxidativo materno aumenta significativamente com o aumento dos níveis de cotinina com a variante inactiva da glutatião S-transferase M1 (GSTM1) ou variante selvagem do GSTT1. Neste estudo, os níveis de cotinina maternos estavam associados significativamente aos níveis de cotinina fetal e o stress oxidativo fetal associado aos níveis de cotinina fetais (Rodriguez-Thompson (2009)).

Os genes destas enzimas (CYP1A1, GSTM1, GSTT1) foram alvo de estudo particular porque estas enzimas desempenham um papel activo na metabolização das substâncias produzidas pelo tabagismo. Assim, polimorfismos maternos podem influenciar a susceptibilidade fetal e materna face a estas substâncias tóxicas presentes no cigarro (Rodriguez-Thompson (2009)).

Apesar do conhecimento actual e de o impacto negativo do tabagismo na saúde fetal ser bem conhecido, muita da fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida pelo que muito ainda estará por explicar quer no âmbito dos componentes deletérios existentes no fumo, quer no âmbito da genética.

### **Abortamento**

O aborto espontâneo associado ao tabagismo tem sido avaliado em diversos estudos, encontrando-se diversos resultados. Enquanto alguns referem que as fumadoras talvez não tenham um risco aumentado, outros apontam para um aumento do risco de abortamento 1,2 a 3,4 vezes superior em grávidas com consumos tabágicos superiores a 10 cigarros por dia (Mitchell et al (2006)). Esta associação é mais pronunciada quando eliminadas outras causas de abortamento e considerando apenas fetos cromossomicamente normais. Mais ainda, o tabagismo associou-se a abortamento precoce após fertilização medicamente assistida (Rodriguez-Thompson (2009)). Efectivamente, segundo Winter et al (2002), o tabagismo duplica o risco de abortamento precoce após este tipo de fertilização.

No caso das fumadoras passivas, verifica-se um coeficiente de risco de 2,16 (intervalo de confiança 95% entre 1,23-3,81) (Pais M (2007)).

A associação entre álcool e tabagismo aumenta o risco de abortamento, sendo o risco 4,08 vezes superior para uma mulher que fume um maço por dia e ingira álcool, quando comparada com uma mulher que não fume nem ingira álcool (Mitchell (2006)).

### **Gravidez ectópica**

A gravidez ectópica é uma complicação da gravidez que pode ser grave ou mesmo fatal para a grávida. Mitchell et al (2006) referem que a *British Medical Association* reviu em 2004 a associação existente entre tabagismo e gravidez ectópica tendo concluído que, na

população fumadora, o risco pode ser 1,5 a 2,5 vezes superior à população não fumadora, podendo esse risco ser significativo mesmo quando se fumam poucos cigarros. Um estudo conclui que quem fuma 1 a 5 cigarros por dia pode ter um risco de gravidez ectópica 60% superior à população não fumadora.

Não obstante, em 2004, o departamento de saúde norte-americano, fazendo uso de uma revisão da evidência existente, conclui que esta é sugestiva mas não suficiente para inferir relação causal entre tabagismo activo materno e gravidez ectópica.

A existir tal relação, a mesma pode encontrar fundamento em estudos animais nos quais se demonstrou que a exposição ao tabagismo reduz a motilidade tubar, com supressão dos movimentos ciliares rítmicos, aumentando desta forma a permanência do ovo na tuba uterina e, assim, aumentando o risco de implantação tubar (Mitchell et al (2006)).

### **Morte fetal após as 28 semanas de gestação**

Inicialmente pensou-se que o risco de mortalidade após as 28 semanas de gestação não era influenciado pelo tabagismo. Apesar disso, estudos de coorte e caso-controlo de grandes dimensões vieram demonstrar que existe um risco de mortes fetais aumentado de 1,2 a 1,4 tardias nas fumadoras (Rodriguez-Thompson (2009), Pais M (2007), Mitchell (2006)). Este valor é tanto mais acentuado quanto maior o consumo de tabaco.

Naquilo que diz respeito às fumadoras passivas, também parece haver um risco aumentado, embora, segundo Ahlborg et al (1991), esse achado não tenha sido estatisticamente significativo (risco relativo 1,53 com intervalo de confiança a 95% entre 0,98-2,38). Apesar disso, essas diferenças não puderam ser explicadas quer pela idade, aborto espontâneo prévio, nível de instrução, planeamento da gravidez ou alcoolismo.

## **Rotura prematura de membranas / prematuridade**

Existe um risco consistente de rotura prematura de membranas pré-termo nas grávidas fumadoras que é 1,9 a 4,2 vezes superior à população não fumadora, a qual se explica pelo risco aumentado de infecção génito-urinária, entre outros factores, embora a eliminação da infecção intra-uterina ou genito-urinária não consiga anular o risco (Duff (2009), Rodriguez-Thompson (2009)).

O parto pré-termo (<37 semanas de idade gestacional) é uma variável complexa de estudar porque representa uma via comum final para numerosas situações durante a gravidez. Pode ser a consequência de um trabalho de parto idiopático mas também pode ser secundário a complicações na gravidez tais como pré-eclâmpsia, rotura prematura de membranas pré-termo, corioamniotite ou *abruptio placentae*.

O parto pré-termo ocorre com maior frequência nas grávidas fumadoras, estando o risco aumentado em 1,3 a 2,5 vezes, particularmente antes das 32 semanas de gestação (Rodriguez-Thompson (2009)). Segundo Hammoud et al (2004), esse risco é de 1,2 (1,13-1,28 com IC = 95%). O risco relativo é maior entre as mulheres sem outros factores de risco conhecidos. Neste caso, a causa pode ser um mecanismo complexo envolvendo o trabalho de parto pré-termo, o descolamento prematuro da placenta normalmente inserida ou ainda uma associação entre tabagismo e outras toxicodependências. É importante referir que o tabagismo e as toxicodependências são muitas vezes os únicos factores de risco potencialmente modificáveis (Pais M (2007), Rodriguez-Thompson (2009)).

Num estudo que envolveu 741 puérperas demonstrou-se que, em média, as fumadoras apresentam idades gestacionais 0,8 semanas mais curtas (Rodriguez-Thompson (2009)).

Segundo a meta-análise conduzida por Lumley et al (2009), cessar o consumo tabágico durante a gravidez pode reduzir o número de partos pré-termo em 14% (risco

relativo = 0,86, intervalo de confiança a 95% 0,74-0,98). McCowan et al (2009) mencionam que grávidas que interrompem o tabagismo até às 15 semanas de gestação apresentam resultados estatísticos semelhantes aos de quem nunca fumou e um número de partos pré-termo inferiores aos da população fumadora.

No estudo conduzido em Portugal por Correia et al (2007) não se encontraram diferenças significativas entre a idade gestacional dos recém-nascidos entre a população de grávidas fumadoras e não fumadoras. No entanto, será necessário ter em conta que a população de fumadoras foi bastante inferior à população de não fumadoras (grupo controlo), sendo provavelmente insuficiente para demonstrar as diferenças já demonstradas noutros estudos. Da leitura do estudo também não se encontraram referências a outras patologias que possam ter influência sobre a idade gestacional no momento do parto como, por exemplo, pré-eclampsia, placenta prévia, sofrimento fetal, rotura prematura de membranas, entre outros.

### **Peso, comprimento e perímetro cefálico à nascença**

Considera-se um recém-nascido de baixo peso aquele que, numa gravidez de termo, apresenta um peso à nascença inferior a 2500g. A relação causa/efeito é evidente nos recém-nascidos filhos de grávidas fumadoras passivas ou activas. Esta ligação é óbvia pois 20% dos recém-nascidos com baixo peso são filhos de mães fumadoras e a população de fumadoras parece ser inferior a este valor. Martin et al. (2008) descreveram que em 2004 ocorreu restrição de crescimento intra-uterino em 12,4% grávidas fumadoras contra apenas 7,7% na população de grávidas não fumadoras. Hammoud et al (2004) fixaram um risco acrescido de restrição de crescimento de 2,4 (2,34-2,53 com IC a 95%) na população de grávidas fumadoras.

As mulheres fumadoras possuem um risco 1,5 a 3,5 vezes maior de ter recém-nascidos de baixo peso, aumentando este risco com o consumo de cigarros. O peso ao nascimento é

influenciado em larga medida pela idade gestacional e o tabagismo apenas aumenta ligeiramente o risco de prematuridade. Assim, o efeito no peso não pode ser apenas explicado pelo facto de o tabagismo reduzir a idade gestacional no momento do parto.

O risco de o recém-nascido ser pequeno para a idade gestacional é de 1,3 a 10 estando acrescido se o consumo se mantém no 3º trimestre, independentemente da raça ou género fetal. Se o consumo de tabaco fosse suspenso no 3º trimestre muito provavelmente o feto nasceria com peso idêntico aos filhos de mães que nunca fumaram. De acordo com alguns estudos, a relação dose de tabaco/peso está demonstrada. Estima-se que se o tabagismo fosse eliminado da gravidez, o número de pequenos para a idade gestacional seria reduzido em 12%. (Rodriguez-Thompson (2009), Pais M (2007)). Segundo Lumley et al. (2009), cessar o consumo durante a gravidez pode reduzir o baixo peso em 17% e promover o aumento de 53,91g de peso médio ao nascimento, valores estes já apontados por Hammoud et al em 2004. McCowan et al (2009) descrevem que cessar o consumo tabágico até às 15 semanas de gravidez conduz a um número de pequenos para a idade gestacional semelhante ao da população não fumadora e inferior ao da população que permanece fumadora.

No estudo conduzido por Correia et al (2007), não se verificou relação estatisticamente significativa entre o tabagismo e o peso ao nascer, embora se demonstrasse uma diferença média de 244 g entre os recém-nascidos, sendo este valor mais baixo nos filhos de fumadoras. A existência de uma amostra maior, provavelmente, permitiria obter resultados estatisticamente significativos. Estes dados, porém, parecem estar de acordo com outro estudo que envolveu 741 grávidas e que demonstrou que nas fumadoras, os recém-nascidos têm em média menos 280g. Outros estudos vieram corroborar estes dados apontando para perdas de peso que oscilam entre os 170 e 300g, sendo este efeito dose-dependente (Rodriguez-Thompson (2009), Graça (2005), Machado (2005), Hammoud et al (2004)).

A fisiopatologia das alterações do crescimento parece estar associada à isquémia e hipoxémia produzidas pela nicotina, graças aos seus efeitos vasoconstritores, com aumento das catecolaminas e carboxihemoglobina (Graça (2005)).

Segundo Andersen et al (2009), para além do menor peso à nascença, os recém-nascidos filhos de fumadoras apresentam também menores comprimento e perímetro craniano, cada um com menos 1 cm em média, sendo estas diferenças estatisticamente significativas. Segundo estes autores, as diferenças nos parâmetros biométricos podem ser associadas a uma menor actividade da sintetase do óxido nítrico endotelial (eNOS) presente nas grávidas fumadoras, actividade essa que pode ser inferior em 36%, segundo a determinação experimental feita por estes autores. Estes achados sugerem que fumar reduz a actividade da eNOS no leito vascular fetal, contribuindo assim para um atraso no crescimento fetal associado à redução da capacidade de vasodilatação. Deste modo, cessar o consumo precocemente na gravidez pode ajudar a prevenir estes efeitos nos recém-nascidos.

Quando se compara a redução de peso causada pelo tabagismo com outras causas de perturbação do crescimento fetal verificamos que, ao longo da história se verificaram fenómenos pontuais de restrição do crescimento fetal. Durante o inverno de 1944-1945, na Holanda, verificou-se um grande período de escassez alimentar, tendo o aporte calórico caído para 450 a 750 kcal/dia; como consequência, o peso dos recém-nascidos caiu em média 250g, valor este similar ao do tabagismo activo na gravidez, sem restrição alimentar. Durante o mesmo período, em Leningrado (durante a 2ª Guerra Mundial) o aporte calórico caiu para 300kcal/dia, sem qualquer proteína – nesse caso, a perda foi superior a 500g (Divon (2009)).

Em populações que vivem em grande altitude também se verifica menor peso ao nascimento. No Peru, verificou-se um declínio de 65g de peso ao nascimento por cada 500 metros de altitude a partir dos 2000m até aos 4575m. Aos 4370 m de altitude verificou-se que

a média de peso ao nascer era de 2935g vs 3290g ao nível do mar. Ou seja, a redução de peso que se regista no feto, pelo facto de se ser uma grávida fumadora é semelhante a viver em grande altitude, em ambiente rarefeito em oxigénio. Note-se que a cerca de 12000 pés (3659 metros), considerado o limite inferior da muito grande altitude, o conteúdo em oxigénio por metro cúbico de ar é 40% inferior ao do nível do mar. Apenas a hipoxémia materna crónica provocada por doença pulmonar, doença cardíaca cianótica ou anemia severa causa maior restrição ao crescimento fetal, embora neste caso, claramente superior ao verificado no tabagismo, sendo, no caso de grávidas com doenças cardíacas congénitas cianóticas, o peso médio ao nascimento de 2575g. (Divon (2009)).

Outros factores que originam modificações do crescimento fetal, como anomalias genéticas ou congénitas fetais, gravidez múltipla, infecções, alterações imunológicas e hematológicas (ex.: trombose placentar, síndrome antifosfolipídico) ou fármacos, não apresentam resultados consistentes, não só pela grande variabilidade dos casos, mas também porque se associam a situações claramente anómalas que não permitem obter dados credíveis ou não podem ser comparadas (Divon (2009)).

O consumo de cafeína também parece condicionar algumas alterações no peso fetal, mas apenas para concentrações superiores a 200mg/dia (cerca de 2 cafés/dia) e com resultados contraditórios entre os diversos estudos (Divon (2009)).

Como o risco de baixo peso é maior nos recém-nascidos de grávidas fumadoras, há que ter em conta outras variáveis associadas ao baixo peso como a alteração da termorregulação, hipoglicémia, policitémia e hiperviscosidade (com hematócritos que podem ser superiores a 64%), função imunitária deficitária, mortalidade perinatal e alterações neurocognitivas e comportamentais no futuro (Mandy (2009)).

### ***Abruptio placentae* (descolamento prematuro da placenta normalmente inserida)**

Segundo Ananth et al (1996), a incidência de *abruptio placentae* é de 9,9 por cada 1000 gravidezes da população geral.

Como referido no capítulo da fisiopatologia, observa-se um efeito vasoconstritor directo da nicotina nas artérias uterinas e umbilicais que, associado a aumento da concentração de carboxihemoglobina, causa hipóxia, a qual pode originar focos de enfarte placentar. Esta situação encontra-se associada a corangioma, trombos intervilosos e fibrina perivilositária.

O risco de *abruptio placentae* está, segundo Pais (2007), aumentado 2,5 a 3 vezes na população fumadora com consumo de mais de 10 cigarros/dia, entre 1,4 a 2,5 segundo Rodriguez-Thompson (2009) e 2,05 (IC=95% entre 1,75-2,40) segundo Ananth et al (1996). Ainda segundo este autor, se o consumo for >21 cigarros/dia o risco oscila entre 1,81 a 2,69. Segundo Rodriguez-Thompson, a curva dose-resposta revelou uma resposta consistente entre *abruptio placentae* e o consumo de tabaco. Como a rotura pré-termo de membranas se associa ao tabagismo e *abruptio placentae*, a relação entre tabagismo e *abruptio placentae* pode ser parcialmente explicada pelo risco aumentado de rotura pré-termo de membranas. Não obstante, o tabagismo parece ser um factor de risco para descolamento da placenta, independentemente da rotura pré-termo de membranas.

O estudo multicêntrico *New Jersey – Placental Abruptio Study* conduzido por Kaminsky et al (2007) envolveu 189 casos de *abruptio placentae*, 20 dos quais em fumadoras, e mostrou uma associação entre as lesões histológicas e o tabagismo. Demonstrou-se que os trombos intervilosos eram mais frequentes em mulheres fumadoras (20%) do que em não fumadoras (3%), traduzindo um *odds ratio* de 17,5. Verificou-se, ainda, uma tendência para a formação de uma maior taxa de fibrose das vilosidades das placentas nas fumadoras (25% vs 11,8%), embora esta diferença não fosse estatisticamente significativa. Apesar de tudo, os

enfartes placentares foram observados menos frequentemente em fumadoras do que em não fumadoras (10% vs 32,5%). A fisiopatologia desta situação continua por explicar, embora várias hipóteses tenham sido propostas as quais incluem calcificações placentares e depósitos de fibrina subcoriônicos. Também se verificou maior frequência de citotrofoblastos hiperplásicos e endarterite obliterante e agrupamentos nucleares no sinciotrofoblasto perivilositário nas placentas de fumadoras. Segundo estes autores, parece provável que as nodosidades proeminentes do sinciotrofoblasto se devam a uma tentativa mal-sucedida das vilosidades para aumentar a superfície, por angiogénese e neovascularização, como forma de compensar a hipóxia provocada pelo tabaco. Especula-se, ainda, que a hipoperfusão placentar, resultante de efeitos vasoconstritores do tabagismo na vasculatura placentar materna, possa causar isquémia decidual com subsequente necrose e hemorragia, conducentes a separação da placenta.

Um outro trabalho conduzido por Ananth e Cnattingius (2007) estudou o efeito cumulativo do tabagismo em 2 gravidezes consecutivas. Os autores demonstraram que o aparecimento de *abruptio placentae* na primeira gravidez aumenta o risco de *abruptio placentae* na segunda gravidez. Verificaram também diferenças entre o tabagismo e o risco de *abruptio placentae*. O efeito do tabagismo no risco de *abruptio placentae* na segunda gravidez estava largamente confinado ao hábito de fumar na segunda gravidez. Em comparação com mulheres que nunca fumaram, o risco de *abruptio placentae* na segunda gravidez aumentou com a quantidade fumada durante a segunda gravidez. Mulheres sem *abruptio placentae* na primeira gravidez que deixaram de fumar antes da segunda gravidez apresentaram risco *abruptio placentae* similar às que não fumaram em qualquer das gestações. Entre as mulheres sem *abruptio placentae* na primeira gravidez, o risco de *abruptio placentae* na segunda gravidez aumentou com o tabagismo (na segunda ou em ambas as gravidezes) em cerca de 2 vezes. Em contraste, nas mulheres com *abruptio*

placentae na primeira gravidez, o risco de recorrência na segunda gravidez era mais elevado mas independente dos hábitos tabágicos. Mais uma vez, as mulheres que deixaram de fumar na segunda gravidez apresentaram risco de recorrência de *abruptio placentae* semelhantes às que nunca fumaram (cerca de 5,3 vezes quando comparado com as mulheres que não tiveram *abruptio placentae* na 1º gravidez) mas as que fumaram em ambas as gravidezes apresentaram um risco 10,9 vezes superior de *abruptio placentae* na segunda gravidez, face às que nunca fumaram e não tiveram *abruptio placentae* na primeira gravidez.

O abandono do tabagismo durante a gravidez pode evitar o aparecimento de 27% dos casos de *abruptio placentae* (Ananth et al. (1996))

### **Placenta prévia**

O tabagismo tem sido associado a placenta prévia, com riscos relativos descritos que variam entre 1,4 e 4,4. A curva dose-resposta para esta complicação não foi consistentemente replicada (Rodriguez-Thompson (2009)).

Ananth et al (1996) conduziram um estudo, que envolveu 87184 gravidezes, no qual se compararam os eventos ocorridos na população fumadora (33% do total) com a não fumadora. Neste estudo verificou-se placenta prévia em 3,6/1000 gravidezes, estando o aumento de incidência associado ao consumo de tabaco em 1,36 vezes (1,04-1,75, IC=95%). Paradoxalmente, neste estudo não se encontrou risco relativo, estatisticamente significativo, para consumos superiores a 20 cigarros/dia, o que talvez se possa explicar pelo número limitado de casos na amostra. Seja como for, neste caso a associação dose/resposta não foi verificada.

Apesar de neste estudo se verificar a associação entre tabagismo, placenta prévia e *abruptio placentae* (já referido atrás), não se encontrou associação com outras causas de

hemorragia na gravidez. Sendo assim, como os padrões destas 2 patologias referidas são diferentes, tal leva a crer que a fisiopatologia, associada ao tabagismo, seja distinta.

De acordo com outro estudo desenhado por Williams et al (1991), o risco de placenta prévia na gravidez aumenta 2,6 vezes (1,3-5,5) na presença de tabagismo.

O mecanismo proposto para o aparecimento de placenta prévia prende-se com os níveis elevados monóxido de carbono e hipoxémia associada, obrigando a uma hipertrofia placentária compensadora e, portanto, aumentando a probabilidade de a área de implantação da placenta atingir o orifício cervical (Cardoso (2005)).

Quando comparado com o consumo de álcool na gravidez verifica-se que o tabagismo se associa mais fortemente a placenta prévia, embora também para o álcool se encontre um risco relativo de 1,26 de causar placenta prévia (Ananth et al (1996)).

A cessação tabágica durante a gravidez pode evitar o aparecimento de 12% dos casos de placenta prévia (Ananth et al (1996)).

### **Pré-eclampsia**

Rodriguez-Thompson (2009) refere que o tabagismo durante a gravidez está associado a uma redução significativa do risco de pré-eclâmpsia, sendo o risco variável entre 0,37 e 0,63 (IC=95%), Conde-Agudelo et al (1999) apontam um *odds ratio* (OR) de 0,68 (0,67-0,69 IC=95%) e Hammoud et al (2004) um OR de 0,64 (0,59-0,70).

Este aparente benefício não tem em conta todos os outros riscos associados ao consumo tabágico durante a gravidez. De acordo com as experimentações *in vitro* desenvolvida por Mehendale et al. (2007) e *in vivo* por Jeyabalan et al (2008), o mecanismo parece associado à redução da tirosina cinase-1 fms-like (sFlt-1) e ao aumento do factor de crescimento placentar (PlGF) provocado pelo tabagismo, o que se opõe às alterações observadas em mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia. Sendo assim, a exposição das

vilosidades placentares ao fumo do tabaco resultaria num estado pró-angiogénico, estado esse que é contrário ao verificado na pré-eclâmpsia, o que pode explicar a redução dos casos de pré-eclâmpsia nas fumadoras.

Apesar deste aparente benefício, Pipkin et al (2008) demonstraram que as grávidas fumadoras que vêm a desenvolver pré-eclâmpsia apresentam piores *outcomes* em comparação com as grávidas com pré-eclâmpsia não fumadoras. Assim, as grávidas fumadoras, as grávidas que cessaram tabagismo e as não fumadoras apresentaram respectivamente 34,8%, 26,8% e 21,3% de partos antes das 34 semanas, 46,1%, 37,5% e 27,9% de peso ao nascer abaixo do percentil 3 e 65,5%, 60% e 50,4% de risco aumentado para qualquer evento adverso.

### **Malformações congénitas**

Cada cigarro possui mais de 2500 substâncias químicas pelo que é plausível que o tabagismo possa aumentar o risco de anomalias congénitas. No entanto, permanece pouco claro se o tabagismo aumenta o risco de malformações congénitas. Apesar da taxa global de malformações congénitas não ser maior entre os fumadores, o tabagismo pode contribuir para o risco de anomalias. Dentro do conjunto destas substâncias, por exemplo a nicotina, possui especial efeito vasoconstritor e associa-se a genótipos específicos como polimorfismos do locus do indutor do factor de crescimento  $\alpha$ . Este facto pode acentuar o risco de anomalias associadas à interrupção vascular focal, sendo exemplo disso: lábio leporino com fenda palatina (como se verá no parágrafo seguinte), gastrosquisis, atresia anal, focomelias ou anomalias dos dedos, defeitos cardíacos (sobretudo defeitos septais e defeitos obstrutivos do lado direito, segundo Malik et al (2008)) e agenesia ou hipoplasia renal bilateral (Rodriguez-Thompson (2009), Pais M (2007)).

Morales-Suárez-Varela et al. (2006) mostraram, através de um estudo de coorte envolvendo 76 768 gravidezes, das quais 20 603 decorreram em ambiente exposto ao tabaco durante as primeiras 12 semanas de gravidez, que não houve aumento da incidência global de malformações congénitas na população de fetos expostos a tabagismo activo, embora pareça haver um predomínio de malformações do tipo lábio leporino, dos aparelhos digestivo ou cardiovascular e diminuição de malformações dos olhos, ouvidos, pescoço, face e sistema urinário, na população exposta ao tabagismo. Por outro lado, nas mulheres não fumadoras que utilizaram sistemas de substituição de nicotina houve um aumento de malformações traduzido por um risco relativo de 1,61 (1,01-2,58, IC= 95%); se considerada a subpopulação de malformações musculo-esqueléticas esse risco aumentou para 2,63 (1,53-4,52 com IC=95%).

Os autores manifestaram a necessidade de confirmação destes resultados noutros estudos e acrescentaram que a aparente não associação entre malformações e tabagismo pode estar obscurecida pelo conhecido aumento do número de nados-mortos e abortos (os quais podem ser subclínicos) na população fumadora. Fiore et al (2008), a propósito deste estudo publicado em 2006 considera que existem deficiências metodológicas significativas pelo que os resultados são difíceis de interpretar.

Em 2008, Draper et al foram investigar a associação entre o aparecimento de gastrosquisis e o consumo de algumas drogas durante a gravidez. Nessa análise encontraram um risco aumentado para mães fumadoras face às não fumadoras (OR=2,2). De notar que o maior risco se verificou para o consumo de aspirina (OR=20,4) e drogas vasoconstritoras (cocaína, anfetaminas e ecstasy) (OR=3,3).

Apesar de alguns estudos apontarem para uma associação entre tabagismo e a maioria das anomalias congénitas, estes resultados não foram validados por outras investigações. Tal facto pode encontrar explicação na existência de determinados genótipos que aumentem o risco do tabagismo em populações específicas (Rodríguez-Thompson (2009)).

## **Mortalidade pós-natal**

O risco de morte neonatal (até ao 28º dia de vida) é 1,2 a 1,4 vezes superior nos filhos de mães fumadoras (Rodriguez-Thompson (2009)).

A morte súbita do lactente (1º ano de vida) tem sido consistentemente associada ao tabagismo. Nas crianças expostas ao tabagismo quer no útero, quer após o nascimento, o risco é 2 a 7,2 vezes superior nos filhos de fumadoras, sendo mais frequente nos prematuros e nos recém-nascidos de baixo peso. Também tem sido sugerido que a exposição pré-natal é um factor de risco mais relevante do que o tabagismo passivo após o nascimento (Rodriguez-Thompson (2009), Pais M (2007)).

Segundo Corwin (2009), as causas de morte súbita do lactente identificadas como factores de risco são: idade materna jovem, tabagismo durante gravidez, ausência de cuidados pré-natais, prematuridade e/ou baixo peso, decúbito ventral durante o sono, dormir sobre superfície mole e sobre-aquecimento. Dento destes factores de risco, apenas 2 são independentes do peso ao nascimento: tabagismo materno e idade materna inferior a 20 anos. O tabagismo materno, quer pré quer pós-natal, está associado à síndrome de morte súbita do lactente, embora não seja claro se existe um período específico que seja particularmente nefasto. O mesmo autor afirma que diversos estudos mostraram respostas cardiovasculares anormais aos estímulos (por exemplo hipoxémia ou exposição ao dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>)) e alteração do acordar nas crianças filhas de mães que fumaram durante a gravidez, sugerindo, desta forma, um possível mecanismo para esta associação. De acordo com Mitchell (2006), poderão ainda ser encontrados outros mecanismos (os quais podem estar ou não associados aos primeiros) e que podem incluir hipóxia crónica, níveis elevados de monóxido de carbono e/ou perfusão reduzida da placenta que, assim, alterem o normal desenvolvimento do sistema nervoso central *in utero*. Sawnani et al (2004), usando estudo polissonográfico, mostraram um maior número de eventos respiratórios durante o sono dos lactentes filhos de mães fumadoras,

com especial predominância para apneia obstrutiva e possivelmente maior limiar para o despertar durante esses eventos apneicos. Stéphan-Blanchard et al (2008), também recorrendo a estudo polissonográfico, observaram padrões de sono disruptivos e aumento dos movimentos nocturnos em lactentes prematuros filhos de mães fumadoras, o que também se poderá associar a aumento do risco de morte. Estudos em animais, que se debruçaram sobre efeitos neurotóxicos, sugerem que a nicotina se liga aos receptores dos neurotransmissores cerebrais fetais, reduzindo assim a proliferação celular e alterando a actividade sináptica.

Mitchell et al (2006) afirmam ainda que houve um estudo que demonstrou que o aleitamento materno era protector face ao síndrome de morte súbita do lactente na população não fumadora (OR=0,37) mas não na população fumadora (OR=1,38).

Havendo maior risco de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional nas mães fumadoras e havendo maior risco de mortalidade fetal, neonatal e perinatal associada aos pequenos para a idade gestacional facilmente se compreende este fenómeno, nesta franja da população.

### **Síndrome de privação neonatal**

Existe, actualmente, alguma evidência que aponta para efeitos neonatais resultantes da supressão da nicotina. Law et al (2003) publicaram um estudo que associa estados hipertónicos e excitáveis nos recém-nascidos expostos *in utero* ao tabagismo, mostrando ainda sinais de stress e abstinência, sobretudo ao nível do sistema nervoso central, áreas visuais e aparelho digestivo. Segundo estes autores, as relações dose-resposta mostraram existir associação entre maiores concentrações salivares de cotinina maternos e mais sinais de stress/abstinência no recém-nascido, nas três áreas já referidas. Estes resultados sugerem assim efeitos pré-natais neurotóxicos do tabagismo associados a síndrome de abstinência no recém-nascido. García-Algar (2008) num artigo de revisão sobre este tema confirmou os

dados de Law et al e acrescentou ainda que: (1) os efeitos da abstinência se manifestam precocemente (nas primeiras 12 a 24 horas de vidas), não necessitando de qualquer tratamento e desaparecendo completamente nas 36 horas seguintes; (2) no caso de aleitamento materno, os sintomas privação podem surgir precocemente após amamentação e ser confundidos com cólicas; (3) actualmente, os sintomas de privação não podem ser caracterizados com precisão pois não existem testes específicos; (4) é necessário definir aspectos clínicos de privação de nicotina nos recém-nascidos de forma identificar as mulheres que fumaram durante a gravidez e, desta modo, torná-las candidatas a programas de cessação durante o aleitamento; (5) os programas de cessação, durante a gravidez e aleitamento, com substitutos da nicotina evitam a exposição a outros componentes do cigarro e fornecem quantidades pequenas e constantes de nicotina.

### **Baixo Apgar**

O baixo Apgar, sobretudo aos 5 minutos, tem sido referido como associado ao tabagismo materno (Correia et al (2007)). Nas diversas investigações consultados, apesar de ser sugerido um menor Apgar nos recém-nascidos filhos de fumadoras, não se demonstraram diferenças estatisticamente significativas com os recém-nascidos de não fumadoras (Andersen et al (2009)), Bahmanyar et al (2008), Key et al (2007), Law et al (2003)).

### **Morbilidades pós-natais**

Há patologias futuras mais frequentes na população de lactentes expostos ao tabagismo materno, tais como diabetes mellitus tipo 2 no adulto, redução da fertilidade masculina, aumento das neoplasias malignas, cólicas intestinais, patologia respiratória (bronquiolites, bronquites, pneumonia, asma, entre outras), atopia, otites médias, baixa estatura, hiperactividade, obesidade e diminuição do rendimento escolar (com dificuldades de

leitura e escrita). Apesar disso, os estudos não têm conseguido distinguir claramente as causas destas patologias, havendo muitas vezes confusão com outras variáveis associadas ao tabagismo materno. (Rodriguez-Thompson (2009)), Pais M (2007)).

O tabagismo materno associa-se a menores taxas de amamentação e abandono precoce do aleitamento materno. Ever-Adani et al (1994) mostraram que, numa população israelita, apenas 73,4% das fumadoras amamentava contra 80% das não-fumadoras. No grupo que iniciou aleitamento materno, apenas mantiveram a amamentação para além dos 3 meses 32,6% das mulheres fumadoras, contra 48,6% das não fumadoras (esta diferença representa um risco de 0,61 (0,55-0,68, IC=95%).

Segundo Menella et al. (2007), os lactentes de mães fumadora dormem menos tempo (53,4 minutos) após a mamada, se a mãe tiver fumado recentemente, do que se esta se tiver absterido (84,5 minutos). Neste estudo, demonstrou-se que a dose basal de nicotina que chega aos lactentes pelo leite materno é da ordem dos 10,2 a 12,4 ng/ml, pelo que, atendendo ao peso dos lactentes, a dose de nicotina pode atingir concentrações de  $548,9 \pm 233,0$  ng/kg, se a mãe tiver fumado recentemente. Por outro lado, Mitchell et al (2006) afirmam que mães que fumam produzem, em média, menos 250 ml de leite/dia que as mulheres que não fumam, associando este fenómeno a menores níveis de prolactina nas fumadoras.

Embora a causa não tenha sido determinada, a relação entre tabagismo e diabetes mellitus tipo 2 é biologicamente plausível. Montgomery e Ekblom (2002) evidenciaram que a exposição *in utero* ao tabagismo pode aumentar o risco de diabetes, até aos 33 anos de idade e obesidade (sendo a obesidade, por si só, um factor de risco para o desenvolvimento de diabetes), devido a desregulação metabólica ao longo da vida, em possível relação com malnutrição fetal ou toxicidade. O *odds ratio* para obesidade sem diabetes mellitus é mais

modesto do que aquele para a diabetes e a possibilidade para confundimento pode ser grande. Fumar durante a gravidez pode representar um factor determinante para desregulação metabólica e diabetes mellitus tipo 2 nos recém-nascidos.

Borowitz e Isom (2008), numa revisão sobre esta problemática identificaram que o risco de diabetes mellitus tipo 2 apenas se verifica se ocorrer exposição ao tabagismo, quer durante a gravidez quer durante o aleitamento, pois a nicotina apenas destruirá as células responsáveis pela regeneração das células  $\beta$  se estiver presente nas duas fases.

A obesidade, como se disse, também parece associada ao tabagismo materno. Mendez et al (2008) descrevem que fumar durante os primeiros meses de gravidez pode aumentar o risco de excesso de peso e obesidade aos 5-7 anos de vida. Encontraram, efectivamente, uma associação mais marcada para o tabagismo no primeiro trimestre de gravidez do que no terceiro trimestre, embora concluíam que há necessidade de novos estudos que confirmem estes resultados.

Oken et al (2008), a partir de uma metanálise que envolveu 14 estudos e 84 563 crianças, concluíram que o risco de se ter excesso de peso entre os 3 e os 33 anos de idade está aumentado em 50% naqueles que estiveram expostos ao tabagismo materno *in utero*. Suzuki et al (2009) publicaram um trabalho que evidenciou um risco superior de obesidade, aos 9-10 anos nos filhos de fumadoras, quando comparado com os filhos de não fumadoras, na ordem dos 91%.

O tabagismo materno pode ter implicações na saúde reprodutiva futura dos recém-nascidos. Segundo Jensen et al (2004), os homens adultos expostos *in utero* ao tabagismo materno apresentam uma redução na concentração de esperma de 20,1% (6,8%-33,5%, IC=95%) e uma redução da contagem total de espermatozóides de 24,5% (9,5%-39,5%, IC=95%) quando comparados com homens não expostos. Embora sem significado estatístico

também parece haver uma tendência para ligeira redução de espermatozóides móveis e morfológicamente normais. Quanto ao volume testicular, este parece reduzido em cerca de 1,15 ml (em média) nos homens expostos ao tabagismo. Os autores deste estudo afirmam, ainda, que estes resultados estão de acordo com os de outros investigadores, segundo os quais os fetos de ratos, machos ou fêmeas, apresentam redução da fertilidade na idade adulta, quando expostos a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, os maiores compostos tóxicos encontrados no fumo do cigarro. Outro trabalho parece apontar para um atraso na obtenção de uma gravidez por parte de casais em que o homem tenha sido exposto *in utero* ao fumo do tabaco, embora estes resultados não tenham sido confirmados noutra estudo.

A nível molecular, Fowler et al (2008) evidenciaram alterações genéticas num gene das células de Sertoli (gene DHH) nos filhos de mulheres que fumaram. Verificou-se uma redução da expressão deste gene, durante o segundo trimestre da gravidez, em cerca de 1,8 vezes, na população de fetos de fumadoras. Esta foi a primeira alteração genética demonstrada, associada ao desenvolvimento reprodutor, e fornece deste modo o primeiro elo entre o tabagismo materno e os dados epidemiológicos.

O criptoorquidismo até aos 2 anos de idade também tem sido apontado por alguns autores como estando associado ao tabagismo materno, embora tenha sido infirmado por outros investigadores (Mongraw-Chaffin (2008)).

Para as mulheres, parece começar a existir alguma evidência que o tabagismo *in utero* se associa a alteração da idade da menopausa, antecipando-a. Paradoxalmente, esta associação verificou-se para as descendentes que nunca fumaram mas não para as que fumavam, ficando por explicar este suposto antagonismo (Strohnitter et al (2008)).

As doenças respiratórias do futuro recém-nascido têm-se sido alvo de estudo nas grávidas fumadoras.

Cano Garcinuño et al (2003) mostraram que, na população de grávidas fumadoras, o risco de sibilância nos descendentes durante os 3 primeiros anos de vida era 2,54 vezes maior do que nos descendentes de não fumadoras. Os mesmos autores não encontram associação entre sibilância e aleitamento materno exclusivo nos 3 primeiros meses de vida, nem com exposição pós-natal ao tabaco.

Haberg et al (2007), utilizando uma coorte de 22390 crianças nascidas entre 2000 e 2004, colheram dados que permitiram concluir que o tabagismo materno na gravidez e/ou período pós-natal é um factor de risco independente para sibilância e infecções respiratórias, contrariando os dados de Cano Garcinuño et al (2004). Os resultados deste estudo encontram-se no quadro seguinte:

Exposição ao tabagismo		Infecção respiratória baixa (IRB)	IRB com hospitalização	Sibilância
Pré-natal	Pós-natal	Risco Relativo (RR) (IC95%)	RR (IC 95%)	RR (IC95%)
Não	Não	1	1	1
Não	Sim	1,09 (1,01-1,19)	1,17 (0,98-1,41)	1,11 (1,06-1,16)
Sim	Não	1,22 (0,99-1,51)	1,78 (1,21-2,62)	1,15 (1,03-1,29)
Sim	Sim	1,21 (1,09-1,35)	1,45 (1,17-1,79)	1,13 (1,06-1,19)

Quadro II – Risco relativo de desenvolvimento de infecção respiratória baixa com e sem hospitalização e sibilância para crianças até aos 18 meses. Adaptado de Haberg et al (2007).

A asma também é referida na literatura como estando associada ao tabagismo. Jaakkola et al (2004) associaram o tabagismo na gravidez ao aparecimento de asma na criança até aos 7 anos de idade, utilizando para este efeito uma coorte de 58 841 crianças. Segundo estes autores, grávidas que fumaram até 10 cigarros por dia durante a gravidez aumentaram o risco de asma nos filhos em 1,23 (1,07-1,42, IC=95%); considerando consumos superiores a

10 cigarros por dia, o risco eleva-se para 1,35 (1,13-1,62, IC=95%). Neste estudo, verificou-se que nos nascidos com baixo peso e nos prematuros também aumentava o risco de asma, enquanto que nos pequenos para a idade gestacional não se verificava esta associação. Li et al (2008) e Sadeghnejad et al (2008) avançam com possíveis explicações genéticas para este fenómeno. Segundo os primeiros autores, apenas algumas variantes nas regiões promotoras e codificantes do locus GSTP1 podem contribuir para a ocorrência de asma e sibilância e podem aumentar a susceptibilidade aos efeitos adversos da exposição ao tabaco. De acordo com Sadeghnejad et al, o tabagismo materno associa-se a asma, enquanto que a existência isolada do haplotipo mais comum da interleucina 13 (IL13) não se associa. No entanto, quando se verifica a associação IL13 com tabagismo materno, a significância estatística torna-se mais marcada do que o tabagismo isoladamente. Em qualquer um destes trabalhos pode concluir-se que determinados grupos genéticos predispõem para um maior risco de desenvolvimento de sibilância e asma quando associados ao tabagismo.

Recentemente surgiram estudos que procuraram uma relação entre tabagismo materno e os seus efeitos na tensão arterial dos recém-nascidos. Geerts et al (2007) publicaram que, numa população de lactentes com 2 meses de idade, se verificou um aumento de 5,4 mmHg na tensão sistólica dos lactentes filhos de mães fumadoras ( $p=0,01$ ), face às outras crianças. Esta associação foi considerada significativa mesmo após serem tidas em conta variáveis de confundimento. O mesmo não se verificou para a tensão diastólica ou frequência cardíaca. Nesta última, apesar de ser ter encontrado uma associação positiva com o tabagismo, a mesma pode ser explicada por outras variáveis de confundimento.

O tabagismo também surge com frequência associado ao desenvolvimento de neoplasias. Vários autores têm relacionado o tabagismo com o aumento da susceptibilidade ao

cancro na descendência. Num modelo de rato exposto ao tabagismo pré-natal em dose inferior ao correspondente a 1 maço de cigarros/dia, foram encontrados níveis reduzidos de actividade dos linfócitos T citotóxicos (Ng et al (2006)). Também se observou diminuição da resistência ao transplante de células tumorais (neste caso células de linfoma), aumentando a incidência de neoplasia em mais de 2 vezes no grupo exposto ao tabagismo, o que vem demonstrar um possível mecanismo para este efeito. Neste estudo, apesar de tudo, não se encontrou associação entre tabagismo e alterações na actividade das células *natural-killer*, níveis de citocinas, histologia dos órgãos linfóides ou subpopulações de células imunitárias. Este trabalho veio assim providenciar algum suporte biológico para os dados epidemiológicos que apontam para um aumento de neoplasias futuras na descendência, como tumores do sistema nervoso central, leucemias e linfomas (Filippini et al. (1994), (2000), Magnani et al. (1990) e Schuz et al. (2001)).

O sistema imunitário parece estar alterado pela presença de tabagismo durante a gravidez. Nesse sentido, Zeyrek et al (2008), mostraram que o desenvolvimento do timo se encontra comprometido pelo tabagismo materno. Num grupo de 142 recém-nascidos, dos quais 50 eram filhos de fumadoras, foi efectuada uma ecografia ao timo nas primeiras 6 horas de vida. A partir desses resultados foi possível concluir que o tabagismo promove, para além de uma restrição do crescimento em geral, uma redução estatisticamente significativa do tamanho do timo. Contudo, os autores não sabem até que ponto a involução do timo tem algum efeito no sistema imunitário do recém-nascido, indicando a necessidade de estudos nesta área.

Bahmanyar (2008), utilizando os dados do registo nacional sueco, encontrou associação entre o tabagismo materno e o risco de aparecimento da doença de Legg-Calvé-Perthes na descendência. Segundo os dados publicados, o tabagismo durante a gravidez

associou-se a um aumento desta doença, sendo que um consumo  $\geq 10$  cigarros/dia promove o aumento do risco em 2,02 vezes (1,59-2,58, IC=95%) até aos 15 anos de idade.

O tabagismo na gravidez está associado a alterações comportamentais durante a infância e adolescência. Button et al (2007), Indredavik et al (2007), Langley et al (2007), Julvez et al (2007) e Hellström-Lindahl e Nordberg (2002) descrevem que existe forte evidência para a associação entre tabagismo materno na gravidez e menor desenvolvimento cognitivo, défice de atenção, hiperactividade, problemas comportamentais, problemas psiquiátricos na adolescência, criminalidade e abuso de substâncias (especialmente tabagismo) nos descendentes. Mais ainda, sugerem que o tabagismo na gravidez é, por si só, um indício de problemas comportamentais na mãe (muitas vezes comprovados pela existência de alterações de comportamento durante a adolescência), pelo que os factores de risco que predis põem a tal comportamento são os mesmos que induzem alterações comportamentais na criança, ilustrando assim um possível risco genético. Para este efeito apontam alterações ao nível de algumas variantes do transportador da dopamina.

Key et al (2007), utilizando potenciais evocados cerebrais até 48 horas após o parto em crianças aparentemente saudáveis, comprovou que as crianças não expostas ao tabagismo materno apresentavam assimetrias cerebrais típicas, com grandes amplitudes sobre o hemisfério esquerdo, sobretudo nas regiões temporais. Mais ainda, estas crianças conseguiam discriminar um grande número de sílabas enquanto que os recém-nascidos de fumadoras apenas iniciavam o processo de discriminação 150 msec mais tarde e diferenciando menos estímulos. Este estudo põe assim em evidência as significativas alterações do desenvolvimento a que estão sujeitas estas crianças, embora não refira se estas alterações, verificadas numa fase tão precoce, podem ou não estar associadas ao síndrome de privação da nicotina do recém-nascido.

Huijbregts et al (2008) demonstraram que o tabagismo na gravidez se associava a maior risco de défices em funções executivas relacionadas com afecto e motivação em crianças entre os 7 e os 9 anos, mas não se associava com alteração das funções executivas que envolvem conceitos abstractos e problemas descontextualizados.

Cornelius et al (2007) referem que o tabagismo associado a gravidez na adolescência se relacionava com alterações de comportamento dos filhos e que o tabagismo na gravidez era um forte preditor de actividade aumentada quando as características psicológicas maternas, ambiente doméstico e tabagismo secundário eram adicionados. No modelo final apresentado, o tabagismo durante toda a gravidez ou apenas durante o segundo trimestre ou eram os mais fortes preditores de alterações do comportamento.

Jacobsen et al (2008), fazendo uso de estudos prévios, que confirmaram que a estimulação provocada pela nicotina sobre os receptores da acetilcolina cerebrais provoca disrupção do neurodesenvolvimento por disrupção das acções tróficas da acetilcolina, utilizaram a ressonância magnética em adolescentes expostos ao tabagismo pré-natal ou durante a adolescência ou ambos e evidenciaram que a exposição em qualquer destes períodos se associa a um aumento da substância branca cerebral, principalmente nas regiões cortical anterior e subcortical. Um outro estudo (Rivkin et al (2008)) que utilizou ressonância magnética em crianças, com idade média de 12,3 anos, que estiveram expostas *in utero* a cocaína, álcool, marijuana e/ou tabaco demonstrou que o tabagismo era o que se associava a reduções estatisticamente mais significativas na substância cinzenta e nos volumes parenquimatosos totais. Neste estudo, os maiores danos verificaram-se nas crianças expostas às 4 substâncias em conjunto. Toro et al (2008) também apontou estas reduções corticais em adolescentes filhos de fumadoras.

Baler et al (2008), para além dos efeitos da nicotina sobre o cérebro, descritos atrás a propósito da mortalidade pós-natal e no parágrafo anterior, propõem um mecanismo adicional

para as alterações do comportamento associadas ao tabagismo através da inibição da monoamina oxidase (MAO) cerebral fetal provocada pelo tabaco. Segundo descrevem estes autores, a inibição da MAO durante o período fetal perturba o balanço monoaminérgico cerebral, sobretudo nos portadores do alelo MAO-A, resultando em fenótipos agressivos em animais de laboratório; assim, fica apenas por comprovar a inibição da MAO pelo tabagismo.

O tabagismo materno também parece associado a alguns défices nutricionais do recém-nascido. Um desses défices é a deficiência em iodo. Segundo Laurberg et al (2004) fumar durante o aleitamento materno aumenta o risco de défice de iodo no recém-nascido por causa do menor aporte no leite, incrementando, assim, o risco de lesão cerebral por deficiência de hormonas tiroideias. Mulheres que amamentem não devem fumar e, se o fizerem, deve ser ponderada a suplementação com iodo.

### **Cessaçãõ tabágica e gravidez**

O tabagismo, considerado um hábito legal, está profundamente implantado na sociedade actual e não é exclusivo das classes sócio-económicas mais desfavorecidas ou com menor grau de literacia. Como já se explicou atrás, alguns factores de risco sociais favorecem o aumento do consumo tabágico na gravidez, mas não são determinantes para excluir deste flagelo qualquer uma das classes.

O ideal é nunca fumar e, no caso das mulheres grávidas, o desejável para o embrião/feto é não fumar durante a totalidade da gravidez. Para conseguir reduzir o impacto do tabagismo na gravidez torna-se necessário reforçar medidas de educação sanitária, implementar campanhas de saúde pública e estimular o abandono do consumo durante esse período nobre que é a gravidez (Pais M (2007)).

Dados de diversos estudos parecem apontar que cerca de 45% das mulheres abandonam o hábito até ao fim da gravidez. As taxas de abandono são superiores nos grupos com menores prevalências de tabagismo activo antes da gravidez. Na Suécia, em 1992, no estudo “Who continues to smoke while pregnant?”, conduzido por Cnattingius et al (1992), 32% das mulheres grávidas declararam fumar aquando da concepção. Apenas 29% destas mulheres cessou o consumo por completo durante a gravidez, das quais 18% antes da primeira consulta, 7% entre as 10 e 24 semanas e 4% no terceiro trimestre. Note-se que na década de 1960, quando os malefícios do tabagismo não eram ainda conhecidos, 97% das fumadoras suecas continuava a fumar durante a gravidez. Desta forma, conclui-se que apesar do conhecimento dos malefícios do tabagismo durante a gravidez, a maioria persiste no consumo. As que abandonam o consumo, provavelmente fazem-no devido às preocupações que este pode acarretar sobre a saúde do feto.

Fang et al (2004) sumariaram os factores que influenciam a grávida na decisão de parar:

- Factores relacionados com a gravidez
  - Gravidez planeada
  - Enjoos matinais
  - Ficar visivelmente grávida
  - Decisão de amamentar
- Motivos sociais
  - Pressões sociais
  - Culpa
  - Apoio social
- Aspectos de saúde da própria ou outros
  - Saúde do bebé

- Criança com asma ou outros problemas respiratórios
- Razões de saúde pessoal
- Intervenções clínicas
  - Participação em programas de cessação tabágica
  - Conselhos do médico ou outro profissional de saúde

Os factores de risco para continuar a fumar estão identificados. Eles incluem os grupos de risco já atrás referidos para explicar a maior prevalência de consumo nalguns grupos populacionais (pobreza, baixa instrução escolar, fraco apoio social). Os consumos elevados prévios de tabaco e um parceiro que fuma contribuem ainda para a persistência do consumo. Outros factores que também têm sido implicados incluem baixa capacidade de *coping*, multiparidade, exposição passiva ao tabaco em casa e patologia psiquiátrica concomitante. Como muitos destes factores estão interrelacionados, os seus efeitos independentes são difíceis de distinguir (Lumley (2009), Rodriguez-Thompson (2009)).

Vários estudos têm afirmado que a intervenção médica ajuda no abandono do tabagismo durante a gravidez. Reichert et al (2008) faz referência a uma meta-análise com 64 estudos, que envolveu fumadoras que receberam intervenção médica precocemente na gravidez, na qual a redução do consumo se cifrou em 6%. Lumley et al (2009) publicaram uma meta-análise, que incluiu 72 estudos controlados e mais de 25.000 mulheres, que mostrou uma redução estatisticamente significativa no tabagismo em fases avançadas da gravidez, pós intervenção médica (risco relativo = 0,94), ou seja, uma redução absoluta de 6 em cada 100 mulheres que cessaram o tabagismo durante a gravidez, indo assim de encontro aos resultados referidos por Reichert et al. Mesmo nos estudos da meta-análise que ofereciam menos variáveis de confundimento e vieses, a redução foi também estatisticamente significativa, embora menos marcada. As intervenções mais efectivas parecem ser as que

incluem incentivos, as quais ajudaram 24% das mulheres a abandonar o tabagismo durante a gravidez. Na mesma meta-análise foi possível verificar que a cessação do consumo permitiu reduzir o baixo peso à nascença em 17% e o parto pré-termo em 14%, com aumento médio do peso em 53,91g. Não obstante, não se encontrou associação estatisticamente significativa com admissão em unidades de cuidados intensivos, muito baixo peso, nados-mortos, mortalidade peri e neonatal, embora estas análises tenham pouca força.

Apesar das evidências de que as intervenções breves têm impacto significativo, estima-se que só 49% dos médicos informam rotineiramente e providenciam acompanhamento para a cessação tabágica, embora apenas 28% discutam efectivamente estratégias para esse efeito (Rodriguez-Thompson (2009)). Correia et al (2007) verificaram que, em Portugal, a intervenção médica se limitou a 13,7% das grávidas fumadoras, valor este bastante aquém do referido nos estudos internacionais. O papel dos programas dirigidos à cessação conduzida pela própria grávida, utilizando folhetos de auto-ajuda, é menos claro. Moore (2002) mostrou que estes programas conduzem a resultados não diferentes dos obtidos com cuidados estandardizados.

Algumas das razões referidas para persistir no consumo tabágico incluem: cepticismo sobre malefícios relacionados com o tabaco, adição à nicotina, comportamentos tabágicos dos parceiros ou outros membros da família. A maioria das mulheres considera aceitável o uso de sistemas transdérmicos (STD) de nicotina. Apesar disso, algumas manifestam dúvidas sobre a sua segurança, acreditando que fumar é preferível. Por outro lado, as mulheres apercebem-se que os profissionais de saúde divergem na abordagem à cessação tabágica e que alguns não voltam a interrogar os hábitos tabágicos após as grávidas terem referido o abandono do consumo.

## **Recidiva no pós-parto**

Segundo Mitchell (2006), as mulheres que cessaram o consumo durante a gravidez não devem ser consideradas como tendo parado em definitivo. Das mulheres que pararam durante a gravidez, cerca de 53-70% recaí durante a mesma gravidez ou no pós-parto (Rodriguez-Thompson (2009), Mitchell (2006)). Apesar de a gravidez ser uma forte motivação para cessar, algumas mulheres não compreendem porque se devem manter abstinentes após o parto e aleitamento. Aquelas que param durante a gravidez e pretendem continuar abstinentes são tão vulneráveis à recaída como qualquer outra mulher (Mitchell (2006)). Por outro lado, o pós-parto corresponde a um período de grande ansiedade e flutuações emocionais, pelo que a falta de apoio social e baixa capacidade de *coping* têm sido ligados à recaída. O humor deprimido ou falta de motivação, que podem ocorrer em 50-70% das mulheres no pós-parto, também têm sido associados à recidiva no consumo.

A recidiva no pós-parto é, assim, elevada, pelo que as intervenções médicas devem continuar neste período. Segundo Lumley (2000), intervenções no pós-parto podem reduzir recidivas em cerca de 25%. Nestas intervenções devem ser abordados, em especial, assuntos que enfatizem os benefícios da abstinência para o bebé e outras crianças da família.

Fang et al (2004) sumariaram os factores que podem despoletar o regresso ao tabagismo activo:

- Factores relacionados com a gravidez
  - Entrada no pós-parto
  - Ansiedade gerada pela necessidade de cuidar do recém-nascido
  - Desmame do aleitamento materno
- Factores sociais
  - Parceiros que fumam
  - Pressões sociais

- Sugestionamento familiar, tal como beber álcool ou chá/café, após as refeições, ao telefone, no carro, etc.
- Exposição a situações de elevado risco
- Aspectos de saúde da própria ou outros
  - Necessidade de tempo para a própria
  - Pressão de crianças
  - Tentativa de relaxar
  - Tristeza ou irritabilidade
  - Aumento de peso

Como forma de contrariar o risco de recidiva no pós-parto, foram utilizados alguns programas que reduziram efectivamente esse risco, ainda que não tenham sido criados especificamente para esse efeito, mas adaptados dos programas do período pré-natal. Segundo Fang et al (2004) esses programas incluíam:

- Hábitos tabágicos dos companheiros, de pessoas que vivam na mesma casa e amigos próximos;
- Apoio das mulheres com reforço positivo em vez de críticas negativas;
- Compreensão das exigências económicas e de tempo que as intervenções de cessação requerem;
- Encorajamento da rede social da mulher, no sentido do apoio desta;
- Acompanhamento durante a gravidez e pós-parto;
- Distinção entre mulheres com planos concretos para não recair e aquelas que não ponderaram esses possíveis desafios.

## **Linhas de orientação para a cessação tabágica**

Encontram-se na literatura diversas linhas de orientação para promover a cessação tabágica. Algumas destas linhas de orientação incluem itens dedicados a grupos específicos (no qual se incluem as grávidas). Existem linhas de orientação dedicadas exclusivamente ao abandono do tabagismo na população de grávidas.

O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) publicou em 2005 a opinião do seu comité. Segundo este colégio, a cessação e prevenção de recidivas são intervenções chave durante toda a gravidez. As intervenções podem basear-se em diversas técnicas: aconselhamento, terapêutica cognitivo-comportamental, hipnose, acupunctura e terapêutica farmacológica. Sessões de aconselhamento com duração de 5 a 15 minutos executadas por profissionais treinados são mais eficazes nas grávidas que fumem menos de 20 cigarros/dia. Esta intervenção é conhecida como os “5 As” (em língua inglesa) – *Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange* – e é apropriada para ser utilizada rotineiramente na consulta pré-natal, tendo sido adoptada de uma *guideline* do serviço nacional de saúde norte-americano. A estratégia dos “5 As” foi novamente reafirmada pelo *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) (Calonge et al (2009)) e por *guidelines* australianas (Mitchell et al (2006)). Em cada um dos passos devem ser adoptadas as seguintes estratégias:

- *Ask* (Questionar): perguntar os hábitos tabágicos; duração 1 minuto. O profissional deve interrogar o paciente sobre qual das afirmações seguintes melhor descreve os seus hábitos:
  - A. Nunca fumei ou fumei menos de 100 cigarros durante toda a minha vida
  - B. Parei de fumar antes de saber que estava grávida e, actualmente, não fumo
  - C. Parei de fumar depois de saber que estava grávida e, actualmente, não fumo
  - D. Continuo a fumar actualmente, mas abandonei parte dos cigarros que fumava por dia assim que soube que estava grávida

E. Continuo a fumar regularmente e nas mesmas quantidades que fumava antes de saber que estava grávida

Com este método de resposta, do tipo escolha múltipla, é mais provável que se obtenha uma resposta verídica do que com perguntas do tipo “sim ou não”. Um quadro de cessação tabágica ou uma folha adesiva com informação sobre tabagismo, que pode ou não incluir outros parâmetros como, por exemplo, sinais vitais, pode ajudar o médico a recordar-se de questionar a grávida novamente na próxima consulta.

VITAL SIGNS			
Blood Pressure:	_____		
Pulse:	_____	Weight:	_____
Temperature:	_____		
Respiratory Rate:	_____		
Tobacco Use (circle one):	Current	Former	Never

Fig. 2 – Registo dos sinais vitais (extraído de <http://www.ahrq.gov/clinic/tobacco/tobaqrg.pdf> em 07/09/2009)

Se a grávida parou de fumar antes ou após saber que estava grávida (opções B e C), deve reforçar-se a sua decisão em abandonar o consumo, felicitá-la pelo seu sucesso e encorajá-la a manter-se abstinente durante a gravidez e puerpério.

Se a grávida continua a fumar (opções D e E), documentar o historial de consumo tabágico no seu processo clínico e avançar para os passos seguintes.

- *Advise* (Avisar): 1 minuto. Aconselhar de forma clara e incisiva o abandono. Podem utilizar-se mensagens personalizadas dos benefícios do abandono tabágico para a mulher, feto e recém-nascido. Jamais se devem fazer julgamentos da grávida sob pena de comprometer os passos seguintes e devem felicitar-se todos os pequenos passos conseguidos, sobretudo se a cessação foi conseguida.

- *Assess* (Avaliar): 1 minuto. Avaliar a vontade do paciente para tentar deixar de fumar nos próximos 30 dias. Uma das formas de fazer este passo é dizer «Deixar de fumar é uma das coisas mais importantes que pode fazer pela sua saúde e pela do seu bebé. Se nós a ajudarmos, está disposta a tentar?». Se a paciente está pronta para cessar o consumo avançar para o passo *assist*. Se a paciente não está pronta, providenciar informação para a motivar a deixar o tabagismo, tranquilizar e avançar para *arrange*. Os conselhos para cessar o consumo devem ser prestados nas consultas pré-natais subsequentes.
- *Assist* (Ajudar): 3 minutos. Sugerir e encorajar o uso de metodologias e habilidades para a resolução de problemas adaptadas aos hábitos tabágicos (ex.: identificar situações ou locais que despoletam o desejo de fumar). Providenciar apoio social como parte do tratamento (ex.: “nós podemos ajudá-la a parar”). Encontrar apoio social no ambiente da grávida (ex.: encontrar um colega, amigo ou familiar que também tenha abandonado o consumo e encontrar espaços livres de fumo em casa, na rua ou no local de trabalho). Providenciar materiais de auto-ajuda para a cessação do tabagismo na gravidez. É importante explicar os sintomas da privação da nicotina como irritabilidade e *craving*. Nesta fase é importante transmitir empatia e encorajar a grávida a falar sobre o processo de paragem do tabagismo. O médico deve fornecer números de linhas de apoio telefónico, nos países onde estas existem, a quem procura deixar de fumar.
- *Arrange* (providenciar): pelo menos 1 minuto. Providenciar consultas de seguimento para monitorizar o progresso da grávida no processo de cessação. Para fumadoras actuais ou antigas, o consumo tabágico deve ser monitorizado através da gravidez, providenciando oportunidades para felicitar os sucessos, reforçar os passos dados no

sentido do abandono tabágico e aconselhar aquelas que ainda consideram a tentativa de cessação.

Tal como se disse atrás, apesar do aconselhamento e distribuição de material específico para as grávidas, muitas continuam a fumar. Estas mulheres são muitas vezes fortemente dependentes de nicotina e devem ser *questionadas, avisadas e avaliadas* sobre o tabagismo nas consultas subsequentes. Nas mulheres que persistem no consumo devem ser despistados outros hábitos, como o consumo de álcool, ou outras toxicodependências. Se este despiste for positivo, a informação sobre o consumo de álcool ou drogas ou fármacos durante a gravidez deve ser adicionada ao passo *advise* e estratégias específicas para a abstinência de álcool ou drogas discutidas no passo *assist*. Se necessário, as grávidas deverão ser encaminhadas para tratamento psiquiátrico ou psicossocial adicional.

Aproximadamente 60-80% das mulheres que pararam de fumar durante a gravidez recidivam no primeiro ano após o parto. As antigas fumadoras devem ser aconselhadas no terceiro trimestre, nas consultas de revisão do puerpério e consultas subsequentes a manter a abstinência.

Calonge et al (2009) manifestaram existir evidência suficiente de que sessões de aconselhamento para cessação tabágica, acompanhadas de mensagens e materiais de auto-ajuda desenhados para grávidas aumentam as taxas de abstinência durante a gravidez quando comparadas com intervenções de aconselhamento breves e genéricas, reforçando deste modo o afirmado pela ACOG. Segundo esta *task force*, a cessação tabágica em qualquer altura da gravidez traz benefícios substanciais para a mãe e para o filho. Não obstante, a mesma USPSTF não encontrou dados suficientes sobre a eficácia ou segurança da farmacoterapia durante a gravidez.

Não tendo sido encontrados estudos que descrevam malefícios do aconselhamento na prevenção do tabagismo quer em adultos quer em grávidas, a mesma entidade considera que

estes malefícios, a existirem, serão pequenos. Quanto à farmacoterapia, esta está dependente do tipo de medicação existente, pelo que apenas se consideram seguros na população não grávida.

Fiore et al (2008) publicaram a *Clinical Practice Guideline* do serviço nacional de saúde norte-americano. Aqui é possível encontrar 2 níveis de evidência:

- Força de evidência A: Por causa dos sérios riscos do tabagismo para a mulher grávida e para o feto, sempre que possível devem ser oferecidas à grávida intervenções psicossociais pessoa-a-pessoa que excedam conselhos mínimos para parar.
- Força de evidência B: Apesar da abstinência precoce na gravidez poder vir a produzir os maiores benefícios para o feto e a grávida, parar em qualquer ponto da gravidez pode trazer benefícios. Sendo assim, os médicos devem oferecer intervenções sobre a dependência do tabaco às mulheres grávidas na primeira consulta pré-natal, assim como ao longo de toda a gravidez.

Nesta mesma *guideline* encontram-se sumariadas as várias metanálises que se reportam à eficácia das diferentes estratégias terapêuticas. Assim, quando comparado com cuidados genéricos, verifica-se que a intervenção psicossocial pré-natal se mostrou 1,8 vezes (1,4-2,3, IC=95%) mais eficaz na cessação tabágica – a taxa de abstinência estimada para os cuidados genéricos ronda os 7,6%, sendo 13,3% para a intervenção psicossocial (com diferença estatisticamente significativa). De destacar ainda que a mesma intervenção psicossocial pós-parto também consegue atingir valores superiores às intervenções genéricas, embora neste caso já não seja estatisticamente significativa.

Exemplos de intervenções psicossociais efectivas podem incluir (Fiore et al (2008)):

- Aconselhamento médico sobre os riscos associados ao tabagismo (2-3 minutos), vídeo com informação sobre riscos, obstáculos e dicas para parar o consumo,

aconselhamento com enfermeira parteira numa sessão única de 10 minutos, manuais de auto-ajuda, cartas de seguimento;

- Materiais de auto-ajuda específicos para grávidas (nos Estados Unidos: *Pregnant Woman's Self-Help Guide to Quit Smoking*) e uma sessão de 10 minutos de aconselhamento com um educador de saúde;
- Sessão única de aconselhamento de 90 minutos seguida de acompanhamento telefónico bimensal durante a gravidez e mensalmente após o parto.

Ussher et al (2008) publicaram um artigo que aponta o exercício físico durante a gravidez como mais uma estratégia terapêutica a ter em conta, em associação com a terapêutica cognitivo-comportamental, para conseguir a cessação e prevenção da recidiva. Segundo estes autores, as mulheres que seguiram esta estratégias demonstraram conseguir manter o peso corporal, reduzir o *craving* e aumentar a confiança na abstinência tabágica. No entanto, por ser um grupo de pequena dimensão, são recomendados estudos mais alargados, pelo que, actualmente, o exercício físico não é contemplado nas *guidelines*.

A farmacoterapia também pode vir a desempenhar um papel importante na cessação tabágica. Formulações com nicotina (gomas, pastilhas, STD) ou antidepressivos, como a bupropiona em doses específicas, podem ter interesse clínico durante gravidez e aleitamento, apenas quando o tratamento não farmacológico falhou. Só quando os potenciais benefícios de cessação tabágica efectiva ultrapassam o risco desconhecido da utilização concomitante dos substitutos da nicotina e tabaco, é que estes produtos farmacológicos podem ser considerados (ACOG (2005)). Fiore et al (2008), nas *guidelines* norte-americanas, entram em linha de conta apenas com a terapêutica de substituição nicotínica, deixando para investigação futura a eficácia e segurança de outras terapêuticas como a bupropiona e vareniclina. Recorde-se que

Calonge et al (2009) consideraram não haver dados suficientes para avaliar a segurança ou eficácia da farmacoterapia durante a gravidez.

### Terapêutica de substituição com nicotina

A nicotina é um fármaco da classe D (evidência de risco fetal em animais, mas a necessidade pode justificar o risco) e deve ser utilizado de forma a reduzir os níveis plasmáticos. A sua utilização evita a exposição a outros componentes tóxicos do fumo do cigarro (Pais M (2007), Mitchell (2006)).

O ACOG (2005) considera que a terapêutica de substituição com nicotina pode ter interesse se a abordagem inicial for ineficaz e se os benefícios forem superiores aos efeitos secundários da nicotina, devendo ser iniciada de forma intermitente, dando preferência inicialmente às gomas. Se for usado o STD, este deve ser removido à noite para reduzir a exposição fetal à nicotina. Neste caso, ainda não são conhecidas com precisão a eficácia e segurança desta terapêutica na gravidez e lactação.

Fiore et al (2008) fizeram a revisão dos vários trabalhos publicados sobre substitutos da nicotina em STD. Dois dos estudos que verificaram qual a eficácia dos STD em grávidas que se mantinham a fumar após o primeiro trimestre, concluíram não existir diferenças significativas nas taxas de abstinência, número de cigarros fumados, peso ao nascimento e número de partos pré-termo entre os diversos grupos testados. Um terceiro estudo comparou a eficácia da terapêutica cognitivo-comportamental (TCC) associada a nicotina STD com TCC isoladamente; verificou-se que a estratégia usada no primeiro grupo conseguia taxas de abstinência mais significativas após 7 semanas (29% vs 10%) e às 38 semanas de gravidez (22% vs 7%); no entanto, este estudo foi interrompido porque no grupo que usou nicotina verificaram-se maiores taxas de eventos adversos graves (30% vs 17%), tendo sido o parto

pré-termo o mais frequente. Em face destes resultados, o painel que redigiu estas *guidelines* não fez recomendações no sentido de incluir medicação durante a gravidez.

Estes efeitos adversos da nicotina podem explicar-se pelo facto de a nicotina inibir a produção de prostaciclina (um inibidor da agregação plaquetar e potente vasodilatador das artérias umbilicais), com efeitos deletérios na circulação fetoplacentar. É plausível que os efeitos farmacodinâmicos do bólus de nicotina administrado quando se fuma tenham um efeito mais nefasto sobre a circulação fetoplacentar do que a nicotina administrada de uma forma mais sustentada, através de um método de absorção sem reforço, como as gomas. Também neste caso, os efeitos dos substitutos da nicotina sobre o ritmo cardíaco fetal parecem menos pronunciados do que a administração de nicotina através do tabagismo activo (Mitchell (2006)). Também como já se disse atrás, a nicotina é neurotóxica, podendo perturbar o desenvolvimento do sistema nervoso central, sendo esse ser um dos possíveis factores associados à síndrome de morte súbita do lactente.

Assim, a exposição à nicotina é prejudicial durante a gravidez e, embora os substitutos de nicotina sejam menos nefastos que o cigarro, não foram estabelecidas doses seguras de nicotina na gravidez (Mitchell (2006)), pelo que continua a ser preferível a utilização de estratégias não farmacológicas para se conseguir a cessação, recorrendo a estes substitutos apenas no caso de fracasso das terapêuticas não farmacológicas (Ruiz (2006)).

Durante a amamentação, usando a mãe substitutos da nicotina, os níveis de nicotina no recém-nascido são cerca de 50 vezes inferiores aos maternos, considerando uma exposição normalizada. Parece pouco provável que estes níveis de exposição sejam danosos para o recém-nascido. Em contraste, existe evidência suficiente que suporta que a exposição ambiental ao tabaco fumado é lesiva para a criança. Sendo assim, a administração de nicotina por outras vias que não o cigarro parece conferir menos malefícios à criança (Mitchell (2006)). Segundo Dempsey e Benowitz (2001), o método de administração de substitutos da

nicotina pode divergir nos efeitos produzidos. Sendo assim, métodos contínuos como os transdérmicos causam concentrações plasmáticas mais constantes, e conseqüentemente no leite, não tendo assim a mãe qualquer controlo sobre a concentração de nicotina no leite. Mães que usem formulações de administração intermitente como as gomas podem assim minimizar a quantidade de nicotina no leite, simplesmente espaçando a administração de nicotina e a amamentação. Este artigo vem assim dar suporte às recomendações da ACOG já referidas.

### Bupropiona

Mitchell et al (2006) afirmaram que a bupropiona de libertação lenta é um fármaco não nicotínico que consegue duplicar as taxas de cessação quando comparada com o placebo, na população geral. Apesar de ter sido inicialmente desenvolvida como antidepressivo, actuando através do bloqueio da recaptação de dopamina e noradrenalina, a bupropiona tem sido usada, juntamente com os substitutos da nicotina, na cessação tabágica. Apresenta vantagens em relação à nicotina isoladamente e consegue taxas de abstinência elevadas. Apesar disso, não está recomendada para utilização nas grávidas ou mulheres a amamentar por não serem conhecidos os seus efeitos adversos sobre o novo ser, por passar a placenta e ser excretado no leite. Também para as outras populações que pretendem cessação não é um fármaco de utilização universal dados os seus efeitos adversos e contra-indicações, como história de convulsões, distúrbios bipolares ou distúrbios do comportamento alimentar.

Não entrando em linha de conta com os eventuais efeitos adversos sobre o embrião, o feto e o lactente que, actualmente não são conhecidos, Chan et al (2005) publicaram um estudo que envolveu 22 mulheres fumadoras e a quem foi administrada bupropiona vs 22 mulheres fumadoras controlo. Neste estudo, a bupropiona pareceu ser eficaz na cessação tabágica durante a gravidez, conseguindo taxas de sucesso de 45% no grupo teste contra 14% no grupo controlo. Noutro estudo (Haas et al 2004), que avaliou as concentrações excretadas

no leite materno, concluiu-se que a dose média contida no leite conferia ao recém-nascido concentrações de bupropiona, por peso corporal, na ordem dos 2% da concentração atingida pela mãe. Desta forma, segundo estes autores, a dose de bupropiona que chega ao lactente, quando a mãe está utilizar doses terapêuticas, é baixa, não sendo relevante para a maioria das crianças. Sugerem, assim, que a eficácia da bupropiona na prevenção das recidivas no pós-parto deve ser avaliada em estudos futuros sem excluir as mulheres que planeiem amamentar e confirmando sempre se a exposição do recém-nascido é tão baixa como se pensa.

### **Guias para profissionais de saúde em Portugal**

Existem vários guias em Portugal que orientam os médicos para uma consulta de cessação tabágica em Portugal. Destes irei salientar dois:

- Nunes et al (2007) – Cessação Tabágica Programa-tipo de actuação. Lisboa: Gradiva.
- Arborelius et al (?) – Abordar o tabagismo na Gravidez – guia para profissionais de saúde baseado na entrevista motivacional (disponível on-line em: <https://share.acrobat.com/adc/adc.do?docid=4e3b176e-dda5-11dc-a7df-2743035249fa> Acedido pela última vez a 8 de Setembro de 2009)

O primeiro está desenhado para a criação de uma consulta de cessação tabágica e preparação dos profissionais de saúde para a mesma consulta. Apenas dedica 5 parágrafos à problemática do tabagismo na gravidez e neles é salientada a necessidade da intervenção psicossocial sobre as outras intervenções, intervenções breve e farmacológica, contraindicando esta última, salvo em casos especiais, sob vigilância médica e usando exclusivamente terapêutica de substituição nicotínica. Quanto aos treinos de aptidões, é referido que estes são mais eficazes nas grávidas com elevado nível de literacia e bom apoio social e familiar, o que aliás vai de encontro aos dados epidemiológicos encontrados.

O segundo guia está dividido em 3 partes e, como diz, está centrado na problemática do tabagismo na gravidez. Na primeira parte são discutidos aspectos gerais sobre o tabagismo neste grupo de risco, focalizando a atenção sobre aspectos gerais, objectivos do tratamento e aspectos cognitivos e afectivos vividos pela grávida que fuma. A segunda parte focaliza a atenção na grávida utilizando a “abordagem centrada no paciente” – aqui o paciente é o agente da mudança, sendo o profissional de saúde apenas o catalisador. São evitadas todas as intervenções intempestivas e paternalistas do profissional de saúde e que podem conduzir ao fracasso da terapêutica. Aqui são descritos 5 princípios e 3 técnicas:

- Princípio 1. Expressar empatia
- Princípio 2. Identificar discrepâncias
- Princípio 3. Gerir a resistência à mudança
- Princípio 4. Evitar confrontos directos
- Princípio 5. Promover a confiança e a capacidade da pessoa
- Técnica 1. Colocar perguntas abertas
- Técnica 2. Reflectir
- Técnica 3. Sintetizar

No final desta segunda parte são focalizados os aspectos ligados à cessação de qualquer substância aditiva nas suas diversas fases: pré-contemplação, contemplação, preparação, acção, manutenção e eventual recaída. Para cada uma destas fases são focados os possíveis aspectos que a grávida pode vivenciar neste ciclo de mudança.

Na terceira parte deste guia são dados exemplos. Há lugar para exemplos bem e mal sucedidos que podem orientar o médico numa abordagem mais adequada perante a grávida.

## Conclusões

As grávidas fumadoras activas/passivas têm risco acrescido de perdas embrionárias/fetais, parto pré-termo, recém-nascidos de baixo peso, rotura prematura de membranas pré-termo, placenta prévia, *abruptio placentae* e nados-mortos. Com a suspensão do tabaco, este risco diminui. A abstinência do tabaco terá benefícios em qualquer altura da gravidez, mas de forma especial antes ou durante o primeiro trimestre.

Não há nenhum grupo populacional imune ao tabagismo, embora alguns grupos populacionais, como as mulheres mais jovens, menos instruídas, que vivem sozinhas ou estejam desempregadas estejam mais predispostos.

A gravidez parece estar, felizmente, associada a mudanças de comportamento relativamente ao tabagismo, pois a gravidez parece fazer reduzir o consumo, conforme se constata em estudos internacionais e nacionais. Apesar de tudo, ainda existe uma percentagem significativa de mulheres que mantêm o hábito, embora muitas delas consigam reduzir a quantidade fumada. Seria interessante observar de que forma o tabagismo se alterou em Portugal após a entrada em vigor, em 2008, da lei sobre o tabagismo

Devem implementar-se intervenções educacionais e comportamentais de curta duração (os “5 As”), estando a farmacoterapia reservada para as grávidas fumadoras que não respondem aos programas de reabilitação não medicamentosa. Cabe, pois, aos médicos a educação da população, em especial da população de grávidas (pois este é um momento especial de intervenção), sobre os efeitos deletérios do tabagismo, para que todas e quaisquer tentativas de intervenção e redução do consumo possam ser mais eficazes. O ideal é interromper o hábito antes da concepção, daí a importância do médico assistente no seguimento e na implementação de intervenções breves sobre o tabagismo, melhorando, também desta forma, o fraco conhecimento sobre o tabagismo que existe na população.

Após o parto deve estimular-se a continuação da cessação tabágica para que a recidiva não ocorra.

## **Bibliografia**

- ACOG (2005) Smoking cessation during pregnancy, ACOG Committee Opinion No. 316. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 106:883-8.
- Ahlborg G, Bodin L (1991) Tobacco Smoke Exposure and Pregnancy Outcome among Working Women. A Prospective Study at Prenatal Care Centers in Örebro County, Sweden. *Am J Epidemiol* 133:338–47.
- Ananth C, Cnattingius S (2007) Influence of Maternal Smoking on Placental Abruption in Successive Pregnancies: A Population-based Prospective Cohort Study in Sweden. *Am J Epidemiol* 166:289–295.
- Ananth CV, Savitz DA, Luther ER (1996) Maternal Cigarette Smoking as a Risk Factor for Placental Abruption, Placenta Previa, and Uterine Bleeding in Pregnancy. *Am J Epidemiol* 144: 881-889.
- Andersen MR, Simonsen U, Uldbjerg N, Aalkjær C, Stender S (2009) Smoking Cessation Early in Pregnancy and Birth Weight, Length, Head Circumference, and Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity in Umbilical and Chorionic Vessels: An Observational Study of Healthy Singleton Pregnancies. *Circulation* 119; 857-864.
- Arborelius E, Eklund AB (?) – Abordar o tabagismo na Gravidez – guia para profissionais de saúde Baseado na entrevista motivacional (disponível on-line em: <https://share.acrobat.com/adc/adc.do?docid=4e3b176e-dda5-11dc-a7df-2743035249fa> Acedido a 8 de Setembro de 2009)

- Bahmanyar S, Montgomery SM, Weiss RJ, Ekblom A (2008) Maternal Smoking During Pregnancy, Other Prenatal and Perinatal Factors, and the Risk of Legg-Calvé-Perthes Disease. *Pediatrics* 122: e459-e464.
- Baler RD, Volkow ND, Fowler JS, Benveniste H (2008) Is fetal brain monoamine oxidase inhibition the missing link between maternal smoking and conduct disorders? *J Psychiatry Neurosci* 33(3):187-95.
- Borowitz JL, Isom GE (2008) Nicotine and Type 2 Diabetes. *Toxicol Sci* 103(2): 225–227
- Button TMM, Maughan B, McGuffin P (2007) The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Hum Dev.* 83(11): 727–732.
- Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG et al (2009) Counseling and Interventions to Prevent Tobacco Use and Tobacco-Caused Disease in Adults and Pregnant Women: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 150:551-555
- Cano Garcinuño A, Pérez García I, García Puertas J, Casas Rodríguez P (2003) Tabaco, lactancia y sibilantes en los primeros tres años. *An Pediatr (Barc)* 59(6):541-7
- Cardoso MC (2005) Síndromes hemorrágicos da gravidez avançada e do pós-parto. In.: *Medicina Materno-Fetal*, 3ª edição (Graça LM), p374. Lisboa: ed. Lidel.
- Chan B, Einarson A, Koren G (2005) Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy. *J Addict Dis* 24(2):19-23.
- Cnattingius S, Lindmark G, Meirik O (1992) Who continues to smoke while pregnant? *J Epidemiol Community Health* 46: 218-221
- Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizán JM, Kafury-Goeta AC (1999) Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 181(4):1026-35.

- Cornelius MD, Goldschmidt L, DeGenna N, Day NL (2007) Smoking during teenage pregnancies: Effects on behavioral problems in offspring. *Nicotine Tob Res* 9(7):739–750.
- Correia S, Nascimento C, Gouveia R, Martins S, Sandes AR, Figueira J, Valente S, Rocha E, Silva LD (2007) Gravidez E Tabagismo Uma Oportunidade Para Mudar Comportamentos. *Acta Med Port* 20: 201-207.
- Corwin MJ (2009) Sudden infant death syndrome. Uptodate. Disponível on-line em <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pedipulm/4437>. Acedido a 16 de Agosto de 2009.
- Dempsey DA, Benowitz NL (2001) Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf.* 24(4):277-322.
- Divon MY, Ferber A (2009) Overview of causes of and risk factors for fetal growth restriction. Uptodate. Disponível on-line em <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pregcomp/7214>. Acedido a 16 de Agosto de 2009.
- Draper ES, Rankin J, Tonks AM, Abrams KR, Field DJ, Clarke M, Kurinczuk JJ (2008) Recreational Drug Use: A Major Risk Factor for Gastroschisis? *Am J Epidemiol* 167:485–491.
- Duff P (2009) Preterm premature rupture of membranes. Uptodate. Disponível on-line em <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=pregcomp/15867>. Acedido a 16 de Agosto de 2009.
- Ever-Hadani P, Seidman DS, Manor O, Harlap S (1994) Breast feeding in Israel: maternal factors associated with choice and duration. *J Epidemiol Community Health* 48:281-285.
- Fang WL, Goldstein AO, Butzen AY et al (2004) Smoking Cessation in Pregnancy: A Review of Postpartum Relapse Prevention Strategies. *J Am Board Fam Pract* 17(4):264-75.

- Fiore MC, Jaén CR, Baker TB et al (2008) Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. U.S. Department of Health and Human Services. Disponível on-line em [http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating\\_tobacco\\_use08.pdf](http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf). Acedido a 7 de Setembro de 2009.
- Fowler PA, Cassie S, Rhind SM, Brewer MJ, Collinson JM, Lea RG, Baker PJ, Bhattacharya S, O'Shaughnessy PJ (2008) Maternal smoking during pregnancy specifically reduces human fetal desert hedgehog gene expression during testis development. *J Clin Endocrinol Metab* 93(2):619-26.
- García-Algar O (2008) Nicotine Withdrawal Symptoms in Newborns. *Arch Bronconeumol* 44(10):509-11.
- Geerts CC, Grobbee DE, van der Ent CK, de Jong BM, van der Zalm MM, van Putte-Katier N, Kimpen JL, Uiterwaal CS (2007) Tobacco smoke exposure of pregnant mothers and blood pressure in their newborns: results from the wheezing illnesses study Leidsche Rijn birth cohort. *Hypertension* 50(3):572-8.
- Graça LM (2005) Agentes extrínsecos com potencial teratogénico. Prescrição de medicamentos na gravidez. In: *Medicina Materno-Fetal*, 3ª edição (Graça LM), p114. Lisboa: ed. Lidel.
- Haas JS, Kaplan CP, Barenboim D, Jacob P 3rd, Benowitz NL (2004) Bupropion in breast milk: an exposure assessment for potential treatment to prevent post-partum tobacco use. *Tobacco Control* 13:52–56.
- Haberg SE, Stigum H, Nystad W, Nafstad P (2007) Effects of Pre- and Postnatal Exposure to Parental Smoking on Early Childhood Respiratory Health. *Am J Epidemiol* 166:679–686.

- Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P (2004) Smoking in pregnancy revisited: Findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 192:1856-63.
- Hellström-Lindahl E, Nordberg A (2002) Smoking during Pregnancy: A Way to Transfer the Addiction to the Next Generation? *Respiration* 69:289–293.
- Huijbregts SCJ, Warren AJ, de Sonnevile LMJ, Swaab-Barneveld H (2008) Hot and Cool Forms of Inhibitory Control and Externalizing Behavior in Children of Mothers who Smoked during Pregnancy: An Exploratory Study. *J Abnorm Child Psychol* 36:323–333.
- Indredavik MS, Brubakk AM, Romundstad P, Vik T (2007) Prenatal smoking exposure and psychiatric symptoms in adolescence. *Acta Paediatr* 96(3):377-82.
- Jaakkola JJK, Gissler M (2004) Maternal Smoking in Pregnancy, Fetal Development, and Childhood Asthma. *Am J Public Health* 94(1):136-40.
- Jacobsen LK, Picciotto MR, Heath CJ, Frost SJ, Tsou KA, Dwan RA, Jackowski MP, Constable RT, Mencl WE (2007) Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of white matter microstructure. *J Neurosci.* 27(49):13491-8
- Jensen TK, Jørgensen N, Punab M, Haugen TB, Suominen J, Zilaitiene B, Horte A, Andersen AG, Carlsen E, Magnus Ø, Matulevicius V, Nerøen I, Vierula M, Keiding N, Toppari J, Skakkebaek NE (2004) Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 159:49–58.
- Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger GF, Roberts JM, Ness RB (2008) Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens* 21(8):943-7.

- Julvez J, Ribas-Fitó N, Torrent M, Forns M, Garcia-Esteban R, Sunyer J (2007) Maternal smoking habits and cognitive development of children at age 4 years in a population-based birth cohort. *Int J Epidemiol* 36(4):825-32.
- Kaminsky LM, Ananth CV, Prasad V, Nath C, Vintzileos AM; New Jersey Placental Abruptio Study Investigators (2007) The influence of maternal cigarette smoking on placental pathology in pregnancies complicated by abruptio. *Am J Obstet Gynecol* 197(3):275.e1-5.
- Key AP, Ferguson M, Molfese DL, Peach K, Lehman C, Molfese VJ (2007) Smoking during pregnancy affects speech-processing ability in newborn infants. *Environ Health Perspect* 115(4):623-9.
- Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, Thapar A (2007) Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry* 7:26.
- Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM, Fuglsang E (2004) Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 89(1):181-7.
- Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester BM (2003) Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 111:1318-23.
- Li YF, Gauderman WJ, Conti DV, Lin PC, Avol E, Gilliland FD (2008) Glutathione S-transferase P1, maternal smoking, and asthma in children: a haplotype-based analysis. *Environ Health Perspect* 116(3):409-15.
- Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L (2009) Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 3:CD001055.

- Machado MH (2005) Assistência pré-natal. In: Medicina Materno-Fetal, 3ª edição (Graça LM), p127. Lisboa: ed. Lidel.
- Malik S, Cleves MA, Honein MA, Romitti PA, Botto LD, Yang S, Hobbs CA; National Birth Defects Prevention Study (2008) Maternal Smoking and Congenital Heart Defects. *Pediatrics* 121:e810-6.
- Mandy GT (2009) Small for gestational age infant. Uptodate. Disponível on-line em <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=neonatal/8444>. Acedido a 16 de Agosto de 2009.
- Martin, JA, et al. (2008) Annual Summary of Vital Statistics: 2006. *Pediatrics* 121:788.
- McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, Moss-Morris R, North RA; SCOPE consortium (2009) Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 338:b1081.
- Mehendale R, Hibbard J, Fazleabas A, Leach R (2007) Placental angiogenesis markers sFlt-1 and PlGF: response to cigarette smoke. *Am J Obstet Gynecol.* 197(4):363.e1-5.
- Mendez MA, Torrent M, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Sunyer J (2008) Maternal smoking very early in pregnancy is related to child overweight at age 5-7 y. *Am J Clin Nutr* 87(6):1906-13
- Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK (2007) Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. *Pediatrics.* 120(3):497-502.
- Mitchell E, Devlin A, Mannes T (2006) Tobacco use in pregnancy: health risks and intervention for smoking cessation. In: Background Papers to the National clinical guidelines for the management of drug use during pregnancy, birth and the early development years of the newborn. Commissioned by the Ministerial Council on Drug Strategy under the Cost Shared Funding Model. NSW (Australia) Department Of Health.

- pp. 92-101. Disponível on-line em:  
[http://www.health.nsw.gov.au/pubs/2006/pdf/bgpapers\\_drugs\\_pregnancy.pdf](http://www.health.nsw.gov.au/pubs/2006/pdf/bgpapers_drugs_pregnancy.pdf). Acedido em 8 de Setembro de 2009.
- Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Cohen RD, Christianson RE (2008) Maternal Smoking, Alcohol Consumption, and Caffeine Consumption during Pregnancy in Relation to a Son's Risk of Persistent Cryptorchidism: A Prospective Study in the Child Health and Development Studies Cohort, 1959–1967. *Am J Epidemiol* 167:257–261.
  - Montgomery SM, Ekblom A (2002) Smoking during pregnancy and diabetes mellitus in a British longitudinal birth cohort. *BMJ* 324:26–7.
  - Moore, L, Campbell, R, Whelan, A, et al. (2002) Self help smoking cessation in pregnancy: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 325:1383.
  - Morales-Suárez-Varela MM, Bille C, Christensen K, Olsen J (2006) Smoking Habits, Nicotine Use, and Congenital Malformations. *Obstet Gynecol* 107:51-7.
  - Ng SP, Silverstone AE, Lai ZW, Zelikoff JT (2006) Effects of Prenatal Exposure to Cigarette Smoke on Offspring Tumor Susceptibility and Associated Immune Mechanisms. *Toxicol Sci.* 89(1):135-44.
  - Oken E, Levitan EB, Gillman MW (2008) Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 32(2):201-10.
  - Pais MSJ (2007) Grávida Fumadora E Grávida Fumadora Passiva. Repercussões No Feto E No Recém-Nascido. Congresso EMASH Tabagismo e ciclo de vida – do feto ao idoso, Coimbra 2007. Disponível on-line em [http://www.emash-portugal.net/images/congresso/gravida\\_fumadora\\_activa\\_passiva.pdf](http://www.emash-portugal.net/images/congresso/gravida_fumadora_activa_passiva.pdf). Acedido a 27 de Julho de 2009.

- Pipkin FB; Genetics of Preeclampsia Consortium (2008) Smoking in moderate/severe preeclampsia worsens pregnancy outcome, but smoking cessation limits the damage. *Hypertension* 51(4):1042-6.
- Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU, Santos SRRA (2008) Smoking cessation guidelines – 2008 / Diretrizes para cessação do tabagismo – 2008. *J Bras Pneumol* 34(10):845-880.
- Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, Cabral HJ, Warfield SK, Mulkern RV, Robson CD, Rose-Jacobs R, Frank DA (2008) Volumetric MRI Study of Brain in Children With Intrauterine Exposure to Cocaine, Alcohol, Tobacco, and Marijuana. *Pediatrics* 121;741-750.
- Rodriguez-Thompson D (2009) Smoking and pregnancy. Uptodate. Disponível on-line em <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=maternal/7070>. Acedido a 16 de Agosto de 2009.
- Ruiz CAJ (2006) Nicotine Replacement Therapy During Pregnancy. *Arch Bronconeumol* 42(8):404-9.
- Sadeghnejad A, Karmaus W, Arshad SH, Kurukulaaratchy R, Huebner M, Ewart S (2008) IL13 gene polymorphisms modify the effect of exposure to tobacco smoke on persistent wheeze and asthma in childhood, a longitudinal study. *Respir Res.* 10;9:2.
- Sawnani H, Jackson T, Murphy T, Beckerman R, Simakajornboon N (2004) The effect of maternal smoking on respiratory and arousal patterns in preterm infants during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 169(6):733-8.
- Stéphan-Blanchard E, Telliez F, Léké A, Djeddi D, Bach V, Libert JP, Chardon K (2008) The influence of in utero exposure to smoking on sleep patterns in preterm neonate. *Sleep* 31(12):1683-9.

- Strohsnitter WC, Hatch EE, Hyer M, Troisi R, Kaufman RH, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Anderson D, Hoover RN, Noller KL (2008) The association between in utero cigarette smoke exposure and age at menopause. *Am J Epidemiol.* 167(6):727-33.
- Suzuki K, Ando D, Sato M, Tanaka T, Kondo N, Yamagata Z (2009) The association between maternal smoking during pregnancy and childhood obesity persists to the age of 9-10 years. *J Epidemiol.* 19(3):136-42.
- Toro R, Leonard G, Lerner JV, Lerner RM, Perron M, Pike GB, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T (2008) Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and the adolescent cerebral cortex. *Neuropsychopharmacology* 33(5):1019-27.
- Ussher M, Aveyard P, Coleman T, Straus L, West R, Marcus B, Lewis B, Manyonda I (2008) Physical activity as an aid to smoking cessation during pregnancy: two feasibility studies. *BMC Public Health* 8:328.
- Williams MA, Mittendorf R, Monson RR (1991) Chronic hypertension, cigarette smoking, and abruptio placentae. *Epidemiology* 2:450-3.
- Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R (2002) Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 17(12):3220-3.
- Zeyrek D, Ozturk E, Ozturk A, Cakmak A (2008) Decreased thymus size in full-term newborn infants of smoking mothers. *Med Sci Monit* 14(8):CR423-6.