



## Effetti acuti del fumo materno sulla emodinamica fetale

U. ATES<sup>a</sup>, B. ATA<sup>a</sup>, F. ARMAGAN<sup>a</sup>, R. HAS<sup>b</sup>, B. SIDAL<sup>a</sup>

### ACUTE EFFECTS OF MATERNAL SMOKING ON FETAL HEMODYNAMICS

U. Ates<sup>a</sup>, B. Ata<sup>a</sup>, F. Armagan<sup>a</sup>, R. Has<sup>b</sup>, B. Sidal<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Vakif Gureba Hospital, Adnan Menderes Bulvari, Fatih, Istanbul, Turchia

<sup>b</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul School of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turchia

Int. J. of Gynecol. & Obstet., 87: 14-18, 2004

0020-7292/front matter:

© 2004 International Federation of Gynecology and Obstetrics

## 1. Introduzione

Sebbene fumare in gravidanza sia andato costantemente diminuendo, dal 19,5% del 1989 all'11,4% del 2002 [1], una significativa proporzione di gestanti continua a fumare. Come già riportato, il fumo è associato a un aumento della morbosità e della mortalità perinatali, dovuto in parte a natimortalità, a ritardo di crescita fetale, a prematurità e a morte neonatale [2-4]. È stato anche suggerito che i figli partoriti da madri fumatrici abituali sarebbero a rischio di compromissione del futuro sviluppo mentale e fisico [5]. Si è visto che anche i tumori infantili sono in rapporto con la esposizione prenatale al fumo della madre [6, 7]. Tuttavia, gli studi pubblicati sugli effetti acuti del fumo sul feto sono scarsi e hanno fornito risultati contraddittori.

In precedenza, per dimostrare gli effetti acuti e cronici del fumo in gravidanza sono stati eseguiti studi Doppler-flussimetrici dei vasi materni e fetali [8-16], registrazioni della frequenza cardiaca fetale (FCF), valutazioni dei parametri emodinamici materni e fetali e delle modificazioni ormonali [10, 13, 14, 19]. Tuttavia, la maggior parte di tali studi ha valutato sin-

goli parametri, quali i soli test non da sforzo, e sono stati condotti su piccoli campioni. Pertanto, gli effetti acuti del fumo di sigarette sulla emodinamica materna e fetale devono essere ancora valutati. Esistono infatti delle difficoltà nel disegnare uno studio corretto per dimostrare tali effetti nel corso della gravidanza. Innanzitutto, non è eticamente accettabile chiedere a una gestante che non fuma di fumare a scopo di ricerca. Il gruppo in studio va quindi scelto tra le gravide che fumano, ma le fumatrici croniche e i loro feti possono essere refrattari agli effetti acuti del fumo di sigarette. Per superare questa situazione abbiamo preso in esame, in un vasto gruppo di gestanti fumatrici, gli effetti acuti del fumo dopo un periodo di astinenza, valutando quelli immediati del fumo materno sulla emodinamica della madre e del feto nell'ultimo trimestre di gravidanze normali.

## 2. Materiali e metodi

Lo studio ha riguardato 67 gravide sane tra la 32<sup>a</sup> e la 40<sup>a</sup> settimana di gestazione. Le donne sono state esaminate presso la clinica ostetrico-ginecologica del nostro ospedale tra il marzo 2001 e il marzo 2002. La loro età media era di  $28,2 \pm 4,95$  (range 19-40) anni. Il numero medio di sigarette fumate al giorno era di  $9,6 \pm 5,05$ . Tutte le pazienti venivano messe al corrente

dei rischi del fumo in gravidanza, e prima dell'inclusione nello studio da ciascuna di esse veniva ottenuto il consenso informato. Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato etico dell'ospedale.

Alle donne veniva chiesto di non fumare dalla sera precedente e di astenersi dal fumo per almeno 12 ore prima dell'esame. Le misurazioni sono state eseguite tra le ore 10 del mattino e mezzanotte, dopo un pasto. Un esame ecografico completo veniva eseguito per la valutazione della biometria fetale e della placenta. Al soggetto veniva poi consentito di riposare in posizione sdraiata semilaterale per 10 minuti. La pressione arteriosa materna veniva misurata usando uno sfigmomanometro a mercurio. Quali pressione sistolica e pressione diastolica venivano assunte, rispettivamente, quelle coincidenti con la comparsa del I tono di Korotkoff e la scomparsa del V tono, rispettivamente. La frequenza cardiaca materna veniva misurata mediante la palpazione dell'arteria radiale al polso. Il cardiocardiogramma per la determinazione della FCF era eseguito in ogni paziente per mezzo della tecnica convenzionale, utilizzando un cardiocardiografo Hewlett-Packard Serie 50-A (Hewlett-Packard, Germania). Per monitorare la FCF, i movimenti fetali e le contrazioni uterine venivano usati trasduttori esterni. Inoltre, ad ogni paziente veniva chiesto di segnare sul tracciato tutti i movimenti fetali che si verificavano nel corso dello studio. Il monitoraggio veniva continuato per 20 minuti, e alla fine di questo periodo ogni paziente fumava una sigaretta con filtro della marca abituale. Nessuna delle donne fumava sigarette "a basso contenuto in nicotina" o "a basso contenuto in catrame". Il contenuto medio in nicotina delle sigarette, quale dichiarato dal produttore, era di 1,05 mg (range, 0,6-1,2 mg). In tutti i casi, il fumo delle sigarette veniva completato in 5 minuti, ed entro altri 5 minuti venivano ripetute le misurazioni dei segni vitali materni e della FCF.

Venivano calcolate FCF di base, variabilità da battito a battito della FCF, numero di movimenti fetali in 20 minuti e numero di accelerazioni della FCF in questo stesso periodo. Veniva definita FCF basale il suo livello medio, quando esso era stabile, escluse accelerazioni e decelerazioni. Essa veniva determinata in un periodo di 5-10 minuti ed espressa in battiti per minuto (bpm). Accelerazione era definito un aumento transitorio della frequenza cardiaca  $\geq 15$  bpm, della durata di  $\geq 15$  secondi. Variabilità era definita il grado di oscillazione della FCF di base nell'unità di tempo, escluse accelerazioni e decelerazioni. Era considerata decelerazione un episodio transitorio di rallentamento della FCF  $\geq 15$  bpm al di sotto del livello di base, della durata  $\geq 15$  secondi. Non stress test (NST) reattivo era definita la presenza di almeno 2 accelerazioni in un periodo di 20 minuti.

I soggetti venivano invitati per un esame eco-color-Doppler 3-7 giorni dopo il NST. Alle donne veniva chiesto di non fumare dalla sera precedente. Gli esami venivano eseguiti dopo un pasto. Le velocità del sangue delle arterie ombelicale e cerebrale media (ACM) erano valutate per mezzo di un apparecchio Toshiba SSH-140A, sotto la guida di un ecografo in tempo reale.

Le due arterie venivano identificate per mezzo di un ecografo in tempo reale, e la sonda Doppler posizionata in maniera da registrare le caratteristiche forme dell'onda. La velocità era ottenuta per almeno 5 cicli, e venivano valutati l'indice di pulsatilità (PI, Pulsatility Index), l'indice resistivo (RI, Resistance Index) e il rapporto tra flusso sistolico e diastolico (S/D). Gli esami venivano ripetuti dopo che la donna aveva fumato una sigaretta con filtro della marca abituale. Entrambe le registrazioni erano effettuate sullo stesso punto del vaso.

Per ogni parametro sono stati confrontati i risultati ottenuti prima e dopo aver fumato. Tali risultati sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard (DS). Ogni variabile è stata testata separatamente con il test di Kolmogorov-Smirnov per verificare l'omogeneità della varianza tra gruppi. Tutte le variabili valutate mostravano una distribuzione normale. L'analisi statistica è stata quindi eseguita per mezzo del test t per dati appaiati (a due code). Per i calcoli è stato utilizzato lo Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 10.0. Veniva considerato significativo un valore di  $P < 0,05$ .

### 3. Risultati

Il fumo ha determinato modificazioni nei parametri della circolazione materna. Dopo il fumo, la frequenza cardiaca materna risultava significativamente aumentata. Sono stati osservati anche aumenti minimi delle pressioni arteriose sistolica e diastolica, che l'analisi statistica ha però dimostrato non essere significativi (Tab. 1).

La FCF di base è rimasta imm modificata dopo il fumo, e anche la variabilità della FCF non è cambiata (Tab. 2). Tuttavia, il numero dei movimenti fetali e quello delle accelerazioni nel periodo di 20 minuti hanno subito una significativa diminuzione. Il numero delle partecipanti che avevano un NST reattivo è stato di 60 su 67 prima del fumo (89,5%), e si è ridotto a 47 dopo (70,1%,  $P = 0,009$ ). Le registrazioni della FCF prima e dopo aver fumato una sigaretta sono presentate nella Tabella 2.

I risultati degli esami eco-color-Doppler prima e dopo il fumo sono mostrati nelle Tabelle 3 e 4. Non si sono rilevate modificazioni significative, prima e

Effetti acuti del fumo materno sulla emodinamica fetale

TABELLA 1 - EFFETTI DEL FUMO SULLA PRESSIONE ARTERIOSA E LA FREQUENZA CARDIACA MATERNE.

	Prima di fumare	Dopo aver fumato	P
Pressione arteriosa sistolica (mm Hg)	107,61 ± 12,68	111,00 ± 12,43	0,200*
Pressione arteriosa diastolica (mm Hg)	68,65 ± 8,50	69,40 ± 9,40	0,591*
Frequenza cardiaca (bpm)	88,70 ± 10,95	93,82 ± 11,03	0,000

(\*) Non significativo.

TABELLA 2 - RISULTATI DELLA FCF PRIMA E DOPO AVER FUMATO UNA SIGARETTA.

	Prima di fumare	Dopo aver fumato	P
Frequenza cardiaca	142,08 ± 8,07	144,17 ± 9,67	0,091*
Numero di movimenti fetali in 20 min	11,83 ± 5,87	9,40 ± 5,51	0,008
Numero di accelerazioni in 20 min	4,02 ± 2,26	3,26 ± 2,79	0,035
Variabilità <sup>1</sup>	10,35 ± 2,42	9,59 ± 2,92	0,077*

(\*) Non significativo.  
(<sup>1</sup>) Numero di variabilità a lungo termine.

TABELLA 3 - VALUTAZIONE COLOR-DOPPLER DELL'ARTERIA OMBELICALE.

	Prima di fumare	Dopo aver fumato	P
Indice resistivo (RI, Resistivity Index)	0,61 ± 0,07	0,59 ± 0,08	0,11*
Indice di pulsatilità (PI, Pulsatility Index)	0,94 ± 0,20	0,93 ± 0,25	0,67*
Rapporto flusso sistolico/flusso diastolico (S/D ratio)	2,61 ± 0,76	2,55 ± 0,74	0,62*
Velocità massima (V max)	0,39 ± 0,13	0,40 ± 0,17	0,62*
Velocità minima (V min)	0,15 ± 0,06	0,16 ± 0,08	0,11*

(\*) Non significativo.

TABELLA 4 - VALUTAZIONE COLOR-DOPPLER DELL'ARTERIA CEREBRALE MEDIA.

	Prima di fumare	Dopo aver fumato	P
Indice resistivo (RI, Resistivity Index)	0,78 ± 0,10	0,77 ± 0,07	0,11*
Indice di pulsatilità (PI, Pulsatility Index)	1,65 ± 0,44	1,60 ± 0,46	0,67*
Rapporto flusso sistolico/flusso diastolico (S/D ratio)	5,15 ± 2,29	5,07 ± 2,14	0,62*
Velocità massima (V max)	0,41 ± 0,15	0,40 ± 0,12	0,62*
Velocità minima (V min)	0,09 ± 0,04	0,10 ± 0,10	0,11*

(\*) Non significativo.

dopo il fumo, per quanto riguarda velocità di flusso minima e massima, PI, RI e S/D delle arterie ombelicali e cerebrale media. Nel corso dello studio non sono state osservate complicanze serie materne o fetali.

#### 4. Discussione

Numerosi sono gli studi che hanno valutato gli effetti acuti del fumo di sigarette o dei cerotti alla nicotina sulla emodinamica materna e fetale [8–14, 16, 19–21]. I risultati di questi studi sono contraddittori in termini di effetti acuti del fumo sulle registrazioni della FCF. Poiché ci si attende che una singola

variabile influenzi allo stesso modo popolazioni simili, queste differenze devono avere origine nella natura dei protocolli e in valutazioni statistiche non ottimali, dovute alla non-adequazione delle dimensioni delle popolazioni esaminate. La maggior parte di questi studi riguardano meno di 20 donne, né viene riportato se le variabili valutate mostravano una distribuzione normale. La nostra ricerca ha incluso 67 gestanti fumatrici croniche, ed è questa la più grande popolazione in cui siano stati studiati gli effetti acuti del fumo. Inoltre, tutte le variabili valutate mostravano una distribuzione normale, quando testate separatamente con il metodo di Kolmogorov-Smirnov su un campione; pertanto, riteniamo più affidabile l'analisi

statistica fornita dal nostro studio.

Abbiamo registrato la FCF ed eseguito gli esami eco-Doppler dopo un periodo di astinenza dal fumo di 12 ore, e ripetuto i test entro 5 minuti dall'aver fumato la sigaretta. In questo modo abbiamo cercato di ridurre al minimo gli effetti di possibili meccanismi compensatori emodinamici che potrebbero essere sviluppati dalle forti fumatrici croniche e di cogliere una sintesi delle modificazioni acute significative dei parametri emodinamici sia materni che fetali. Sebbene non abbiamo misurato i livelli plasmatici di nicotina, la durata del periodo di astinenza è sufficiente per supporre che la maggior parte delle donne abbiano cominciato lo studio con livelli non determinabili, come riportato da Oncken et al. [20].

Il fumo di sigaretta contiene anche monossido di carbonio (CO), l'inalazione del quale determina un aumento delle concentrazioni sia materne che fetali di carbossiemoglobina (HbCO). L'aumento percentuale della HbCO materna va approssimativamente di pari passo con l'aumento delle concentrazioni di nicotina dopo il fumo [9, 10]; tuttavia, poiché Longo [22] ha dimostrato che nelle pecore gravide il passaggio di CO dalla madre al feto è minimo durante la prima ora, non c'è da aspettarsi che nel fumo di sigaretta le modificazioni immediate della frequenza cardiaca e del flusso ematico fetali siano in rapporto causale con il CO. Inoltre, Lindblad et al. [10] hanno dimostrato che frequenza cardiaca e pressione arteriosa materne, FCF, flusso ematico fetale nell'aorta e nell'arteria ombelicale non erano influenzati dal CO. Pertanto, non abbiamo misurato i livelli di HbCO materni.

Nel nostro studio, la FCF e la sua variabilità non hanno subito variazioni significative dopo il fumo. Poiché la variabilità indica l'integrità del sistema nervoso autonomo [23], non si attendevano modificazioni in un feto precedentemente sano. In studi precedenti, mentre alcuni autori [9–11, 19] hanno riportato aumenti della FCF dopo il fumo, altri [18, 20] non ne hanno riscontrato alcuno. Lindblad e Marsal [13] e Wright et al. [14] non hanno osservato variazioni della FCF con le gomme e i cerotti transdermici alla nicotina, rispettivamente.

Dopo il fumo, abbiamo osservato riduzioni significative del numero di movimenti fetali e di accelerazioni nel periodo di 20 minuti, e di conseguenza l'incidenza di NST reattivi si è ridotta in misura significativa. I nostri risultati confermano quelli di Thaler et al. [12],

che hanno riportato anch'essi una diminuzione del numero dei movimenti fetali, mentre sono in contrasto con quelli di Barrett et al. [18], che non la hanno invece osservata. Se nelle gravide fumatrici croniche dei meccanismi di compenso possono minimizzare gli effetti acuti del fumo a lievissime modificazioni dei tracciati della FCF, può la sola valutazione del parametro reattività essere fuorviante nella interpretazione della FCF? La perdita di movimenti fetali e di accelerazioni della FCF è comunemente considerata il primo segno di ipossia fetale [23], e può rappresentare una ipossia di breve durata del feto dopo che la madre ha fumato.

Dopo il fumo non si sono avute modificazioni Doppler significative delle velocità massima e minima del flusso nelle arterie ombelicali. Sulla velocimetria Doppler nelle arterie ombelicali, gli studi precedenti hanno fornito risultati contraddittori. Mentre Castro et al. [8] e Lindblad et al. [10] hanno descritto riduzioni di S/D, RI e PI dopo il fumo di due sigarette standard, Morrow et al. [11] hanno osservato invece un lieve aumento di S/D dopo il fumo di una sigaretta. Nello stesso studio, Lindblad et al. [10] non hanno riscontrato alcuna diminuzione significativa degli stessi parametri dopo il fumo di una sola sigaretta, e quest'ultimo reperto è in accordo sia con i nostri risultati che con quelli di Jouppila et al. [21]. Con un cerotto transdermico alla nicotina, Wright et al. [14] non hanno osservato alcuna variazione nella valutazione Doppler dell'arteria ombelicale. Noi non abbiamo osservato differenze nelle velocità del flusso nell'arteria cerebrale media; tuttavia, questo parametro non è stato valutato in alcuno dei precedenti studi, per cui non possiamo confrontare i nostri risultati.

Il carico di nicotina di una sola sigaretta può essere troppo piccolo per causare una riduzione evidenziabile del flusso ematico utero-placentare; tuttavia, abbiamo osservato che il fumare una sigaretta prima della registrazione della FCF ne alterava in maniera significativa la reattività. Questa osservazione era stata fatta precedentemente anche da Barrett et al. [18]. Pertanto, quando si ottiene un NST non-reattivo, si dovrebbe domandare alla madre se ha o meno fumato mentre era in attesa dell'esame. Se essa ha fumato poco prima, è meglio attendere un po', prima di qualsiasi ulteriore intervento, onde ridurre i temporanei effetti del fumo sulla FCF. Se il test rimane non-reattivo, andrebbero prese in considerazione altre patologie sottostanti di ossigenazione fetale.

## Bibliografia

- MARTIN J.A., HAMILTON B.E., SUTTON P.D., VENTURA S.J., MENACKER F., MANSON M.L.: Births final data 2002. Natl. Vital Stat. Rep., 2003 Dec. 17; 52(10): 1-113.
- Office of the Surgeon General, Public Health Service, U.S., Department of Health and Human Service: *Women and smoking: a report of the Surgeon General*. U.S. Department of Health and Human Services, Washington, 2001.
- VENTURA S.J., HAMILTON B.E., MATHEWS T.J., CHANDRA A.: Trends and variations in smoking during pregnancy and low birth weight: evidence from birth certificate, 1990-2000. Pediatrics, 2003; 111(5): 1176-80.
- Pregnancy and infant health. The health consequences of