



ARTIGO ORIGINAL

Alterações de peso tecidual e histológicas em ratas gestantes submetidas à desnutrição e ao estresse crônico de nicotina, e em seus recém-nascidos

Tissual weight and hystologic alterations in pregnant rats submitted to malnutrition and chronic nicotine distress, and in their neonates

**Adauto Dutra Moraes Barbosa¹, Benjamin Israel Kopelman²,
Olga Maria Silvério Amancio³, Francly Reis Patrício⁴**

Resumo

Avaliou-se, experimentalmente, a influência da nicotina no ganho de peso durante a gestação, no peso da placenta, no fígado e nos pulmões, em 80 ratas "Wistar EPM-1", que foram desnutridas e submetidas ao estresse crônico de nicotina, e no peso dos pulmões e do fígado em seus recém-nascidos, assim como no aparecimento de alterações histológicas nesses órgãos.

Observou-se diminuição da ingestão de ração e diminuição do peso corporal, pulmonar e hepático nas ratas nicotizadas (também nos seus recém-nascidos), sem alteração no peso placentário. Necrose de decídua e congestão hepática foram achados frequentes. Nos recém-nascidos, o encontro de áreas de enfisema pulmonar, em elevada frequência, é o achado mais significativo, à microscopia óptica comum.

Concluiu-se que o uso de nicotina pela rata grávida, em altas doses, promove desnutrição materno-fetal, repercutindo histologicamente sobre sua placenta e seu fígado e, no seu recém-nascido, sobre seu pulmão.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(3):145-150: nicotina, desnutrição, rata gestante, rato recém-nascido.

Introdução

Pesquisas têm procurado esclarecer dúvidas acerca dos efeitos da nicotina, utilizando animais de experimentação no período gravídico e sobre o seu feto¹⁻⁴. Assim também

Abstract

The effects of a gestational exposure of 80 rats Wistar EPM-1 to nicotine and undernutrition was examined. The weight and histological alterations on the liver and lungs was evaluated on the rats and their offspring.

A significantly lower weight gain, including liver and lung weight, was observed in nicotine groups. There was no alterations on the placental weight.

Decidual necrosis and hepatic congestion was frequent in the rats. Lung emphysema was found in the neonates.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(3):145-150: nicotine, desnutrition, pregnant rat, neonate rat.

tem sido quanto ao estudo da desnutrição materna e fetal. Trabalhos nesse sentido têm sido realizados tentando esclarecer sobre as alterações observadas durante a gravidez de desnutridas⁵⁻⁷.

Com propósito de estudar a influência do uso da nicotina pela rata gestante desnutrida e o efeito desse alcalóide sobre si mesma e seu conceito, foram avaliados o seu peso corporal, placentário, hepático e pulmonar e os achados histológicos nesses órgãos, e, nos seus recém-nascidos, o peso corporal e tecidual hepático e pulmonar e seus achados histológicos.

1. Prof. Adjunto Doutor da Disciplina de Neonatologia da UFF.

2. Prof. Titular da Disciplina de Pediatria Neonatal da EPM.

3. Prof^a Adjunta Doutora Chefe do Laboratório de Pesquisas do Departamento de Pediatria da EPM.

4. Prof^a Adjunta Doutora Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Departamento de Pediatria da EPM.

(Trabalho Desenvolvido no Laboratório de Pesquisas do Departamento de Pediatria da EPM).

Material e Métodos

Oitenta ratas "Wistar EPM-1", em idade reprodutiva (90 dias), com peso entre 180 e 220g, foram escolhidas utilizando-se o procedimento de numeração dos animais e posterior randomização com a tábua de números aleatórios, para formação de grupos de estudo. Foram acasaladas no período noturno, por 12 horas, sendo consideradas fecundadas aquelas que, comprovadamente, por visualização, demonstravam presença de espermatozoides no esfregaço vaginal. O dia da fecundação foi considerado o dia 0 (zero) do período gestacional.

Nos grupos em que houve aplicação de nicotina ou solução fisiológica (injetadas desde o dia 0 até 24 horas antes da cesareana e divididas em 2 doses diárias), a via utilizada foi a subcutânea (região dorsal), e o local da aplicação sofreu rodízio constante a fim de se evitar processo ulcerativo local.

Os animais foram divididos em dois grupos principais após a fecundação: A) Grupo Gestante Controle (GGC), que recebeu ração comercial Labina-Purina® e água "ad libitum" e B) Grupo Gestante Desnutrida (GD), que recebeu 13g/dia da mesma ração, que corresponde a 50% da ingestão diária da rata gestante controle⁷, e água "ad libitum". O GGC foi subdividido em quatro grupos de 10 animais: 1 - gestante controle (GC); 2 - gestante controle solução fisiológica (GCSF): recebeu infusão diária de 0,15 ml de solução fisiológica a 0,9%; 3 - gestante controle nicotina 1 (GCN1): recebeu infusão diária de 900 µg/kg de peso de bitartarato de nicotina a 95%, equivalente a 10 cigarros⁸; 4 - gestante controle nicotina 2: recebeu infusão diária de 2.700 µg/kg de peso de bitartarato de nicotina a 95%, equivalente a 30 cigarros⁸. O GGD também foi subdividido em quatro grupos de 10 animais, que receberam os mesmos tratamentos do grupo GGC: 1 - gestante desnutrida; 2 - gestante desnutrida solução fisiológica; 3 - gestante desnutrida nicotina 1; e 4 - gestante desnutrida nicotina 2.

Os recém-nascidos foram divididos em 8 grupos, respeitando-se a procedência em relação aos grupos das ratas gestantes: 1 - controle (RNC); 2 - controle solução fisiológica (RNCFSF); 3 - controle nicotina 1 (RNCN1); 4 - controle nicotina 2 (RNCN2); 5 - desnutrido (RND); 6 - desnutrido solução fisiológica (RNDSF); 7 - desnutrido nicotina 1 (RNDN1); e 8 - desnutrido nicotina 2 (RNDN2).

Todas as ratas do estudo foram pesadas aos 90 dias de vida e diariamente, a partir do dia da fecundação até o dia da cesareana.

Em todos os grupos de gestantes houve pesagem diária (desde o dia 0 até o dia da cesareana) da quantidade de alimento inicialmente oferecida e da quantidade de alimento que não tenha sido ingerida, verificando-se assim a ingestão diária da ração.

A cesareana foi realizada em todas as ratas no 210 dia de gestação, para a coleta das amostras. Os filhotes, retirados individualmente, foram limpos das membranas e separados da placenta por pinçamento e secção do cordão umbilical, pesados e sacrificados por decapitação.

Os órgãos dos animais adultos (placenta, fígado e pulmões) e dos recém-nascidos (fígado e pulmões), retirados no momento da cesareana, foram enxutos, pesados e fixados em formol tamponado a 10%, para estudo histológico.

Os dados foram analisados comparando-se as médias aritméticas dos grupos, utilizando-se um delineamento experimental, inteiramente casualizado, com análise de variância, e aplicando-se a estatística paramétrica através do Teste F de Brieger: quando significativo, empregou-se o Teste de Tukey para que fossem verificados os contrastes significativos, adotando-se um nível de significância de 5% de probabilidade, de acordo com Pimentel Gomes, 1990⁹. Tal procedimento atende aos objetivos do trabalho, considerando-se que os dados não apresentavam acentuada variação, sendo válido o uso dessa estatística.

Dado o pequeno número de elementos em cada grupo, optou-se por apresentar os resultados dos dados histológicos e proceder-se à análise descritiva.

Resultados

Os resultados podem ser observados nos Quadros 1 e 2.

Quarenta por cento das ratas do grupo GDN2 apresentaram tremores, ataxia e letargia e convulsões logo após a primeira aplicação subcutânea de nicotina, que cessaram em alguns minutos e que não se repetiram nas doses subsequentes.

As ratas do grupo GCN2 apresentaram, em média, menor peso no final da gestação quando comparadas às outras GGC ($p < 0,05$), não havendo diferença significativa entre as outras controles entre si. Quando as do GCN2 foram comparadas às do GGD, não ocorreu diferença de peso estatisticamente significativa. Entre os animais do GGD, não foram observadas diferenças significativas nas médias de peso ao final da gestação.

Os ratos do grupo RNCN2 e desnutridos apresentaram menor média de peso do que os outros controles e, entre os grupos de recém-nascidos desnutridos, aqueles que sofreram ação da nicotina (RNDN1 e RNDN2) apresentaram média de peso menor em relação ao grupo RND, não havendo diferença quando se variaram as doses.

Dentre as ratas do GGC, aquelas dos grupos GCSF, GCN1 e GCN2, consumiram, respectivamente, 78%, 75% e 58% da quantidade de alimento oferecida às do GC ($p < 0,05$). Dentre as do GGD, as do grupo GDN2 consumiram 4% menos alimento que as demais ($p < 0,05$). Não ocorreu diferença significativa entre a quantidade de ração ingerida pelos grupos GDSF e GDN1.

As médias dos pesos das placentas do GGD quando comparadas às do GGC mostraram ser significativamente menores ($p < 0,01$). As médias dos pesos das placentas das ratas do GGC não mostraram diferença significativa entre si, o mesmo ocorrendo quando comparadas às médias dos pesos das placentas das ratas do GGD.

No estudo histológico, à microscopia ótica, a ocorrência de áreas de necrose de decídua variou entre 40 e 50% das

Quadro 1 - Consumo de ração, peso corporal e dos órgãos da rata gestante (médias em g)

Grupos	Consumo de Ração *,** n=10	D.P(±)	Ganho de Peso*** n=10	D.P(±)	Peso da Placenta**** n=10	D.P(±)	Peso do Fígado***** n=10	D.P(±)	Peso dos Pulmões***** n=10	D.P(±)
GC	575,99 ¹	34,01	251,8	32,1	0,68	0,11	11,02	0,71	1,79	0,49
GCSF	449,59 ¹	42,66	247,64	30,13	0,58	0,1	10,8	1,26	1,52	0,13
GCN1	430,97 ¹	32,28	233,06	27,22	0,54	0,21	10,15	0,99	1,39	0,28
GCN2	335,15 ¹	35,46	217,37	20,07	0,54	0,16	8,87	1,31	1,38	0,23
GD	286,00 ²	0,3	226,3	19,65	0,41	0,07	8,99	0,83	1,24	0,06
GDSF	284,95 ²	2,28	223,13	15,81	0,51	0,09	8,1	1,06	1,36	0,41
GDN1	285,73 ²	0,79	218,52	13,21	0,43	0,07	7,91	0,99	1,2	0,17
GDN2	275,41 ²	11,16	213,91	14,19	0,44	0,06	8,02	1,59	1,15	0,09
	F = 74,32 ¹ p < 0,01		F = 8,59 p < 0,01		F = 5,81 p < 0,01		F = 12,66 p < 0,01		F = 5,73 p < 0,01	
	F = 7,93 ² p < 0,01									

Teste de Tukey: As comparações não efetuadas não foram significativas. As comparações efetuadas: p < 0,05

n = número de casos em cada grupo

D.P = desvio padrão

GC = gestante controle

GCSF = gestante controle solução fisiológica

GCN1 = gestante controle nicotina 1

GCN2 = gestante controle nicotina 2

GD = gestante desnutrido

GDSF = gestante desnutrido solução fisiológica

GDN1 = gestante desnutrido nicotina 1

GDN2 = gestante desnutrido nicotina 2

* GC > GCSF,GCN1,GCN2; GCSF > GCN2; GCN1 > GCN2

** GDN2 < GD,GDSF,GDN1

*** GC,GCSF > GCN2,GD,GDSF,GDN1,GDN2

**** GC > GD,GDSF,GDN1,GDN2

***** GC > GCN2,GD,GDSF,GDN1,GDN2

***** GC,GCSF > GCN1,GCN2,GD,GDSF,GDN2

ratas gestantes controles que foram nicotizadas e, entre 30 a 50% das ratas gestantes desnutridas nicotizadas (fig.1). Nos grupos controles e desnutridas, que não receberam nicotina, não foram observados quaisquer achados importantes.

O peso do fígado das ratas do grupo GCN2 mostrou uma menor média quando comparado aos demais grupos controles. Com relação aos pesos dos fígados das ratas do GGD, não foram observadas diferenças nas médias. Quando comparadas as médias dos pesos dos fígados das ratas gestantes GCN2 com as do GGD, não se observou diferença significativa.

Nas ratas dos grupos nicotizados, ocorreu congestão hepática em 40 a 100% dos casos (fig. 2).

Embora os pesos dos pulmões dos grupos GC e GCSF não tenham sido diferentes, mostraram-se maiores quando comparados aos dos demais grupos. O peso pulmonar das gestantes dos grupos GCN1 e GCN2 não mostrou diferença significativa quando comparado àquele encontrado nas do GGD. Entre as do GGD, não ocorreu diferença significativa de peso pulmonar.

Nos pulmões das ratas gestantes dos grupos não nicotizados, não foram encontrados achados patológicos; no entanto, naqueles grupos em que houve injeção de nicotina, foram observadas áreas de enfisema e áreas de atelectasia (fig.3 e 4), independentes do regime alimentar instituído ou

da dose de nicotina utilizada, que incidiram em 10% dos casos.

Os RNCN2 apresentaram uma menor média de peso corporal, quando comparada a dos outros controles (p<0,05).

Quando comparadas as médias de peso dos fígados dos grupos RNDN1, RNDN2 e RNDSF com à do grupo RNCN2, não se observou diferença significativa mas, quando comparadas com à do grupo controle (RNC), observou-se maior

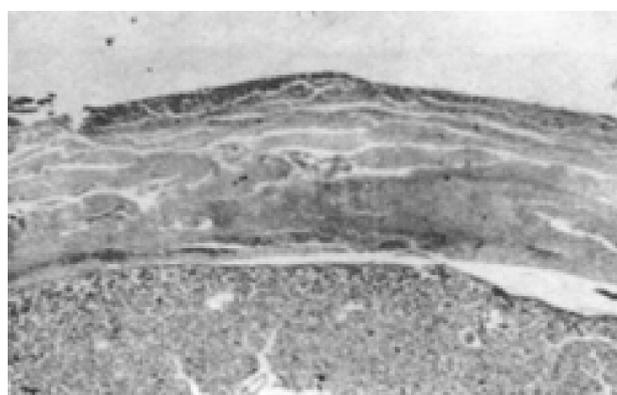


Figura 1 - Decidite supurativa aguda em rata do grupo GDN1 (HE 4X)

Quadro 2 - Peso corporal e dos órgãos dos ratos recém-nascidos (médias em g)

Grupos recém-nascidos	Peso Corporal ¹ n=10	D.P(±)	Peso do Fígado ² n=10	D.P(±)	Peso dos Pulmões ³ n=10	D.P(±)
RNC	5,23	0,24	0,39	0,14	0,21	0,05
RNCsf	5,11	0,46	0,29	0,1	0,15	0,03
RNCN1	5,06	0,55	0,28	0,1	0,12	0,03
RNCN2	4,51	0,58	0,22	0,08	0,14	0,05
RND	3,95	0,31	0,28	0,06	0,12	0,05
RNDsf	4,05	0,43	0,23	0,09	0,11	0,04
RNDN1	3,6	0,49	0,25	0,05	0,12	0,02
RNDN2	3,42	0,66	0,19	0,04	0,11	0,01
	F = 24,13 p < 0,01		F = 4,46 p < 0,01		F = 3,54 p < 0,01	
<p>Teste de Tukey: As comparações não efetuadas não foram significativas. As comparações efetuadas: p < 0,05</p> <p>¹ RNC,RNCsf,RNCN1 > RNCN2,RND,RNDsf,RNDN2; RND > RNDN1,RNDN2</p> <p>² RNC > RNCN2,RND,RNDsf,RNDN1,RNDN2</p> <p>³ RNC > RNCsf,RNCN1,RNCN2,RND,RNDsf,RNDN1,RNDN2</p> <p>n = número de casos em cada grupo D.P = desvio padrão RNC = recém-nascido controle RNCsf = recém-nascido controle solução fisiológica RNCN1 = recém-nascido controle nicotina 1 RNCN2 = recém-nascido controle nicotina 2</p> <p>RND = recém-nascido desnutrido RNDsf = recém-nascido desnutrido solução fisiológica RNDN1 = recém-nascido desnutrido nicotina 1 RNDN2 = recém-nascido desnutrido nicotina 2</p>						

média neste último ($p < 0,05$). Não foram encontradas alterações histológicas em nenhuma das peças dos fígados examinados.

Foi significativamente maior o peso dos pulmões dos ratos recém-nascidos pertencentes ao grupo controle (RNC) quando comparado ao dos demais grupos ($p < 0,05$), os quais não mostraram diferença das médias dos pesos dos pulmões entre si.

Com relação aos achados histológicos pulmonares dos recém-nascidos, foram encontradas áreas de atelectasia apenas nos RNDN1, em 10% das peças examinadas. Áreas

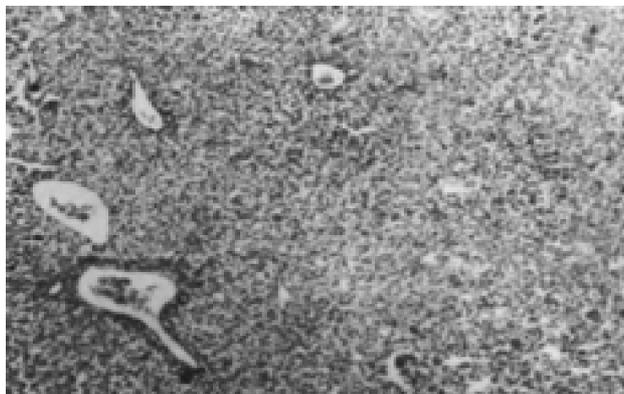
focais de enfisema foram observadas somente nos grupos nicotizados: 10% no grupo RNCN1, 20% no grupo RNCN2, 10% no grupo RNDN1 e 70% no grupo RNDN2 (fig.5).

Discussão

A ocorrência de tremores, ataxia, letargia e convulsões, observada em 40% das ratas do grupo GDN2, que não se repetiu após a aplicação da primeira dose de nicotina, demonstra o desenvolvimento rápido da tolerância à substância e tem sido descrita nos estudos envolvendo a utilização de nicotina em ratos¹⁰. Entretanto, a correlação neuroanatômica desses achados ainda não foi determinada, mas áreas do córtex cerebral, da substância reticular e do hipocampo têm sido implicadas¹¹.

Verificamos que ratas gestantes submetidas ao estresse crônico de nicotina ingerem menos ração, devido ao efeito anoréxico desse alcalóide, e alcançam menor peso ao final da gravidez, sendo esses achados dose dependente. Resultados semelhantes, observados em outras pesquisas, sugerem que redução na eficiência de utilização de energia¹², exposição crônica à hipoxia (gerando diminuição do enchimento gástrico) e inibição da síntese de proteínas em vários tecidos¹³, provocadas pelo estresse nicotínico, sejam também fatores que promovam perda de peso semelhante àquela encontrada nas ratas desnutridas por restrição alimentar.

Como consequência desse quadro de desnutrição que se instala, também o fígado e os pulmões mostram diminuição de peso, talvez por diminuição do tamanho da célula, sem

**Figura 2** - Congestão hepática em rata do grupo GCN2 (HE 10X)

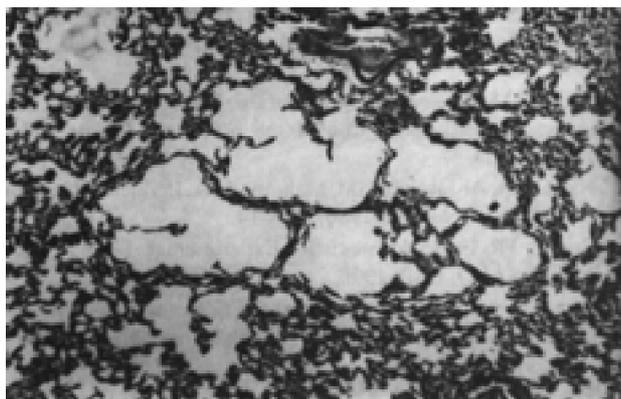


Figura 3 - Enfisema focal em rata do grupo GCN1 (HE 10X)

alteração do seu número, como ocorre nos casos de desnutrição por diminuição de ingestão¹⁴.

A presença de congestão hepática, observada nas ratas nicotizadas, que parece refletir a metabolização de nicotina pelo órgão, independe da restrição de ração.

Nos pulmões, apesar da desnutrição ser uma situação que facilita o aparecimento de áreas de atelectasia¹⁵, a nicotina parece exercer papel semelhante, talvez por alterar os mecanismos que impedem o colapso alveolar. Também áreas de enfisema foram observadas nas nicotizadas. Tem sido sugerido que pulmões de ratas desnutridas aceitam um volume de ar maior por grama de tecido pulmonar, que pode ser interpretado como decorrente de possíveis reduções das forças de recolhimento elástico dos pulmões, atribuída à redução do conteúdo de hidroxiprolina, elastina e proteína do tecido conjuntivo pulmonar¹⁶, entretanto, áreas de enfisema também foram observadas nos pulmões das ratas gestantes controles nicotizadas, refletindo a atuação da nicotina no desenvolvimento de alterações histológicas que promovem hiperinsuflação alveolar, possivelmente através dos mesmos mecanismos observados na desnutrição.

Não parece que a nicotina influencie o retardo de crescimento placentário, pelo menos nas doses utilizadas nessas ratas gestantes. A nicotina parece ter seu principal efeito sobre o fluxo sanguíneo local causando vasoconstrição, ou através de sua ação sobre o sistema nervoso central que resulta na liberação de ocitocina, que causa contrações uterinas produzindo essa alteração vascular, observação descrita por Mau¹⁷, ou através do estímulo na liberação de catecolaminas pela adrenal materna, que age sobre a musculatura vascular placentária causando acentuada retração de seu calibre com conseqüente diminuição do aporte de oxigênio e restrição de nutrientes ao feto, conforme estudo efetuado por Armitage e col¹⁰. Como os casos de necrose de decídua foram encontrados apenas em placentas de ratas nicotizadas, uma alteração na irrigação no órgão talvez possa ser a causa desse achado. Nas desnutridas nicotizadas, a maior incidência dessa alteração histológica pode estar relacionada a uma ação mais intensa da nicotina sobre a vascularização de um órgão já comprometido estrutural-

mente pela desnutrição.

Do mesmo modo que na rata grávida, também os pesos corporal e de órgãos (fígado e pulmões) de seus recém-nascidos mostram-se diminuídos, refletindo a influência da nicotina administrada à mãe. Nos recém-nascidos de ratas desnutridas por restrição de ração, essa diminuição dos pesos tem sido verificada como conseqüência de retardo da divisão celular, que tem sido evidenciado pelo menor conteúdo de DNA, RNA e proteínas¹⁸. Possivelmente essas alterações também ocorram sob a influência da nicotina, resultando em redução ponderal.

No fígado dos recém-nascidos não parece haver indício de metabolização de nicotina, já que o efeito dessa substância no feto é mediada através da circulação materna¹⁹ e assim, não ocorram alterações histológicas hepáticas, pelo menos à microscopia ótica comum.

Nos pulmões dos recém-nascidos, encontramos áreas de enfisema e atelectasia. A elevada freqüência de áreas de enfisema pulmonar nos RNDN2 parece espelhar a maior vulnerabilidade do pulmão desnutrido fetal à ação da nicotina, em altas doses, utilizada pela rata gestante. É possível que alterações teciduais, entre elas a redução das forças de recolhimento elástico²⁰, estejam presentes e se tornem mais pronunciadas pela influência desse alcalóide e favoreçam os mecanismos de hiperinsuflação alveolar. Nos grupos de recém-nascidos de ratas controles, em que a presença de áreas de enfisema ocorreu em menor proporção, corrobora o fato de que a nicotina nesses pulmões pode não modificar a estrutura elástica a ponto de promover hiperinsuflação. A dose utilizada parece influir na incidência do aparecimento dessa lesão histológica, visto que, no grupo de recém-nascidos desnutridos oriundos de gestantes que utilizaram nicotina em dose menor (RNDN1), a presença de enfisema foi percentualmente inferior. Áreas de atelectasia, presentes em pequena percentagem, foram encontradas apenas nos ratos recém-nascidos de desnutridas que utilizaram nicotina. A ocorrência de atelectasia causada pela desnutrição tem sido verificada²¹, mas é possível que a nicotina aja como um fator capaz de favorecer o desenvolvimento desse achado num pulmão já estruturalmente comprometido.

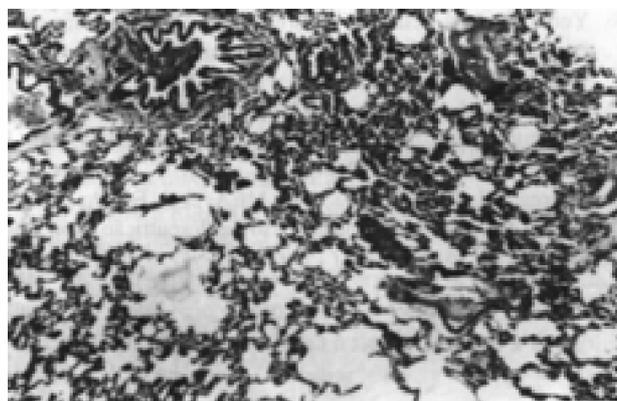


Figura 4 - Atelectasias focais em rata do grupo GCN2 (HE 10X)

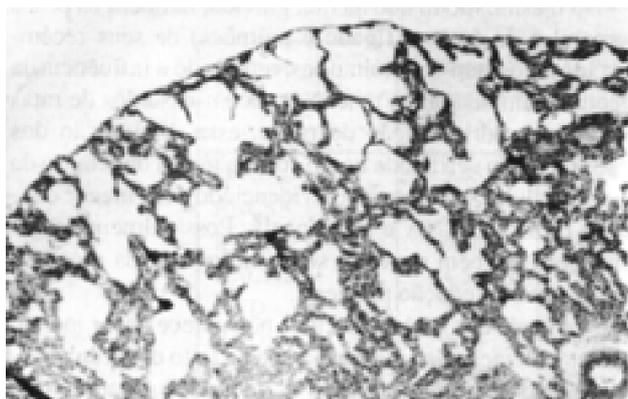


Figura 5 - Enfisema focal em rato do grupo RNDN2 (HE 10X)

Enfim, concluímos que a nicotina utilizada pela rata diminui a ingesta de ração durante a gravidez e que, se utilizada em altas doses, assim como a desnutrição por restrição de ração, produz desnutrição materna, reduzindo o peso pulmonar e hepático, o mesmo ocorrendo no seu recém-nascido.

Embora histologicamente seja observado um aumento de frequência de necrose de decídua, não influencia o peso placentário. Além disso, favorece o aparecimento de áreas de atelectasia e enfisema pulmonar em baixa frequência, e de congestão hepática na maioria dos casos.

Os recém-nascidos de ratas nicotizadas apresentam uma frequência bastante elevada de áreas de enfisema pulmonar ao exame histológico, entretanto, estudos deverão ser realizados objetivando esclarecer outros possíveis mecanismos envolvidos na sua gênese.

Referências bibliográficas

1. Abel, EL. Smoking during pregnancy: a review of effects growth and development of offspring. *Hum Biol* 1980; 52:593-625.
2. Brasel JA, Winick M. Maternal nutrition and prenatal growth. Experimental studies of effects of maternal undernutrition on fetal and placenta growth. *Arch Dis Child* 1972; 47:479-85.
3. Younoszai MK, Pelaso J, Haworth JC. Fetal growth retardation in rats exposed to cigarette during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104:1207-13.
4. Mochizuki M, Marud T, Masuko K, et al. Effects of smoking on fetoplacental-maternal system during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:413-20.
5. Nóbrega FJ, Tonete SSQ, Sartor MEA, et al. Estudo experimental do crescimento placentário na desnutrição protéico-calórica. *J pediatr. (Rio J.)* 1979; 46:82-91.
6. Amancio OMS, Nóbrega FJ, Ancona Lopez F, et al. Comportamento do cobre na desnutrição da gestante e no produto da concepção. Estudo experimental em ratos. *Rev Paulista Ped* 1983; 4:52-63.
7. Hsueh AM, Blackwell RQ, Chow BF. Effect of maternal diet in rats on feed consumption of the offspring. *J Nutr* 1970; 100:1157-64.
8. Nasrat HA, Al-Hachim GM, Mahmood FA. Perinatal effects of nicotine. *Biol Neonate* 1986; 49:8-14.
9. Gomes, FP. Curso de Estatística Experimental. 13ªed., Piracicaba, ESALQ, USP, 1990.
10. Armitage AK, Dollery CT, George, CF, Houseman CF, et al. Absorption and metabolism of nicotine from cigarettes. *Br J Med* 1975; 4:313-16.
11. Volle RL, Koelle GB. Excitantes e Bloqueadores Ganglionares. In Goodman LS & Gilman A. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1967; 527-542.
12. Harrison GC, Branson RS, Vancher Y.E. Association of maternal smoking with composition on the newborn. *Am J Clin Nutr* 1983; 38:757-62.
13. Preedy VR, Smith Sudgen PH. The effects of 6 hours of hypoxia on protein synthesis in rat tissues in vivo and in vitro. *Biochem J* 1985; 228:179-85.]
14. Winick M, Noble A. Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J Nutr* 1965; 89:300-6.
15. Starker PM, Gump FE. Nutrition and lung water. *Clin Chest Med* 1986; 7:127-30.
16. Sahebjamí H, MacGee J. Effects of starvation and refeeding on lung biochemistry in rats. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:483-87.
17. Mau G. Smoking and the fetus. *Lancet* 1976; 1:972.
18. Chase HP, Dabiere CS, Welch NN, et al. Intrauterine undernutrition and brain development. *Pediatrics* 1971; 47:491-500.
19. Sontag LW, Wallace RF. The effect of cigarette smoking during pregnancy upon the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:77-83.
20. Hanada S, Kopelman BI, Beppu OS. Effect of malnutrition on lung phospholipid, pressure-volume curve and arterial blood gases. Experimental study in rats. *Rev Hosp S Paulo - Esc Paul Med* 1990; 2:53-58.
21. Morgan TE. Pulmonary Surfactant. *N Engl J Med* 1971; 284: 1185-1193.

Endereço para correspondência:

Dr. Adauto Dutra Moraes Barbosa
Av. Rui Barbosa, 326 - CEP 24360-440
Niterói-RJ