

A Exposição Crônica à Fumaça do Cigarro Resulta em Remodelação Cardíaca e Prejuízo da Função Ventricular em Ratos

Chronic Cigarette Smoke Exposure Results in Cardiac Remodeling and Impaired Ventricular Function in Rats

Édson Castardeli, Sergio A. R. Paiva, Beatriz B. Matsubara, Luiz S. Matsubara, Marcos F. Minicucci, Paula S. Azevedo, Álvaro O. Campana, Leonardo A. M. Zornoff
Botucatu, SP

Objetivo

Determinar as alterações cardíacas estruturais e funcionais causadas pela exposição à fumaça do cigarro em ratos.

Métodos

Os animais foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos: fumante (F), composto por 10 animais, expostos à fumaça do cigarro, na taxa de 40 cigarros/dia e controle (C), constituído por 10 animais não submetidos à exposição. Após 4 meses, os animais foram submetidos a estudo morfológico e funcional por meio do ecocardiograma. As variáveis estudadas foram analisadas pelo teste t ou pelo teste de Mann-Whitney.

Resultados

Os ratos fumantes apresentaram maior átrio esquerdo ($F=4,2 \pm 0,7\text{mm}$; $C=3,5 \pm 0,6\text{mm}$; $p<0,05$), maiores diâmetros diastólicos ($F=7,9 \pm 0,7\text{mm}$; $C=7,2 \pm 0,5\text{mm}$; $p<0,05$) e sistólicos ($F=4,1 \pm 0,5$; $C=3,4 \pm 0,5$; $p<0,05$) do ventrículo esquerdo (VE). O índice de massa do VE foi maior nos animais fumantes ($F=1,5 \text{ mg/kg} \pm 0,2$; $C=1,3 \text{ mg/kg} \pm 0,2$; $p<0,05$), e a fração de ejeção ($F=0,85 \pm 0,03$; $C=0,89 \pm 0,03$; $p<0,05$) e a fração de encurtamento ($F=47,8\% \pm 3,7$; $C=52,7\% \pm 4,6$; $p<0,05$) maiores no grupo controle. Não foram identificadas diferenças nas variáveis de fluxo diastólico (onda E, na onda A e na relação E/A) transmitral.

Conclusão

A exposição crônica à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca, com diminuição da capacidade funcional ventricular.

Palavras-chave

hipertrofia, função ventricular, dilatação ventricular

Objective

To determine the cardiac structural and functional alterations caused by cigarette smoke exposure in rats.

Methods

The animals were randomly distributed into the following 2 groups: 1) smokers (S), comprising 10 animals exposed to cigarette smoke at a rate of 40 cigarettes/day; and 2) control (C), comprising 10 animals not exposed to cigarette smoke. After 4 months, the animals underwent morphological and functional study with echocardiography. The variables studied were analyzed by use of the t test or the Mann-Whitney test.

Results

The smoking rats had a greater left atrium ($S=4.2 \pm 0.7\text{mm}$; $C=3.5 \pm 0.6\text{mm}$; $P<0.05$), and greater left ventricular diastolic ($S=7.9 \pm 0.7\text{mm}$; $C=7.2 \pm 0.5\text{mm}$; $P<0.05$) and systolic ($S=4.1 \pm 0.5$; $C=3.4 \pm 0.5$; $P<0.05$) diameters. The left ventricular mass index was greater in the smoking animals ($S=1.5\text{mg/kg} \pm 0.2$; $C=1.3\text{mg/kg} \pm 0.2$; $P<0.05$), and the ejection fraction ($S=0.85 \pm 0.03$; $C=0.89 \pm 0.03$; $P<0.05$) and the shortening fraction ($S=47.8\% \pm 3.7$; $C=52.7\% \pm 4.6$; $P<0.05$) were greater in the control group. No differences were observed in the diastolic transmitral flow variables (E wave, A wave, and E/A ratio).

Conclusion

Chronic cigarette smoke exposure results in cardiac remodeling with a decrease in ventricular functional capacity.

Key words

hypertrophy, ventricular function, ventricular dilation

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP
Endereço para correspondência: Leonardo A. M. Zornoff - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Departamento de Clínica Médica
Cep 18618-000 - Botucatu - SP
E-mail: lzornoff@cardiol.br, lzornoff@fmb.unesp.br
Enviado em 19/05/2004 - Aceito em 29/10/2004



A exposição ativa ou passiva à fumaça de cigarro é importante causa de morbidade e mortalidade^{1,2}. Vários estudos têm mostrado que tabagistas crônicos possuem risco aumentado de doença cardiovascular, como aterosclerose, insuficiência coronariana e morte súbita. Em adição, o tabagismo causa disfunção endotelial, diminuição da reserva coronariana e vasoespasmos³⁻⁵.

Enquanto os efeitos vasculares da exposição à fumaça do cigarro são bem conhecidos, os efeitos do tabagismo no coração têm recebido menos atenção. Um aspecto relevante é que a maioria dos estudos analisou os efeitos da administração aguda de nicotina em variáveis cardíacas^{6,7}. Em diferente abordagem, foi evidenciado que a exposição crônica ao monóxido de carbono, outro componente encontrado na fase de vapor da fumaça do cigarro, resultou em aumento da expressão gênica de endotelina-1, induzindo hipertrofia cardíaca⁸.

Considera-se que não é possível extrapolar os efeitos da exposição aguda de componentes específicos, como, por exemplo, a nicotina ou o monóxido de carbono, com os efeitos da exposição crônica da fumaça do cigarro no coração, já que a fumaça do cigarro contém milhares de substâncias conhecidas⁹. Houdi e cols¹⁰, para esclarecer os efeitos cardíacos da exposição à fumaça do cigarro, expuseram ratos à fumaça por 4 dias e verificaram aumento da pressão arterial e diminuição do débito cardíaco. Esse efeito foi atenuado por antagonista da vasopressina. Brooks e cols¹¹, utilizando o modelo de avaliação de contratilidade por meio de preparações de músculo papilar isolado, não encontraram diferenças no desempenho cardíaco entre ratos expostos à fumaça por 180 dias e os animais controle. Em ratos espontaneamente hipertensos, a exposição à fumaça por 8 semanas resultou em aumento da pressão arterial e queda da frequência cardíaca, em relação aos controles¹². Também no modelo do rato, a exposição à fumaça do cigarro por 6 meses resultou em aumento da expressão do RNA mensageiro para a endotelina 1 no tecido cardíaco¹³. Já no modelo de cães, tanto a administração de nicotina como a exposição à fumaça do cigarro, por 22 meses, não modificaram a fração de ejeção e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, em comparação aos controles¹⁴.

Pelo exposto, os efeitos cardíacos da exposição crônica à fumaça do cigarro precisam ser melhor caracterizados. Assim, o objetivo desse estudo foi estudar os efeitos da exposição crônica à fumaça do cigarro, em variáveis morfológicas e funcionais cardíacas, analisadas por meio do ecocardiograma.

Métodos

O protocolo experimental deste estudo seguiu os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal de nossa instituição.

Ratos Wistar, machos, pesando 200-250g, foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos compostos por 10 animais: grupo fumante (F), exposto à fumaça do cigarro, na taxa de 40 cigarros/dia, durante 4 meses e grupo controle (C), não submetido à exposição.

Foi utilizado o método proposto por Wang e cols¹⁵ e padronizado em nosso laboratório¹⁶, para expor os animais à fumaça do cigarro em incubadora modificada. Os ratos foram colocados na câmara transparente, com um volume de aproximadamente 95x80x

65cm, conectado ao aparelho de fumar. Puffs de fumaça foram tirados do cigarro por vácuo por meio do aparelho de fumar e depois jogados na câmara durante período de 30min. Após esse período, a fumaça era exaurida e o procedimento repetido. Durante a primeira semana, a fumaça foi liberada a uma taxa de 5 cigarros, duas vezes por dia no período da tarde, com intervalos de descanso de 10min. O número de cigarros foi aumentado para uma taxa de 10 cigarros/30min, duas vezes no período da manhã e duas no período da tarde, até o final estudo. Assim, ao final, os animais foram expostos à fumaça de 40 cigarros/dia. O cigarro utilizado era um cigarro comercial com composição: 1,1 mg de nicotina, 14 mg de alcatrão e 15 mg de monóxido de carbono.

Ao final do 1º e 3º mês de observação, foi colhido sangue dos animais dos dois grupos para exame de hemogasimetria. As amostras de sangue arterial da cauda de cada animal foram obtidas com o auxílio de *butterfly* conectado a seringa de 5 ml previamente heparinizada. A análise foi processada imediatamente após as coletas de sangue, em analisador de gases automático Technicon, modelo RA-XT e estudadas as variáveis: pressão parcial de oxigênio (PO₂), pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂), concentração de carboxihemoglobina (COHb) e saturação da hemoglobina (SAT O₂).

Após 3 meses de observação, foram determinadas as pressões sistólicas caudais dos animais fumantes e controles, utilizando-se um plestimógrafo de cauda, com um polígrafo (Byo-Sistem PE 300, NARCO) com um sensor colocado na região proximal da cauda e um eletroesfigmomanômetro, para possibilitar o registro da pressão caudal. Os animais foram aquecidos em caixa de madeira a 37°C com o calor gerado por duas lâmpadas de filamentos, por 4min e transferidos para um suporte de ferro, onde a cauda foi exposta. Na região proximal da cauda foi colocado o sensor (KSM-microfone) ligado ao plestimógrafo. A pressão arterial foi registrada em papel com o polígrafo na velocidade de 2,5 mm/s.

Após 4 meses de tratamento, os animais dos dois grupos foram submetidos a estudo ecocardiográfico, segundo método descrito previamente¹⁷. Resumidamente, os animais foram anestesiados com cloridrato de cetamina (50mg/kg) e cloridrato de xilidino (1mg/kg), por via intramuscular, e após tricotomia da região anterior do tórax, foram posicionados em decúbito lateral esquerdo. O ecocardiograma foi realizado com equipamento da Hewlett-Packard (modelo Sonos 2000), equipado com transdutor eletrônico de 7,5 MHz. A avaliação dos fluxos foi realizada com o mesmo transdutor operando em 5,0 MHz. A partir do corte paraesternal em eixo menor, obteve-se a imagem monodimensional transversa do ventrículo esquerdo, utilizando-se a imagem bidimensional como guia para posicionamento do feixe ultrassônico logo abaixo do plano da valva mitral entre os músculos papilares. As imagens da aorta e do átrio esquerdo também foram obtidas na posição para-esternal eixo menor com o cursor do modo-M posicionado ao nível da valva aórtica. O registro da imagem monodimensional, ajustada para a velocidade de 100 mm/s, foi realizado por meio da impressora modelo UP-890MD da Sony Co. Posteriormente, as estruturas cardíacas foram medidas manualmente com o auxílio de um paquímetro de precisão, segundo as recomendações da *American Society of Echocardiography*¹⁸. As estruturas cardíacas foram medidas em três a cinco ciclos cardíacos consecutivos o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e a espessura diastólica da parede posterior do VE (EDVE) medidos no momento correspondente ao diâmetro máximo da cavidade; o

diâmetro sistólico do VE (DSVE) no momento de máxima excursão sistólica da parede posterior da cavidade. A função sistólica do VE foi avaliada, calculando-se a porcentagem de encurtamento sistólico ($DDVE-DSVE/DDVE \times 100$) e a fração de ejeção ($DDVE^3-DSVE^3/DDVE^3$). O fluxo diastólico transmitral (ondas E e A) foi obtido com o transdutor na posição apical quatro câmaras. Os picos de velocidade nas fases de enchimento ventricular rápido (onda E) e durante a contração atrial (onda A) foram medidos diretamente no monitor do ecocardiógrafo, em cinco ciclos cardíacos consecutivos.

Após o Doppler-ecocardiograma, os ratos foram sacrificados, o fígado e o coração retirados e os ventrículos direito e esquerdo (incluindo o septo interventricular) separados e pesados. Em seguida, os ventrículos foram levados a estufa, onde permaneciam por 48h em temperatura de 80°C, para desidratar, sendo possível determinar a relação entre o peso úmido e seco das estruturas e o teor de água tecidual.

As comparações entre os grupos foram feitas pelo teste t de Student, quando os dados apresentavam distribuição normal. Quando não o apresentavam, as comparações entre os grupos foram feitas pelo teste U de Mann-Whitney e os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (para distribuição normal) ou mediana com o quartil 25 e o quartil 75 (para distribuição não normal). Os resultados foram considerados estatisticamente significantes se $p < 0,05$. As análises foram feitas com o programa Sigmastat.

Resultados

As variáveis corporais dos animais encontram-se na tabela I. Os ratos fumantes apresentaram menor relação entre o peso úmido e o peso seco do VE, em relação aos animais controle. Quanto às outras variáveis, não foram encontradas diferenças entre os grupos.

Os valores morfológicos obtidos do estudo ecocardiográfico encontram-se na tabela II. Os ratos fumantes apresentaram maior átrio esquerdo ($F=4,2 \pm 0,7$ mm; $C=3,5 \pm 0,6$ mm; $p < 0,05$) em comparação com os animais do grupo controle. Em relação aos diâmetros ventriculares, os animais do grupo F apresentaram maiores diâmetros diastólicos ($F=7,9 \pm 0,7$ mm; $C=7,2 \pm 0,5$ mm; $p < 0,05$) e sistólicos ($F=4,1 \pm 0,5$; $C=3,4 \pm 0,5$; $p < 0,05$) do ventrículo esquerdo (VE) em comparação aos ratos do grupo C. Quando essas variáveis foram ajustadas pelo peso corporal dos animais, os ratos fumantes apresentaram maiores diâmetros atriais e ven-

triculares ($p < 0,05$) e o índice de massa do VE foi maior nos animais fumantes ($F=1,5 \pm 0,2$; $C=1,3 \pm 0,2$; $p < 0,05$).

Considerando-se as variáveis funcionais, não foram identificadas diferenças na onda E, na onda A e na relação E/A entre os dois grupos (tab. II). A fração de ejeção ($F=0,85 \pm 0,03$; $C=0,89 \pm 0,03$; $p < 0,05$) e a fração de encurtamento ($F=47,8\% \pm 3,7$; $C=52,7\% \pm 4,6$; $p < 0,05$) foram maiores no grupo controle.

Em relação à análise dos gases sanguíneos, após 1 mês de exposição à fumaça de cigarro, os ratos fumantes apresentaram concentração de carboxihemoglobina, estatisticamente, maior que os ratos não fumantes (tab. III). Essa variável foi utilizada para confirmar a eficiência da exposição dos animais fumantes à fumaça de cigarro. Quanto às outras variáveis, não foram encontradas diferenças entre os grupos. Após 3 meses de evolução, observamos diferenças gasométricas entre os 2 grupos apenas em relação à PCO₂, que foi menor no grupo fumante.

Em relação aos níveis pressóricos, o grupo exposto à fumaça de cigarro apresentou, após 3 meses de exposição, aumento da pressão sistólica caudal, em relação ao grupo controle ($F=118 \pm 15$ mmHg, $C=103 \pm 16$ mmHg; $p=0,045$) (fig. 1).

Tabela II - Variáveis morfológicas avaliadas pelo ecocardiograma

Variáveis	Grupo C	Grupo F	P
AE (mm)	3,5 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,7	<0,05
AE/PC (mm/Kg)	7,5 $\pm$ 1,5	9,8 $\pm$ 1,5	<0,001
DDVE (mm)	7,2 $\pm$ 0,5	7,9 $\pm$ 0,7	<0,05
DDVE/PC (mm/kg)	15,6 $\pm$ 1,1	18,1 $\pm$ 0,9	<0,001
DSVE (mm)	3,4 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,5	<0,05
DSVE/PC (mm/kg)	7,4 $\pm$ 1,1	9,5 $\pm$ 1,0	<0,001
PP (mm)	1,3 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,1	0,623
IME (g/kg)	1,3 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	<0,05
FE	0,89 $\pm$ 0,03	0,85 $\pm$ 0,03	<0,05
%ENC	52,7 $\pm$ 4,6	47,8 $\pm$ 3,7	<0,05
E (cm/s)	69,5 $\pm$ 7,1	64,5 $\pm$ 9,2	0,189
A (cm/s)	42,8 $\pm$ 5,5	43,4 $\pm$ 9,3	0,862
E/A	1,6 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2	0,294

C - controle; F - fumante; AE - diâmetro do átrio esquerdo; AE/PC - relação entre o diâmetro do átrio esquerdo ajustado para o peso corporal do rato; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DDVE/PC - relação entre o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo ajustado para o peso corporal do rato; DSVE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DSVE/PC - relação entre o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo ajustado para o peso corporal do rato; PP - espessura diastólica da parede posterior; IME% - índice de massa do ventrículo esquerdo; FE - fração de ejeção; % ENC - fração de encurtamento; E - pico de velocidade na fase de enchimento rápido; A - pico de velocidade durante a contração atrial; E/A - relação entre as ondas E e A.

Tabela I - Variáveis corporais dos animais

Variáveis	Grupo C	Grupo F	P
PC (g)	439 $\pm$ 29	466 $\pm$ 43	0,128
VE (mg)	0,98 $\pm$ 0,13	0,96 $\pm$ 0,09	0,654
VD (mg)	0,29 $\pm$ 0,05	0,28 $\pm$ 0,04	0,734
VE/PC (mg/g)	2,11 $\pm$ 0,17	2,19 $\pm$ 0,17	0,331
VD/PC (mg/g)	0,61 $\pm$ 0,08	0,64 $\pm$ 0,07	0,570
VE u/s (%)	80,97 $\pm$ 1,18	79,63 $\pm$ 0,51	0,048
VD u/s (%)	79,88 (79,20-80,66)	80,46 (79,88-80,97)	0,273
Fígado u/s (%)	69,51 $\pm$ 0,66	69,02 $\pm$ 0,90	0,206

C - controle; F - fumante; PC - peso corporal; VE - peso do ventrículo esquerdo; VD - peso do ventrículo direito; VE/PC - peso do ventrículo esquerdo ajustado ao peso corporal do rato; VD/PC - peso do ventrículo direito ajustado ao peso corporal do rato; VE u/s - relação entre o peso úmido e o peso seco do VE; VD u/s - relação entre o peso úmido e o peso seco do VD; FIG u/s - relação entre o peso úmido e o peso seco do fígado.

Tabela III - Valores da hemogasimetria

Variáveis	Grupo C	Grupo F	P
1 Mês de Exposição ao Fumo			
PO2 (mmHg)	55,6 $\pm$ 4,7	58,4 $\pm$ 6,4	0,305
PCO2 (mmHg)	34,1 $\pm$ 2,4	34,8 $\pm$ 3,6	0,613
SAT O2 (%)	87,8 $\pm$ 2,3	89,9 $\pm$ 3,4	0,150
COHb (mg/dl)	0,9 $\pm$ 0,7	5,3 $\pm$ 2,8	0,008
3 Meses de Exposição ao Fumo			
PO2 (mmHg)	57,2 $\pm$ 6,4	60,7 $\pm$ 2,6	0,129
PCO2 (mmHg)	36,9 (33,9-39,7)	32,6 (30,3-34,7)	0,020
SAT O2 (%)	89,90 (87,38-93,07)	92,10 (91,47-92,67)	0,185

C - controle; F - fumante; PO2 - pressão parcial de oxigênio; PCO2 - pressão parcial de dióxido de carbono; SAT O2 - saturação da hemoglobina; COHb - concentração de carboxihemoglobina.

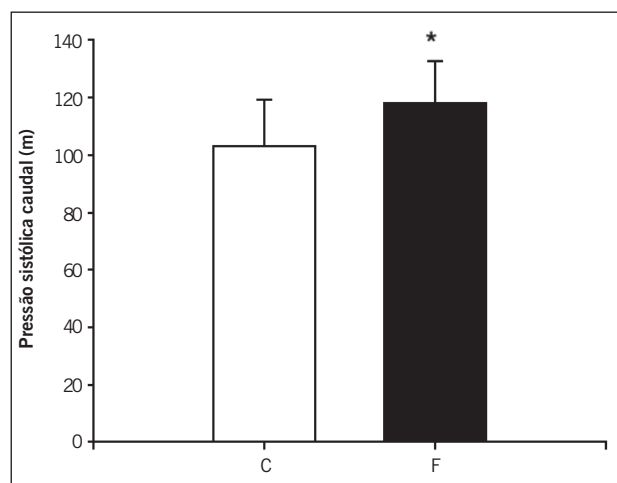


Fig. 1 - Valores da pressão sistólica caudal, após 3 meses de observação. C - grupo controle; F - grupo exposto à fumaça de cigarro; * $p < 0,05$.

Discussão

Nosso objetivo foi avaliar os efeitos cardíacos da exposição por tempo prolongado (4 meses) à fumaça do cigarro no modelo do rato. Os resultados alcançados indicam que a exposição crônica à fumaça resulta em alterações cardíacas, tanto morfológicas como funcionais, avaliadas pelo ecocardiograma. Assim, os efeitos cardíacos, freqüentemente negligenciados, podem promover dano suplementar aos fumantes agredidos pela fumaça inalada. Esse efeito seria adicional aos efeitos bem conhecidos no endotélio vascular e pulmões, entre outros.

Um dos dados mais relevantes obtido foi que a exposição à fumaça de cigarro resultou em alterações morfológicas do ventrículo esquerdo. Esse fenômeno foi caracterizado por aumento dos diâmetros ventriculares, tanto sistólico como diastólico. Alterações da geometria, volume, massa e constituição do coração em resposta à agressão miocárdica ou às alterações nas condições de carga têm sido estudadas, recentemente, com o nome de remodelação cardíaca¹⁹⁻²¹. Apesar de não se ter estudado todas as variáveis envolvidas no processo, como por exemplo, constituição celular, estrutura tecidual e matriz intersticial, nossos resultados identificaram alterações morfológicas, que caracterizam a remodelação ventricular esquerda.

Uma das características mais marcantes da remodelação cardíaca é que esse processo resulta, invariavelmente, em queda progressiva da função ventricular. Primeiramente, em consequência do crescimento celular, a remodelação pode contribuir para manter ou restaurar a função cardíaca. Cronicamente, entretanto, ocorrem alterações bioquímicas, genéticas e estruturais que irão resultar em disfunção ventricular progressiva¹⁹⁻²¹. Em consonância com este conceito, nos ratos expostos à fumaça de cigarro, o processo de remodelação foi acompanhado por queda significativa da função sistólica, avaliada pela fração de ejeção e de encurtamento. Nosso estudo não mostrou alterações na função diastólica, pelo menos as variáveis avaliadas pelo fluxo transmitral.

Um dado intrigante foi que, apesar da disfunção do ventrículo esquerdo, não conseguimos identificar edema tecidual ventricular ou hepático nos animais expostos à fumaça do cigarro. Devemos

lembrar, porém, que o processo de remodelação é evolutivo. Inicialmente, temos a agressão ao coração (estágio A). Com o passar do tempo, identificamos alterações estruturais, sem qualquer alteração funcional (estágio B). Conforme o processo progride, aparece a disfunção ventricular assintomática, sem sinais/sintomas congestivos ou de baixa pressão de perfusão²². Os sinais/sintomas congestivos aparecem apenas nas fases mais avançadas (estágio C) da remodelação. Assim, acreditamos que a ausência de maior teor de água nos órgãos dos animais fumantes sugere um processo patológico que ainda não se encontra em seu estágio mais avançado.

Outros estudos têm analisado os efeitos da exposição à fumaça do cigarro em modelos experimentais e clínicos. Entretanto, enquanto os efeitos vasculares do tabagismo estão bem caracterizados, os efeitos cardíacos da exposição à fumaça do cigarro ainda não se encontram completamente esclarecidos. Em modelo de cães, a administração aguda de nicotina induziu melhora da contratilidade do músculo cardíaco⁶. Em ratos com infarto do miocárdio, o tratamento agudo com nicotina resultou em aumento da cavidade ventricular, com afilamento da parede infartada, sugerindo que a nicotina levou a efeitos deletérios no processo de remodelação após o infarto⁷. Em trabalho anterior¹⁶, mostramos que a exposição à fumaça do cigarro por 30 dias já resultava em discreta queda da função do VE. Alguns estudos clínicos também analisaram os efeitos cardíacos do tabagismo. Assim, a inalação aguda da fumaça de cigarro foi acompanhada por distúrbios da função diastólica, em pacientes com documentada doença arterial coronariana^{23,24}. No estudo observacional CARDIA, fumantes tiveram maior massa ventricular esquerda, em comparação com não fumantes, avaliados por ecocardiograma²⁵, sugerindo que o tabagismo pode induzir alterações no coração.

Considerando-se os mecanismos pelos quais a exposição à fumaça do cigarro resulta em alterações morfológicas e funcionais cardíacas, nosso estudo não observou alterações no PO₂ e na porcentagem de saturação da hemoglobina. Assim, hipoxemia crônica e alterações na viscosidade sanguínea secundárias à hipóxia, potenciais candidatos que poderiam explicar os resultados de nosso estudo, provavelmente, não tiveram participação na fisiopatologia das alterações induzidas pelo cigarro. Outra possibilidade seria a participação de fatores hemodinâmicos, particularmente a vasoconstrição arterial. Esse fenômeno poderia ser resultado de substâncias (catecolaminas, endotelina, vasopressina, entre outros) liberadas pelo estresse dos animais ou em consequência da inalação da fumaça do cigarro. Além de alterações hemodinâmicas, a ativação neuro-hormonal poderia, por mecanismos autócrinos, parácrinos ou endócrinos, resultar em alterações em vias sinalizadoras intracelulares. Nosso estudo encontrou diferenças na pressão arterial entre os grupos. Apesar dos níveis pressóricos não serem tão altos como em outros modelos, nossos dados sugerem que a ativação de fatores neurohormonais pode, pelo menos em parte, explicar as alterações morfológicas e funcionais que encontramos.

Concluimos que, apesar das evidências de que a exposição crônica à fumaça do cigarro resulte em alterações cardíacas, os mecanismos exatos envolvidos nesse processo permanecem por ser elucidados. Nossos dados indicam que a exposição crônica por 4 meses à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca com prejuízo da função ventricular em ratos.



Referências

1. Hays JT, Dale LC, Hurt RD, Croghan IT. Trends in smoking-related diseases: why smoking cessation is still the best medicine. *Postgraduate Medicine* 1998; 104: 56-66.
2. Marano G, Ramirez A, Mori I, Ferrari AU. Sympathectomy inhibits the vasoactive effects of nicotine in conscious rats. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 201-5.
3. Klein LW. Cigarette smoking, atherosclerosis and the coronary hemodynamic response: a unifying hypothesis. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 972-4.
4. Maouad J, Fernandez F, Barrillon A, Gerbaux A, Gay J. Diffuse or segmental narrowing (spasm) of the coronary arteries during smoking demonstrated on angiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 354-5.
5. Zhu B-Q, Parmley WW. Hemodynamic and vascular effects of active and passive smoking. *Am Heart J* 1995; 130: 1270-5.
6. Greenspan K, Edmands RE, Knoebel SB, Fish C. Some effects of nicotine on cardiac automaticity, conduction, and inotropy. *Arch Intern Med* 1969; 6: 707-12.
7. Villarreal FJ, Hong D, Omens J. Nicotine-modified postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276: H1103-6.
8. Loennechen JP, Beisvag V, Arbo I, et al. Chronic carbon monoxide exposure in vivo induces myocardial endothelin-1 expression and hypertrophy in rat. *Pharmacol Toxicol* 1999; 85: 192-7.
9. Smith CJ, Fisher TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 158: 257-67.
10. Houdi AA, Dowell RT, Diana JN. Cardiovascular responses to cigarette smoke exposure in restrained conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 646-53.
11. Brooks WW, Bing OH, Huber GL, Abermann WH. Contractile performance of rat myocardium after chronic tobacco smoke inhalation. *Arch Env Heath* 1982; 37: 93-7.
12. Tanaka T, Ohno N, Kita, et al. Pharmacodynamic effects of chronic cigarette smoke exposure in spontaneously hypertensive rats. *Methods Fin Exp Clin Pharmacol* 2004; 26: 9-18.
13. Adachi C, Naruse M, Ishihara Y, et al. Effects of acute and chronic cigarette smoking on the expression of endothelin-1 mRNA of the cardiovascular tissues in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: S198-200.
14. Ahmed SS, Moschos CB, Lyons MM, Oldewurtel HA, Coumbis RJ, Regan TJ. Cardiovascular effects of long-term cigarette smoking and nicotine administration. *Am J Cardiol* 1976; 37: 33-40.
15. Wang X-D, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russel RM. Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given b-carotene supplements and exposure to tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 60-6.
16. Paiva SAR, Zornoff LAM, Okoshi MP, et al. Comportamento de variáveis cardíacas em animais expostos à fumaça de cigarro. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81: 221-4.
17. Paiva SAR, Zornoff LAM, Okoshi MP, et al. Ventricular remodeling induced by retinoic acid supplementation in adult rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H2242-6.
18. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman AE. The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
19. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57:84-95.
20. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
21. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling- concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.
22. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
23. Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Rentoukas E, Mavrogheni S, Kremastinos DI, Toutouzas P. Acute effects of cigarette smoking on left ventricular diastolic function. *Eur Heart J* 1992; 13: 743-748.
24. Stork T, Eichstadt H, Mockel M, Bortfeldt R, Muller R, Hochrein H. Changes of diastolic function induced by cigarette smoking: an echocardiographic study in patients with coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1992; 15: 80-86.
25. Gidding SS, Xie X, Liu K, Manolio T, Flack JM, Gardin JM. Cardiac function in smokers and nonsmokers: the CARDIA study. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 211-216.