

A Exposição à Fumaça de Cigarro Intensifica a Remodelação Ventricular após o Infarto Agudo do Miocárdio

Cigarette Smoke Exposure Intensifies Ventricular Remodeling Process following Myocardial Infarction

Leonardo A. M. Zornoff, Beatriz B. Matsubara, Luiz S. Matsubara, Marcos F. Minicucci, Paula S. Azevedo, Álvaro O. Camapanha, Sergio A. R. Paiva
Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp – Botucatu, SP

OBJETIVO

Analisar os efeitos da exposição à fumaça de cigarro (EFC) na remodelação ventricular após o infarto agudo do miocárdio (IAM).

MÉTODOS

Ratos foram infartados e distribuídos em dois grupos: C (controle, $n = 31$) e F (EFC: 40 cigarros/dia, $n = 22$). Após seis meses, foi realizado ecocardiograma, estudo funcional com coração isolado e morfometria. Para comparação, foi utilizado o teste t (com média \pm desvio padrão) ou teste de Mann-Whitney (com mediana e percentis 25 e 75).

RESULTADOS

Os animais EFC apresentaram tendência a maiores áreas ventriculares diastólicas ($C = 1,5 \pm 0,4 \text{ mm}^2$, $F = 1,9 \pm 0,4 \text{ mm}^2$; $p = 0,08$) e sistólicas ($C = 1,05 \pm 0,3 \text{ mm}^2$, $F = 1,32 \pm 0,4 \text{ mm}^2$; $p = 0,08$) do VE. A função sistólica do VE, avaliada pela fração de variação de área, tendeu a ser menor nos animais EFC ($C = 31,9 \pm 9,3 \%$, $F = 25,5 \pm 7,6 \%$; $p = 0,08$). Os valores da $-dp/dt$ dos animais EFC foram estatisticamente inferiores ($C = 1474 \pm 397 \text{ mmHg}$, $F = 916 \pm 261 \text{ mmHg}$; $p = 0,02$) aos animais-controle. Os animais EFC apresentaram maior peso do VD, ajustado ao peso corporal ($C = 0,8 \pm 0,3 \text{ mg/g}$, $F = 1,3 \pm 0,4 \text{ mg/g}$; $p = 0,01$), maior teor de água nos pulmões ($C = 4,8 (4,3-4,8)\%$, $F = 5,4 (5,1-5,5)$; $p = 0,03$) e maior área seccional do miócito do VE ($C = 239,8 \pm 5,8 \mu\text{m}^2$, $F = 253,9 \pm 7,9 \mu\text{m}^2$; $p = 0,01$).

CONCLUSÃO

A exposição à fumaça de cigarro intensifica a remodelação ventricular após IAM.

PALAVRAS-CHAVE

Função ventricular, dilatação ventricular, hipertrofia ventricular.

OBJECTIVE

To evaluate the role of cigarette smoke exposure (CSE) on ventricular remodeling following acute myocardial infarction (AMI).

METHODS

Rats were submitted to myocardial infarction and divided into two groups: C (control, $n = 31$) and F (CSE: 40 cigarettes/day, $n = 22$). After 6 months, the survivors were submitted to echocardiogram, functional study with isolated heart, and morphometric analysis. For comparison purposes, we used the t test (mean \pm standard deviation) or the Mann-Whitney test (with median and 25th and 75th percentiles).

RESULTS

The CSE animals tended to have larger diastolic ($C = 1.5 \pm 0.4 \text{ mm}^2$, $F = 1.9 \pm 0.4 \text{ mm}^2$; $p = 0.08$) and systolic ($C = 1.05 \pm 0.3 \text{ mm}^2$, $F = 1.32 \pm 0.4 \text{ mm}^2$; $p = 0.08$) left ventricular (LV) areas. The systolic function of the LV, assessed according to the fractional area change, tended to be impaired in CSE animals ($C = 31.9 \pm 9.3\%$, $F = 25.5 \pm 7.6\%$; $p = 0.08$). The $-dp/dt$ values for CSE animals were statistically lower ($C = 1474 \pm 397 \text{ mmHg}$, $F = 916 \pm 261 \text{ mmHg}$; $p = 0.02$) than for control animals. The CSE animals presented higher right ventricle (RV) weight adjusted for body weight ($C = 0.8 \pm 0.3 \text{ mg/g}$, $F = 1.3 \pm 0.4 \text{ mg/g}$; $p = 0.01$), higher content of water in lungs ($C = 4.8 (4.3-4.8)\%$, $F = 5.4 (5.1-5.5)$; $p = 0.03$), and larger LV myocyte cross-sectional areas ($C = 239.8 \pm 5.8 \mu\text{m}^2$, $F = 253.9 \pm 7.9 \mu\text{m}^2$; $p = 0.01$).

CONCLUSION

Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling following acute myocardial infarction.

KEY WORDS

Ventricular function, ventricular dilatation, ventricular hypertrophy.

Correspondência: Leonardo A. M. Zornoff • Departamento de Clínica Médica – Rubião Jr. - 18618-000 – Botucatu, SP
E-mail: lzornoff@cardiol.br / lzornoff@fmb.unesp.br

Recebido em 16/12/04 • Aceito em 25/07/05

Após o infarto agudo do miocárdio (IAM), podem ocorrer complexas alterações da arquitetura ventricular envolvendo tanto a região infartada como a não-infartada. Após a oclusão coronariana, pode ocorrer dilatação ventricular aguda, caracterizada por adelgaçamento e distensão da região infartada. Essa alteração é denominada expansão do infarto e resulta do deslizamento de grupos musculares necróticos em consequência da desintegração do colágeno interfibrilar¹. Na fase tardia, observaram-se diferentes graus de dilatação cavitária. Esse fenômeno é resultado do processo de hipertrofia que envolve ambos os ventrículos e parece manifestar-se como resposta ao aumento do estresse parietal. Paralelamente, foi observado que há acúmulo anormal de colágeno (fibrose) nas áreas viáveis do miocárdio, tanto no ventrículo infartado como no outro ventrículo. Esse conjunto de adaptações, em que ocorrem alterações na composição, massa, volume e geometria cardíaca, é chamado de remodelação miocárdica²⁻⁴.

A intensidade do processo de remodelação ventricular está diretamente associado a pior prognóstico, em razão de maior incidência na formação de aneurismas, ruptura ventricular e arritmias, bem como está associada a progressão da disfunção ventricular. Assim, inúmeras estratégias vêm sendo utilizadas para prevenir ou atenuar o processo de remodelação ventricular após o IAM⁵⁻⁷.

Doença aterosclerótica coronariana e IAM estão intimamente relacionados ao tabagismo. Esse fator de risco é importante causa independente de morbidade e mortalidade^{8,9}. Entretanto, enquanto os efeitos vasculares da exposição à fumaça de cigarro são bem conhecidos, os efeitos do tabagismo no coração têm recebido menos atenção. Algumas evidências experimentais e clínicas sugerem que o tabagismo pode estar associado a alterações funcionais e morfológicas cardíacas¹⁰⁻¹⁹.

Entretanto, os efeitos do tabagismo em variáveis cardíacas após o IAM ainda não foram estudados. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar os efeitos da exposição da fumaça do cigarro no processo de remodelação ventricular em ratos.

MÉTODOS

Grupos experimentais

O protocolo experimental do presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal de nossa instituição, estando em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

Foram utilizados ratos wistar machos, pesando entre 200 e 250 gramas. O primeiro passo do estudo foi a indução do infarto experimental (fig. 1). O infarto agudo foi produzido de acordo com método já descrito previamente²⁰. Em resumo, os ratos foram anestesiados com éter e submetidos a toracotomia lateral esquerda. Após exteriorização do coração, o átrio esquerdo foi afastado e a artéria coronária esquerda ligada com fio mono-nylon 5.00 entre a saída da artéria pulmonar e o átrio esquerdo. A seguir, o coração retornou ao tórax, os pulmões foram inflados com pressão positiva e o tórax fechado por suturas com algodão 10.

Os animais foram mantidos em gaiolas para recuperação, alimentados com ração comercial padrão e livre acesso a água, com controle de luz – ciclos de 12 horas, temperatura de aproximadamente 25°C e umidade controlada.

A segunda etapa do protocolo foi a constituição dos grupos experimentais. Após 48 horas do infarto, os animais sobreviventes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: Grupo C (n = 31): formado pelos animais

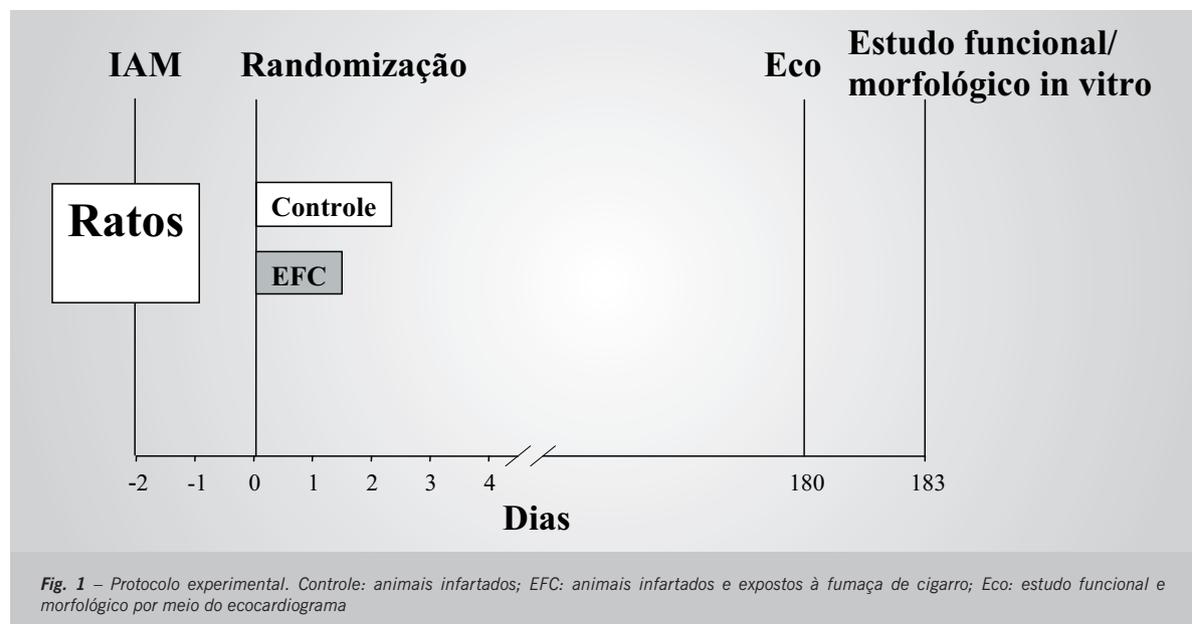


Fig. 1 – Protocolo experimental. Controle: animais infartados; EFC: animais infartados e expostos à fumaça de cigarro; Eco: estudo funcional e morfológico por meio do ecocardiograma

infartados que não receberam nenhuma intervenção terapêutica; Grupo F (n = 22): formado pelos animais infartados que foram expostos à fumaça de cigarro.

A exposição ao fumo

A terceira etapa do estudo compreendeu o período de observação de seis meses. Para os animais do Grupo F, utilizamos o método proposto por Wang e cols.²¹ e já padronizado em nosso laboratório²², para expor os animais à fumaça de cigarro em incubadora modificada. Os ratos foram colocados na câmara transparente, com um volume de aproximadamente 95x80x65 cm, 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 30 minutos. Após esse período, a fumaça era exaurida e o procedimento, repetido. Durante a primeira semana, a fumaça foi liberada a uma taxa de cinco cigarros, duas vezes por dia, no período da tarde, com intervalos de descanso de 10 minutos. O número de cigarros foi aumentado para uma taxa de 10 cigarros/30 minutos, duas vezes no período da manhã e duas no período da tarde, até o final do período de estudo. Assim, ao final, os animais foram expostos à fumaça de 40 cigarros/dia. O cigarro utilizado era de marca comercial com a seguinte composição: 1,1 mg de nicotina, 14 mg de alcatrão e 15 mg de monóxido de carbono.

Avaliação morfológica e funcional pelo ecocardiograma

A quarta etapa do protocolo compreendeu a avaliação morfológica e funcional pelo ecocardiograma de todos os animais sobreviventes. Após seis meses de tratamento, os animais sobreviventes (C, n = 13 e F, n = 11) foram anestesiados com cloridrato de cetamina (50 mg/kg) e cloridrato de xilidino (1 mg/kg), por via intramuscular, para o estudo ecocardiográfico. Após tricotomia da região anterior do tórax, os animais foram posicionados em decúbito lateral esquerdo para realização do exame, utilizando-se equipamento da Hewlett-Packard (modelo Sonos 2000) dotado de transdutor eletrônico de 7,5 MHz. A avaliação dos fluxos transvalvar mitral e aórtico foi realizada com o mesmo transdutor operando em 5,0 MHz. As medidas das estruturas cardíacas foram efetuadas nas imagens monodimensionais, obtidas com o feixe de ultra-som orientado pela imagem bidimensional, na posição paraesternal eixo menor. A imagem da cavidade ventricular esquerda foi obtida posicionando o cursor do modo-M entre os músculos papilares, logo abaixo do plano da valva mitral. As imagens da aorta e do átrio esquerdo foram obtidas na posição paraesternal eixo menor, com o cursor do modo-M posicionado no nível da valva aórtica. O registro da imagem monodimensional (velocidade: 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, de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography*²³ e já validadas no modelo de ratos infartados²⁴. As estruturas cardíacas foram medidas em, pelo menos, cinco ciclos cardíacos consecutivos. O diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DDVE) e a espessura da parede posterior do VE (EDVE) foram medidos no momento correspondente ao diâmetro máximo da cavidade. O diâmetro sistólico do VE (DSVE) foi medido no momento da excursão sistólica máxima da parede posterior da cavidade. As áreas diastólicas (AD) e sistólicas (AS) foram medidas no modo bidimensional, por meio de planimetria. A função sistólica do VE foi avaliada calculando-se a fração de variação de área (FVA=AD-AS/AD x 100)²⁴. O fluxo diastólico transmitral (ondas E e A) foi obtido com o transdutor na posição apical quatro câmaras. As medidas referentes aos fluxos foram realizadas diretamente no monitor do ecocardiógrafo.

Avaliação funcional in vitro

A quinta etapa do protocolo compreendeu a avaliação funcional *in vitro*. Entre um e três dias após o estudo ecocardiográfico, os mesmos animais (C, n = 13 e F, n = 11) receberam pentobarbital sódico (50 mg/kg) e heparina (1.000 UI) por via intraperitoneal e foram ventilados com pressão positiva e oxigênio a 100%. A seguir, o tórax foi aberto e a aorta cateterizada com cânula de metal número 15, iniciando-se a perfusão miocárdica retrógrada, com solução nutriente de Krebs-Henseleit, com a seguinte composição, em mmol/l: 115 NaCl; 5,4 KCl; 1,2 MgSO₄; 1,25 CaCl₂; 1,15 NaH₂PO₄; 25 NaHCO₃; 11 glicose. A solução acima foi acrescida de insulina 10UI/l e manitol, na concentração de 8 mmol/l, para assegurar maior preservação miocárdica²⁵. Os corações foram removidos da caixa torácica e colocados em aparelho de estudo de coração isolado, tamanho 3 tipo 830 (Hugo Sacks Eletronic-Germany), com pressão de perfusão constante de 75 mmHg. A solução nutriente foi continuamente oxigenada com mistura gasosa de 95% de oxigênio e 5% de CO₂, mantendo-se a pressão parcial de oxigênio entre 500-600 mmHg, temperatura de 37°C e pH entre 7,3 e 7,4. O átrio esquerdo foi aberto e o ápice do ventrículo esquerdo puncionado com agulha, para drenar a cavidade ventricular, evitando-se acúmulo de líquido no seu interior.

Um balão de látex, atado a tubo de polietileno PE 90, foi colocado na cavidade ventricular. A outra extremidade do tubo de polietileno foi conectada a uma torneira de três vias, sendo uma das vias acoplada a um transdutor de pressão (Stathan P23 XL) e a outra, a uma seringa de 1 ml, que permitiu a variação do volume do balão intracavitário. A musculatura atrial direita, compreendendo o nódulo sinoatrial, foi extirpada e um eletrodo de marcapasso artificial colocado no miocárdio do ventrículo direito para se manter, artificialmente, a frequência cardíaca entre 200-250 bpm. Por meio da preparação descrita, curvas de Starling foram obtidas com infusão de líquido no balão, que permitiu variar a pressão

diastólica no ventrículo esquerdo de 0 a 25 mmHg, mediante incrementos graduais de 5 mmHg, registrando-se a pressão sistólica correspondente a cada variação de volume. Nessa preparação, em que o coração opera em condições isovolumétricas, foram obtidos os registros da pressão sistólica (PS), da derivada positiva (dp/dt) e da derivada negativa (-dp/dt) máximas²⁶.

Estudo morfométrico

A sexta etapa do protocolo compreendeu a avaliação morfométrica *in vitro* dos corações. Após o estudo funcional *in vitro*, os corações dos mesmos animais (C, n = 13 e F, n = 11) foram retirados, dissecados e os ventrículos direito e o esquerdo, incluindo o septo interventricular foram separados e pesados. O peso úmido do VE e do VD, normalizado para peso corpóreo final do rato (PC), foi utilizado como índice de hipertrofia ventricular. O conteúdo de água do pulmão foi avaliado pela relação entre peso úmido e seco dos tecidos.

Amostras de tecido cardíaco foram fixadas em solução de formol a 10% por um período de 48 horas, segundo método já descrito²⁷. Após fixação, o tecido foi incluso em blocos de parafina, obtendo-se a seguir cortes histológicos coronais de 4 micras. Os cortes histológicos foram corados em lâmina com solução Hematoxilina - Eosina (HE) ou Masson para aferição de áreas da secção transversa dos miócitos, empregando-se microscópio LEICA DM LS acoplado a câmera de vídeo, que envia imagens digitais a computador dotado de programa de análise de imagens Image Pro-plus (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA). Foram mensuradas cinquenta a setenta células por ventrículo analisado. Os miócitos selecionados estavam seccionados transversalmente e apresentavam forma redonda, núcleo visível no centro da célula e localizavam-se na camada subendocárdica da parede muscular do VE. Esse cuidado visou uniformizar ao máximo o conjunto de miócitos dos diferentes grupos. As áreas seccionais médias obtidas para cada grupo foram utilizadas como indicador do tamanho celular.

Lâminas com cortes histológicos coronais de 6 micras e corados pela técnica de Picro Sirius red, específicos para visualização de colágeno, foram feitas para avaliação do interstício do miocárdio do VE. A leitura foi feita utilizando-se microscópio LEICA DM LS acoplado a câmera de vídeo, que envia imagens digitais a computador dotado de programa de análise de imagens Image Pro-plus (Media Cybernetics, Silver Spring, Maryland, USA). Foram analisados trinta a quarenta campos por ventrículo, utilizando objetiva de 40X. Os campos escolhidos estavam localizados longe da área infartada e afastados da região perivasculosa.

Análise estatística

As comparações entre os grupos C e F foram feitas pelo teste t de Student, quando os dados apresentaram distribuição normal. Quando os dados não apresentaram distribuição normal, as comparações entre os grupos

foram feitas pelo teste U de Mann-Whitney. Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão (para distribuição normal) ou mediana com os percentis 25 e 75 (para distribuição não normal). Os resultados foram considerados estatisticamente significantes se $p < 0,05$. As análises estatísticas foram feitas com o programa SigmaStat for Windows v2.03 (SPSS Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

Durante o período de observação, a mortalidade entre os grupos não atingiu diferença estatisticamente significativa (C = 58%, F = 50%; P = 0,67).

Os resultados do estudo ecocardiográfico estão na tabela 1. A frequência cardíaca foi estatisticamente maior nos animais expostos à fumaça de cigarro (C = 248 \pm 31 bpm, F = 302 \pm 39 bpm; $p = 0,001$). Esse grupo apresentou tendência a maiores áreas diastólicas (C = 1,5 \pm 0,4 mm², F = 1,9 \pm 0,4 mm²; $p = 0,08$) e sistólicas (C = 1,05 \pm 0,3 mm², F = 1,32 \pm 0,4 mm²; $p = 0,08$) do VE, em relação aos animais-controle. A função sistólica do VE, avaliada pela fração de variação de área, também tendeu a ser menor nos animais expostos à fumaça de cigarro (C = 31,9 \pm 9,3%, F = 25,5 \pm 7,6%; $p = 0,08$). Considerando as outras variáveis morfométricas e funcionais, não foram observadas diferenças entre os dois grupos.

Em relação aos resultados do estudo com o coração isolado, a exposição à fumaça de cigarro não modificou

Tabela 1 – Estudo ecocardiográfico

Variáveis	Controle (n = 13)	EFC (n = 11)	p
FC (bpm)	248 \pm 31	302 \pm 39	0,001
AE (mm)	6,6 \pm 1,7	6,8 \pm 1,4	0,69
AE/PC (mm/g)	12,2 \pm 3,6	14,3 \pm 3,2	0,16
DDVE (mm)	11,1 \pm 1,1	11,1 \pm 1,2	0,94
DDVE/PC (mm/g)	20,5 \pm 3,4	23,4 \pm 5,3	0,12
HDPP (mm)	1,4 \pm 0,2	1,3 \pm 0,3	0,55
HD/DDVE	0,13 \pm 0,03	0,12 \pm 0,03	0,69
E/A	2,7 \pm 2,5	4,5 \pm 2,7	0,15
AD (mm ²)	1,57 \pm 0,4	1,90 \pm 0,4	0,08
AS (mm ²)	1,05 \pm 0,3	1,32 \pm 0,3	0,08
FVA (%)	31,9 \pm 9,3	25,5 \pm 7,5	0,08

Controle: animais infartados; EFC: animais infartados e expostos à fumaça de cigarro; PC: peso corporal do rato; AE: diâmetro do átrio esquerdo; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; HDPP: espessura diastólica da parede posterior; HD/DDVE: relação entre a espessura diastólica e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; E/A: relação entre as ondas E e A avaliadas do fluxo transmitral; AD: área diastólica; AS: área sistólica; FVA: fração de variação de área; Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão

os valores da PS (C = 113 \pm 19 mmHg, F = 111 \pm 30 mmHg; $p = 0,89$) e da dp/dt máximas (C = 1887 \pm 367 mmHg/s, F = 2177 \pm 1017 mmHg/s; $p = 0,56$), em relação aos animais-controle. Entretanto, os valores da - dp/dt dos animais expostos à fumaça de cigarro foram estatisticamente inferiores (C = 1474 \pm 397 mmHg, F = 916 \pm 261 mmHg; $p = 0,02$) aos valores dos animais controle (fig. 2).

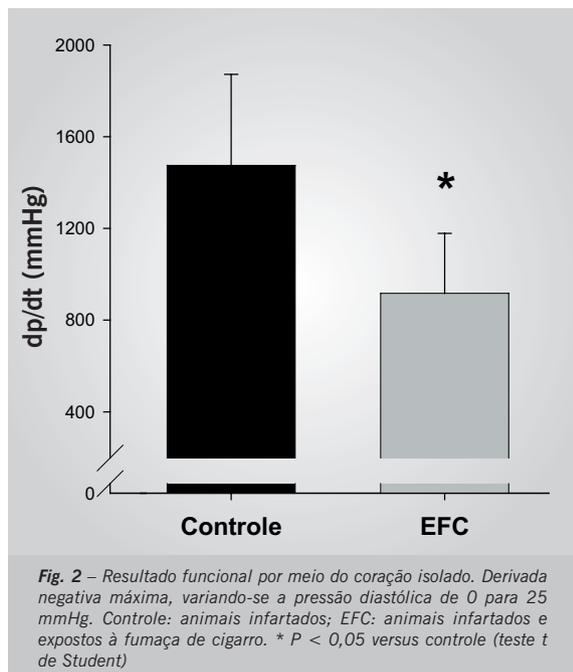


Fig. 2 – Resultado funcional por meio do coração isolado. Derivada negativa máxima, variando-se a pressão diastólica de 0 para 25 mmHg. Controle: animais infartados; EFC: animais infartados e expostos à fumaça de cigarro. * $P < 0,05$ versus controle (teste t de Student)

Os resultados do estudo morfométrico estão na tabela 2. A exposição à fumaça de cigarro foi associada a maior peso do VD, ajustado ao peso corporal ($C = 0,8 \pm 0,3$ mg/g, $F = 1,3 \pm 0,4$ mg/g; $p = 0,01$), maior teor de água nos pulmões ($C = 4,8$ (4,3-4,8)%, $F = 5,4$ (5,1-5,5); $p = 0,03$) e maior área seccional do miócito do VE ($C = 239,8 \pm 5,8 \mu\text{m}^2$, $F = 253,9 \pm 7,9 \mu\text{m}^2$; $p = 0,01$). Não foram observadas diferenças em relação às outras variáveis analisadas ($p > 0,05$).

Tabela 2 – Dados morfométricos

Variáveis	Controle (n = 13)	EFC (n = 11)	p
PC (g)	548 ± 68	487 ± 74	0,05
VE/PC (mg/g)	2,9 ± 0,9	2,8 ± 0,5	0,86
VD/PC (mg/g)	0,81 ± 0,3	1,31 ± 0,4	0,01
Pulmões U/S	4,8 (4,3-4,8)	5,1 (5,1-5,4)	0,03
AS (μm^2)	239,8 ± 5,8	253,9 ± 7,9	0,01
IC (%)	4,05 ± 0,4	3,4 ± 0,8	0,29
% IAM	46,3 ± 4,1	47,7 ± 4,9	0,45

Controle: animais infartados; EFC: animais infartados e expostos à fumaça de cigarro; PC: peso corporal do rato; VE: peso do ventrículo esquerdo; VD: peso do ventrículo direito; U/S: relação entre o peso úmido e seco; AS: área seccional do miócito; IC: fração de colágeno intersticial. % IAM: tamanho do infarto. Os dados foram expressos em média ± desvio padrão (para distribuição normal) ou mediana com o percentil 25 e 75 (para distribuição não normal)

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da exposição à fumaça de cigarro no processo de remodelação ventricular após o IAM, em ratos. Nossos resultados indicam que a exposição crônica à fumaça resulta em alterações cardíacas, morfológicas e funcionais. Desse modo, o hábito de fumar após o infarto poderia resultar na intensificação do processo de remodelação ventricular.

Os efeitos cardíacos do hábito de fumar têm sido

estudados nos últimos anos, com alguma inconsistência nos resultados. Em estudo experimental, foi evidenciado que a exposição crônica ao monóxido de carbono, importante componente encontrado na fase de vapor da fumaça do cigarro, resultou em aumento da expressão gênica de endotelina-1 e induziu hipertrofia cardíaca¹¹. Houdi e cols. expuseram ratos à fumaça de cigarro por quatro dias e verificaram aumento da pressão arterial e diminuição do débito cardíaco. Esse efeito foi atenuado por antagonista da vasopressina¹². Em ratos espontaneamente hipertensos, a exposição à fumaça por oito semanas resultou em aumento da pressão arterial e queda da frequência cardíaca, em relação aos controles¹⁴. Outros autores observaram que a exposição à fumaça de cigarro por seis meses resultou em aumento da expressão do RNA mensageiro para a endotelina 1 no tecido cardíaco de rato¹⁵.

Em trabalho anterior, mostramos que a exposição à fumaça de cigarro por 30 dias já resultava em prejuízo da função do VE²². Do mesmo modo, a exposição à fumaça de cigarro por quatro meses resultou em dilatação ventricular, com redução da função sistólica. Interessantemente, essas alterações foram acompanhadas por aumento discreto da pressão arterial²⁸. Assim, apesar de os mecanismos ainda não serem completamente esclarecidos, o conjunto das evidências apresentadas sugere que a ativação de fatores neuro-hormonais poderia participar, pelo menos em parte, dos mecanismos responsáveis pelas ações do cigarro. Brooks e cols., contudo, utilizando o modelo de avaliação de contratilidade por meio de preparações de músculo papilar isolado, não encontraram diferenças na função cardíaca entre ratos expostos à fumaça por 180 dias e os animais-controle¹³. 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 com os controles¹⁶.

Alguns estudos clínicos também analisaram os efeitos cardíacos do tabagismo. Assim, em pacientes com doença arterial coronariana, a inalação aguda da fumaça de cigarro foi acompanhada por alterações da função diastólica^{17,18}. No estudo observacional CARDIA, indivíduos fumantes apresentaram maior massa ventricular esquerda, em comparação com os não-fumantes, avaliados por ecocardiograma¹⁹. Portanto, apesar de alguma controvérsia, o conjunto dos dados sugere que a exposição à fumaça de cigarro pode resultar em alterações cardíacas e funcionais. No entanto, os efeitos da exposição crônica à fumaça de cigarro no processo de remodelação após o IAM ainda não são conhecidos.

Um dos achados mais relevantes do presente trabalho foi que a exposição à fumaça de cigarro resultou em alterações morfológicas do ventrículo esquerdo. Esse fenômeno foi caracterizado por aumento da área seccional dos miócitos, indicando a hipertrofia cardíaca. Essa alteração foi associada com aumento dos diâmetros

ventriculares, tanto sistólico como diastólico, sugerindo intensificação do processo de remodelação ventricular esquerda com a exposição à fumaça. Em concordância com os nossos resultados, o tratamento agudo com nicotina, em ratos com infarto do miocárdio, resultou em aumento da cavidade ventricular, com afinamento da parede infartada, sugerindo que a nicotina também causou efeitos deletérios no processo de remodelação após o infarto¹⁰.

Um conceito bastante aceito é que a remodelação cardíaca resulta, invariavelmente, em queda progressiva da função ventricular. Inicialmente, 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 vão resultar em disfunção ventricular progressiva²⁻⁴. Em consonância com esse conceito, nos ratos expostos à fumaça de cigarro, o processo de remodelação foi acompanhado por queda de variáveis que refletem tanto a função sistólica, como a fração de variação de área, como a função diastólica, como a derivada negativa de pressão. Em consequência dessa disfunção, os animais “fumantes” apresentaram sinais de congestão pulmonar e hipertrofia do ventrículo direito.

Em conclusão, o conjunto de nossos dados sugere que a exposição crônica à fumaça de cigarro intensifica a remodelação ventricular e piora a função cardíaca após o IAM.

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

REFERÊNCIAS

- Matsubara BB, Zornoff LAM. Matriz colágena intersticial e sua relação com a expansão miocárdica no infarto agudo. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 559-63.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
- 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.
- 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.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
- Oie E, Bjonerheim R, Groggaard HK, Kongshaug H, Smiseth OA, Attramadal H. ET-receptor antagonism, myocardial gene expression, and ventricular remodeling during CHF in rats. *Am J Physiol* 1998; 275: H868-77.
- Bristow MR. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558-69.
- 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.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731-7.
- Villarreal FJ, Hong D, Omens J. Nicotine-modified postinfarction left ventricular remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276: H1103-6.
- 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.
- Houdi AA, Dowell RT, Diana JN. Cardiovascular responses to cigarette smoke exposure in restrained conscious rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 646-53.
- Brooks WW, Bing OH, Huber GL, Abermann WH. Contractile performance of rat myocardium after chronic tobacco smoke inhalation. *Arch Env Health* 1982; 37: 93-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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: 743-8.
- 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: 80-6.
- 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: 211-6.
- Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Paiva SAR, Spadaro J. Early rather than delayed administration of lisinopril protects the heart after myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 208-14.
- 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.
- 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.
- 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.
- Solomon SD, Greaves SC, Ryan M, Finn P, Pfeffer MA, Pfeffer JM. Temporal dissociation of left ventricular function and remodeling following experimental myocardial infarction in rats. *J Card Fail* 1999; 5: 213-23.
- Zornoff LAM, Paiva SAR, Tornero MTT, Carvalho MSS, Tucci PJF. Influência do acréscimo de manitol à solução nutriente no desempenho mecânico e no grau de edema miocárdico de corações isolados de ratos. *Arq Bras Cardiol* 1995; 64: 225-9.
- Zornoff LAM, Paiva SAR, Matsubara BB, Matsubara LS, Spadaro J. Combination therapy with angiotensin converting enzyme inhibition

and AT1 receptor inhibitor on ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5: 203-9.

27. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle

function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H1534-9.

28. Castardeli E, Paiva SAR, Matsubara BB et al. A exposição crônica à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca e prejuízo da função ventricular em ratos. *Arq Bras Cardiol*; 84: 320-4.



Anoitecer em São Sebastião da Grama
Múcio Tavares de Oliveira Jr. - São Paulo - SP

Editor da Seção de fotografias Artísticas: Carlos Vicente Serrano Jr.
Correspondência - InCor • Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-000 - São Paulo, SP
E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br
