

Efeitos da Administração de Beta-Bloqueador na Remodelação Ventricular Induzida pelo Tabagismo em Ratos

Effects of the Administration of Beta-Blockers on Ventricular Remodeling Induced by Cigarette Smoking in Rats

Daniella R. Duarte, Lucienne C. Oliveira, Marcos F. Minicucci, Paula S. Azevedo, Beatriz B. Matsubara, Luiz S. Matsubara, Álvaro O. Campana, Sergio A. R. Paiva, Leonardo A. M. Zornoff

Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O papel do sistema adrenérgico na remodelação induzida pelo tabagismo é desconhecido.

Objetivo: Investigar a influência do propranolol na remodelação induzida pela exposição à fumaça de cigarro.

Métodos: Ratos foram alocados em três grupos: 1) C, n=10 – animais controle; 2) F, n=10 – animais expostos à fumaça de cigarro; 3) BB, n=10 – animais expostos à fumaça de cigarro e que receberam propranolol (40 mg/kg/dia). Após dois meses, os animais foram submetidos a estudo ecocardiográfico e morfométrico. Utilizou-se análise de variância (ANOVA) de uma via (média \pm desvio padrão) ou Kruskal-Wallis (mediana e intervalo interquartil).

Resultados: O Grupo BB apresentou menor frequência cardíaca que o Grupo F (C = 358 ± 74 bpm, F = 374 ± 53 bpm, BB = 297 ± 30 ; P = 0,02). O Grupo F apresentou maiores diâmetros diastólicos (C = $18,6 \pm 3,4$ mm/kg, F = $22,8 \pm 1,8$ mm/kg, BB = $21,7 \pm 1,8$ mm/kg; P = 0,003) e sistólicos (C = $8,6 \pm 2,1$ mm/kg, F = $11,3 \pm 1,3$ mm/kg, BB = $9,9 \pm 1,2$ mm/kg; P = 0,004) do ventrículo esquerdo (VE), ajustado ao peso corporal (PC) e tendência de menor fração de ejeção (C = $0,90 \pm 0,03$, F = $0,87 \pm 0,03$, BB = $0,90 \pm 0,02$; P = 0,07) que o Grupo C. O Grupo BB apresentou tendência de menor relação VE/PC que o Grupo F (C = 1,94 (1,87 – 1,97), F = 2,03 (1,9-2,1) mg/g, BB = 1,89 (1,86-1,94); P = 0,09).

Conclusão: A administração de propranolol atenuou algumas variáveis da remodelação ventricular induzida pela exposição à fumaça do cigarro em ratos. (Arq Bras Cardiol 2009;92(6):479-483)

Palavras-chave: Beta-antagonistas adrenérgicos/administração & dosagem, remodelação ventricular, tabagismo, ratos.

Summary

Background: The role of the adrenergic system on ventricular remodeling induced by cigarette smoking is unknown.

Objective: To investigate the influence of propranolol on ventricular remodeling induced by exposure to tobacco smoke.

Methods: Rats were divided into three groups: 1) C, n=10 – control group; 2) F, n=10 – animals exposed to tobacco smoke; 3) BB, n=10 – animals receiving propranolol and exposed to tobacco smoke (40 mg/kg/day). After 2 months, the animals underwent echocardiographic and morphometric analyses. One-way ANOVA (mean \pm standard deviation) or the Kruskal-Wallis test (median and interquartile interval) was used.

Results: Group BB showed a lower heart rate than group F (C = 358 ± 74 bpm, F = 374 ± 53 bpm, BB = 297 ± 30 ; P = 0.02). Group F showed greater end-diastolic diameters (C = 18.6 ± 3.4 mm/kg, F = 22.8 ± 1.8 mm/kg, BB = 21.7 ± 1.8 mm/kg; P = 0.003) and left ventricular (LV) end-systolic diameters (C = 8.6 ± 2.1 mm/kg, F = 11.3 ± 1.3 mm/kg, BB = 9.9 ± 1.2 mm/kg; P = 0.004), adjusted for body weight (BW) and a tendency towards a lower ejection fraction (C = 0.90 ± 0.03 , F = 0.87 ± 0.03 , BB = 0.90 ± 0.02 ; P = 0.07) than group C. Group BB showed a tendency towards a lower LV/BW ratio than group F (C = 1.94 (1.87 – 1.97), F = 2.03 (1.9-2.1) mg/g, BB = 1.89 (1.86-1.94); P = 0.09).

Conclusion: Administration of propranolol attenuated some of the variables of ventricular remodeling induced by the exposure to tobacco smoke in rats. (Arq Bras Cardiol 2009;92(6):443-447)

Key words: Adrenergic beta-antagonists/administration & dosage; ventricular remodeling; smoking; rats.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Leonardo Antônio Mamede Zornoff •

Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Clínica Médica, Rubião Jr, 18.618-000, Botucatu, SP - Brasil

E-mail: lzornoff@fmb.unesp.br, lzornoff@cardiol.br

Artigo recebido em 05/03/2008; revisado recebido em 29/05/2008; aceito em 09/07/2008.

Introdução

A remodelação cardíaca pode ser definida como variações no tamanho, massa, geometria, composição e função do coração. Esse processo ocorre em resposta a diversos estímulos, incluindo infarto do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica, doença valvar e mutações genéticas¹⁻³. Inicialmente, a remodelação é processo adaptativo compensatório, desde que as alterações morfológicas podem restaurar ou preservar a função cardíaca em resposta a diferentes agressões. Cronicamente, entretanto, o processo de remodelação resulta em queda progressiva da função ventricular, sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e morte¹⁻³.

Recentemente, vários estudos mostraram que, no modelo do rato, a exposição à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca, caracterizada por aumento da cavidade ventricular esquerda, hipertrofia dos miócitos e queda da função ventricular⁴⁻⁹. Contudo, os mecanismos envolvidos nesse fenômeno ainda permanecem por serem determinados. Dentre os mecanismos envolvidos na modulação das alterações funcionais e morfológicas presentes em diferentes modelos de agressão, a ativação do sistema adrenérgico parece desempenhar papel de destaque^{10,11}. Assim, estudos já mostraram que o uso de beta-bloqueadores atenua a remodelação cardíaca em diferentes modelos experimentais e clínicos¹². No entanto, os efeitos da administração de beta-bloqueadores na remodelação induzida pela exposição à fumaça do cigarro não são conhecidos.

Portanto, o objetivo desse estudo foi investigar a influência da administração de propranolol na remodelação ventricular induzida pela exposição à fumaça de cigarro em ratos.

Métodos

O protocolo experimental do presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, estando em conformidade com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

Protocolo e grupos experimentais

Ratos Wistar, machos, pesando entre 200 g e 230 g, foram alocados em três grupos experimentais:

- 1) Grupo C, n=10 – formado por animais não expostos à fumaça do cigarro;
- 2) Grupo F, n=10 – formado pelos animais que foram expostos à fumaça de cigarro por período de dois meses;
- 3) Grupo BB, n=10 – formado pelos animais que foram expostos à fumaça de cigarro por período de dois meses e que receberam propranolol (40 mg/kg/dia) dissolvido na água de beber. Estudo prévio evidenciou que essa dose possui efeitos biológicos no modelo do rato¹³. Como a medicação estava diluída em água, foi realizado controle diário da ingestão de ração e água pelos animais.

A exposição ao fumo

Para expor os animais à fumaça do cigarro, foi utilizado o método proposto por Wang e cols.¹⁴, já padronizado

em nosso laboratório⁴⁻⁹. No fim do período de estudo experimental, os animais foram expostos à fumaça de quarenta cigarros/dia. Com essa metodologia, a exposição à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca e piora funcional⁴⁻⁹.

Pressão sistólica caudal

A medida da pressão arterial sistólica (PAS) caudal foi realizada duas semanas antes do sacrifício. Os animais fumantes não foram submetidos à exposição à fumaça do cigarro por período de 24 horas antes das aferições. Utilizou-se plestimógrafo de cauda, constituído por um polígrafo (Byo-Sistem PE 300, NARCO) com sensor colocado na região proximal da cauda e um eletroesfigmomanômetro, possibilitando assim o registro gráfico da pressão arterial. Os animais foram aquecidos em caixa de madeira a 37°C, com o calor gerado por duas lâmpadas de filamentos, por quatro minutos, e transferidos para um suporte cilíndrico de ferro, especialmente desenhado para permitir a completa exposição da cauda do animal. Na região proximal da cauda foi colocado o sensor (KSM-microfone) ligado ao plestimógrafo.

Avaliação morfológica e funcional pelo ecocardiograma

Vinte e quatro horas após o fim do período de observação, os animais foram submetidos ao estudo ecocardiográfico. Utilizou-se equipamento da Philips (modelo HDI 5500) dotado de transdutor multifrequencial até 12 MHz. As estruturas cardíacas foram medidas de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography*¹⁵. As medidas foram feitas pelo mesmo observador, sem conhecimento a que grupos pertenciam os animais.

Estudo morfométrico

Após o estudo ecocardiográfico, os animais foram sacrificados por administração de pentobarbital. A relação entre o peso dos ventrículos (esquerdo e direito), ajustado pelo peso corporal dos animais, foi utilizada como parâmetro de hipertrofia miocárdica^{16,17}. As medidas foram feitas pelo mesmo observador, sem conhecimento a que grupos pertenciam os animais.

Método estatístico

As comparações foram feitas pela ANOVA de uma via, complementadas pelo teste de Tukey, quando os dados apresentaram distribuição normal. Quando os dados não apresentaram distribuição normal, as comparações entre os grupos foram feitas pelo teste de Kruskal-Wallis. Os dados foram expressos em média \pm desvio padrão (para distribuição normal) ou mediana com os percentis 25 e 75 (para distribuição não normal). O nível de significância foi 5%. As análises estatísticas foram feitas com o programa SigmaStat for Windows v3.5 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Em relação à frequência cardíaca, os animais do Grupo BB apresentaram menores valores em relação aos animais fumantes (C = 358 \pm 74 bpm, F = 374 \pm 53 bpm, BB =

297 ± 30 bpm; P = 0,02). Por outro lado, não observamos diferença significativa na PAS caudal entre os animais dos três grupos (C = 117 (110-120) mmHg, F = 127 (110-140) mmHg, BB = 117 (115-120) mmHg; P = 0,142).

Os dados do estudo ecocardiográfico estão na Tabela 1. As análises morfológicas mostraram que os animais do Grupo F apresentaram maiores diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo (VE), ajustados ao peso corporal (PC), em relação aos animais controle (C = 18,6 ± 3,4 mm/kg, F = 22,8 ± 1,8 mm/kg, BB = 21,7 ± 1,8 mm/kg; P = 0,003). Por outro lado, o grupo BB apresentou valores intermediários dessa variável, já que não houve diferença em comparação aos valores tanto de C como de F.

A análise funcional mostrou que os animais do Grupo F apresentaram maiores diâmetros sistólicos do ventrículo esquerdo, ajustado ao PC (C = 8,6 ± 2,1 mm/kg, F = 11,3 ± 1,3 mm/kg, BB = 9,9 ± 1,2 mm/kg; P = 0,004) em relação aos animais controle. Novamente, o Grupo BB apresentou valores intermediários dessa variável, já que não houve diferença em comparação aos valores tanto de C como de F. Do mesmo modo, houve tendência de menor fração de ejeção (C = 0,90 ± 0,03 %, F = 0,87 ± 0,03 %, BB = 0,90 ± 0,02 %; P = 0,07) no Grupo F em comparação com C e tendência de menor porcentagem de encurtamento (C = 54 ± 5, F = 50 ± 4, BB = 54 ± 4; P = 0,09) no Grupo F, que os animais dos Grupos C e BB. Não foram encontradas diferenças em relação às outras variáveis.

Em relação às variáveis morfométricas cardíacas (Tabela 2), os animais do grupo BB apresentaram tendência de menores valores do peso do VE ajustado pelo peso do corpo dos animais (VE/PC), em relação aos animais fumantes (C = 1,94 (1,87 - 1,97) mg/g, F = 2,03 (1,9-2,1) mg/g, BB = 1,89 (1,86-1,94) mg/g; P = 0,09). Não foram encontradas diferenças em relação às outras variáveis.

Tabela 1 - Dados ecocardiográficos

Variáveis	C (n=10)	F (n=10)	BB (n=10)
AE/PC (mm/g)	10,2 ± 1,6	11,7 ± 1,7	12,8 ± 1,4
DDVE/PC (mm/kg)	18,7 ± 3,4	22,8 ± 1,8*	21,7 ± 1,8
DSVE/PC (mm/kg)	8,6 ± 2,1	11,3 ± 1,4*	9,9 ± 1,9
HDPP (mm)	1,50 ± 0,41	1,29 ± 0,2	1,41 ± 0,1
HDPP/DDVE	0,20 (0,17-0,21)	0,18 (0,17-0,22)	0,20 (0,17-0,21)
% enc	54 ± 5	50 ± 4#	54 ± 4
FE	0,90 ± 0,03	0,87 ± 0,03#	0,90 ± 0,02
E/A	1,63 ± 0,35	1,69 ± 0,31	1,84 ± 0,15

C - animais não expostos à fumaça do cigarro; F - animais expostos à fumaça do cigarro por dois meses; BB - animais expostos à fumaça do cigarro e tratados com propranolol por dois meses; PC - peso corporal do rato; AE - diâmetro do átrio esquerdo; DDVE - diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE - diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo HDPP - espessura diastólica da parede posterior; % enc - porcentagem de encurtamento; FE - fração de ejeção; E/A - relação entre as ondas E e A avaliadas do fluxo transmitral. Os dados foram expressos em média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. *p<0,05 vs C; # p<0,1 vs C e BB.

Discussão

O objetivo desse estudo foi analisar o efeito da administração de beta-bloqueador no processo de remodelação ventricular, induzido pela exposição à fumaça de cigarro em ratos. Os resultados mostraram que o bloqueio dos receptores adrenérgicos beta foi acompanhado por atenuação de algumas alterações morfológicas e funcionais causadas pelo tabagismo.

Alterações da geometria, volume, massa e constituição do coração, em resposta à agressão miocárdica ou às alterações nas condições da carga, têm sido estudadas com o nome de remodelação cardíaca¹⁻³. Aceita-se que a hipertrofia e o aumento da cavidade desempenham papel importante no processo de remodelação. Nossos dados confirmam estudos prévios⁴⁻⁹ em que o tabagismo foi acompanhado por aumento da cavidade ventricular no modelo do rato. Adicionalmente, um dos achados importantes do presente estudo foi que a administração de propranolol, um beta-bloqueador não seletivo (com ação em receptores β1 e β2) resultou em valores intermediários do diâmetro diastólico do VE, em comparação aos animais fumantes e controles. Inicialmente, não foram encontradas diferenças entre os animais BB e os fumantes. No entanto, os valores de BB também não foram diferentes dos animais controle. Assim, nossos dados permitem sugerir que o propranolol não preveniu, mas atenuou o aumento da cavidade induzido pelo tabagismo.

Outro aspecto relevante refere-se ao fato de que, classicamente, o processo de remodelação está associado com diferentes graus de disfunção ventricular. Inicialmente, as alterações morfológicas características da remodelação podem ser consideradas como adaptativas frente às novas condições de carga a que o coração agredido é submetido. Entretanto, cronicamente, podem ocorrer alterações genéticas, moleculares e celulares cardíacas que são capazes de levar à piora progressiva da função ventricular¹⁻³. Nossos dados estão em consonância com esse conceito, já que o aumento do diâmetro diastólico do VE com o tabagismo foi acompanhado por piora de índices da função ventricular esquerda, como o diâmetro sistólico final, fração de ejeção e porcentagem de encurtamento do VE. Aspecto a ser considerado, refere-se ao fato de que o propranolol resultou em valores intermediários entre os animais fumantes e os animais controle. Assim, podemos inferir que a administração de beta-bloqueador não

Tabela 2 - Dados morfométricos

Variáveis	C (n=10)	F (n=10)	BB (n=10)
PC (g)	385 ± 46	343 ± 38	349 ± 34
VE (mg)	0,69 (0,65-0,83)	0,66 (0,64-0,81)	0,66 (0,61-0,73)
VE/PC (mg/g)	1,94 (1,87-1,97)	2,1 (1,9-2,1)	1,89 (1,86-1,94)*
VD (mg)	0,21 ± 0,04	0,19 ± 0,04	0,19 ± 0,03
VD/PC (mg/g)	0,53 ± 0,06	0,57 ± 0,09	0,55 ± 0,06

C - animais não expostos à fumaça do cigarro; F - animais expostos à fumaça do cigarro por dois meses; BB - animais expostos à fumaça do cigarro e tratados com propranolol por dois meses; PC - peso corporal do rato; VE - peso do ventrículo esquerdo; VD - peso do ventrículo direito. Os dados foram expressos em média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. *p<0,1 vs F.

preveniu, mas atenuou as alterações funcionais induzidas pelo tabagismo. Esse efeito é ainda mais relevante tendo-se em vista que os animais tratados com propranolol apresentavam menor frequência cardíaca. Fisiologicamente, a redução da frequência cardíaca está associada com diminuição dos valores dos índices de ejeção ventricular, independente de variações do estado contrátil do miocárdio.

Os mecanismos responsáveis pelas alterações morfológicas e funcionais cardíacas, induzidas pela exposição à fumaça do cigarro não estão completamente esclarecidos. Existem evidências suficientes mostrando que o monóxido de carbono está associado com apoptose, disfunção cardíaca, hipertrofia e dilatação da câmara ventricular esquerda após o infarto experimental^{18,19}. Trabalho anterior no modelo de rato mostrou que a administração de antioxidante atenuou a remodelação induzida pelo tabagismo, sugerindo que o estresse oxidativo tem participação fisiopatológica nas alterações cardíacas provocadas pelo fumo⁶. De outra maneira, estudos prévios, com períodos de observação maiores que o do presente trabalho (quatro e seis meses), não observaram alterações no PO₂ e na porcentagem de saturação da hemoglobina pelo O₂^{5,9}. Assim, hipoxemia crônica e alterações na viscosidade sanguínea secundárias a hipóxia, potenciais candidatos que poderiam explicar os resultados de nosso estudo, provavelmente não tem participação na fisiopatologia das alterações induzidas pelo cigarro. Do mesmo modo, não foi encontrada associação entre a remodelação cardíaca induzida pelo tabagismo e a ativação de metaloproteinases dois e nove⁸. Outro mecanismo potencial está associado ao fato de que dados anteriores mostraram que a administração de nicotina em ratos conscientes resultou em vasoconstrição. Assim, a simpatectomia aboliu os efeitos vasoativos da nicotina²⁰. No mesmo modelo, a fumaça de cigarro causou elevação dos níveis de endotelina-1²¹ e a administração de antagonista seletivo dos receptores A da endotelina atenuaram a resposta pressórica induzida pela nicotina²². Em outro estudo, a administração de nicotina diminuiu a síntese de prostaciclina pelo endotélio vascular²³. Adicionalmente, a administração de antagonista da vasopressina atenuou a vasoconstrição induzida pela nicotina nos vasos sanguíneos da pele²⁴. Em nosso trabalho, entretanto, os animais expostos à fumaça do cigarro e tratados com propranolol não apresentaram diferenças nos níveis de pressão arterial em relação aos animais não tratados. Dessa forma, nossos dados sugerem que a atenuação da remodelação causada pelo propranolol não foi resultado dos efeitos da medicação na pressão arterial.

Devemos considerar que a ativação neurohumoral poderia, por mecanismos autócrinos e parácrinos, resultar em alterações em vias sinalizadoras intracelulares^{12,25}. A clássica subdivisão de receptores β -adrenérgicos estabelece três subtipos: β 1, β 2 e β 3 que ativam a adenil ciclase, por meio da proteína G, aumentando os níveis de AMP cíclico, com posterior estímulo da proteína quinase A. Essa, por sua vez, causa a fosforilação de diversas proteínas que modulam a contratilidade (por exemplo: canais L de cálcio, fosfolamban, troponina I, receptores de rianodina, SERCA2a) e a remodelação cardíaca (fosfatidil inositol 3-quinase, fatores

de crescimento, ERK, quinases ativadas por mitógenos, entre outros). Assim, o bloqueio de receptores β -adrenérgicos está associado com menor remodelação secundária a vários estímulos, tanto em estudos experimentais como clínicos^{12,25}. Nossos dados estão em concordância com essas evidências, já que houve atenuação da remodelação induzida pela exposição à fumaça do cigarro. Considerando que não houve diferença nos níveis pressóricos entre os animais dos três grupos, nossos dados sugerem que a atenuação da remodelação causada pelo propranolol provavelmente envolveu vias de sinalização intracelulares moduladas pelos receptores β -adrenérgicos, mas que provavelmente não foram em decorrência de efeitos hemodinâmicos.

Um aspecto relevante do presente trabalho refere-se às implicações clínicas dos nossos resultados. Existem evidências de que o tabagismo pode resultar em alterações morfológicas e funcionais cardíacas em humanos. Por exemplo, no estudo observacional CARDIA, fumantes tiveram maior massa ventricular esquerda, em comparação com não fumantes, avaliados por ecocardiograma²⁶. Adicionalmente, a inalação aguda da fumaça de cigarro foi acompanhada por distúrbios da função diastólica, em pacientes com documentada doença arterial coronariana^{27,28}. Desse modo, existe a possibilidade de que a administração de beta-bloqueador possa interferir com as alterações induzidas pelo tabagismo também em humanos.

Finalmente, nossos resultados devem ser analisados considerando-se potenciais limitações. Em primeiro lugar, as variáveis analisadas foram apenas parâmetros ecocardiográficos e de peso. Nosso trabalho não avaliou outras variáveis envolvidas no processo de remodelação como, por exemplo, conteúdo de colágeno intersticial. Outro aspecto é que apenas algumas das variáveis analisadas foram estatisticamente diferentes. Esse fato se deu, provavelmente, em decorrência do pequeno número de nossa amostra. Entretanto, apesar dessas limitações, acreditamos que as variáveis analisadas foram suficientes para caracterizar o processo de remodelação induzido pelo tabagismo e mostrar efeitos biológicos com o propranolol.

Em conclusão, a administração de propranolol não preveniu, mas atenuou algumas das variáveis da remodelação ventricular induzida pela exposição à fumaça do cigarro em ratos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Francis GS. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med.* 2001; 110: 375-46S.
- Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation.* 1990; 81: 1161-72.
- 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.
- Paiva SAR, Zornoff LAM, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Campana AO. Behavior of cardiac variables in animals exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 81: 221-8.
- Castardeli E, Paiva SAR, Matsubara BB, Matsubara L S, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. Chronic cigarette smoke exposure results in cardiac remodeling and impaired ventricular function in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84: 320-4.
- Zornoff LAM, Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Okoshi K, Dal Pai-Silva, et al. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodelling induced by one-month tobacco-exposure in rats. *Tox Sci.* 2006; 90: 259-66.
- Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO, et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 276-82.
- Castardeli E, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Tobacco smoke-induced left ventricular remodelling is not associated with metalloproteinase-2 or -9 activation. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 1081-5.
- Castardeli E, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Exposure time and ventricular remodeling induced by tobacco smoke exposure in rats. *Med Sci Monit.* 2008; 14 (3): BR62-66.
- Plante E, Lachance D, Champetier S, Drolet MC, Roussel E, Arsenault M, et al. Benefits of long-term beta-blockade in experimental chronic aortic regurgitation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294 (4): H1888-95.
- Malfato G, Branzi G, Ciambelotti F, Valli P, Bizzi C, Fachini M. Different ventricular remodelling and autonomic modulation after long-term beta-blocker treatment in hypertensive, ischaemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med.* 2007; 8: 840-5.
- Perrino C, Rockman HA. Reversal of cardiac remodeling by modulation of adrenergic receptors: a new frontier in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22: 443-9.
- Yaoita H, Sakabe H, Maehara K, Maruyama Y. Different effects of carvedilol, metoprolol, and propranolol on left ventricular remodeling after coronary stenosis or after permanent coronary occlusion in rats. *Circulation.* 2002; 105: 975-80.
- Wang XD, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russell M. Retinoid signaling and activator protein-1 expression in ferrets given beta-carotene supplements and exposed to tobacco smoke. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 60-6.
- 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.
- Zornoff LA, Paiva SA, 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.
- 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.
- Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Role of carbon monoxide in cardiovascular function. *J Cell Mol Med.* 2006; 10: 672-86.
- Sørhaug S, Steinshamn S, Nilsen OG, Waldum HL. Chronic inhalation of carbon monoxide: effects on the respiratory and cardiovascular system at doses corresponding to tobacco smoking. *Toxicology.* 2006; 228: 280-90.
- Marano G, Ramirez A, Mori I, Ferrari AU. Sympathectomy inhibits the vasoactive effects of nicotine in conscious rats. *Cardiovasc Res.* 1999; 42: 201-5.
- Haak T, Jungmann E, Raab C, Usadel KH. Elevated endothelin-1 levels after cigarette smoking. *Metabolism.* 1994; 43: 267-9.
- Tanus-Santos JE, Sampaio RC, Hyslop S, Franchini KG, Moreno Jr H. Endothelin ETA receptor antagonism attenuates the pressor effects of nicotine in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000; 396: 33-7.
- Klein LW. Cigarette smoking, atherosclerosis and the coronary hemodynamic response: a unifying hypothesis. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 4: 972-4.
- Khosla S, Laddu A, Ehrenpreis S, Somberg JC. Cardiovascular effects of nicotine: relation to deleterious effects of cigarette smoking. *Am Heart J.* 1994; 127: 1669-72.
- Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen T. What is the role of β -adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res.* 2003; 93: 896-906.
- 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.
- 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.