

Efeitos da Exposição à Fumaça Lateral do Cigarro sobre o Barorreflexo em Ratos Adultos

Sidestream Cigarette Smoke Exposure Effects on Baroreflex in Adult Rats

Vitor E. Valenti^{1,2}, Luiz Carlos de Abreu², Celso Ferreira^{1,3}

Departamento de Medicina, Disciplina de Cardiologia, UNIFESP¹, São Paulo, SP; Departamento de Morfologia e Fisiologia, Faculdade de Medicina do ABC²; Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Medicina do ABC³, Santo André, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: Tem sido demonstrado na literatura que a exposição à fumaça do cigarro causa hipertensão em ratos; entretanto, ainda não foi demonstrado se a função barorreflexa está prejudicada antes do animal se tornar hipertenso.

Objetivo: Avaliamos os efeitos de curto prazo da exposição à fumaça lateral do cigarro (FLC) sobre a função barorreflexa em ratos Wistar normotensos.

Métodos: Os ratos foram expostos à FLC durante três semanas, 180 minutos, cinco dias por semana, a uma concentração de monóxido de carbono entre 100 e 300 ppm. A pressão arterial média (PAM) e a frequência cardíaca (FC) foram avaliadas através de canulação da veia e artéria femoral.

Resultados: Não houve diferença significativa entre os grupos controle e FLC em relação à PAM e FC, componentes simpáticos e parassimpáticos da função barorreflexa.

Conclusão: Nossos dados sugerem que três semanas de exposição à FLC não são suficientes para causar dano significativo aos parâmetros cardiovasculares e sensibilidade barorreflexa em ratos Wistar normotensos. (Arq Bras Cardiol 2011; 96(2): 148-153)

Palavras-chave: Tabaco, fumaça, lesão por inalação de fumaça, barorreflexo, ratos.

Abstract

Background: It has been evidenced in the literature that exposure to cigarette smoke causes hypertension in rats; however, it has not been demonstrated if the baroreflex function is impaired before the animal becomes hypertensive.

Objective: We evaluated short-term effects of sidestream cigarette smoke (SSCS) exposure on baroreflex function in Wistar normotensive rats.

Methods: Rats were exposed to SSCS during three weeks, 180 minutes, five days per week, at a concentration of monoxide carbon between 100 and 300 ppm. Mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were evaluated through cannulation of the femoral vein and artery.

Results: There was no significant difference between control and SSCS groups regarding basal mean arterial pressure and heart rate, sympathetic and parasympathetic components of the baroreflex function.

Conclusion: Our data suggest that three weeks of exposure to SSCS is not enough to significantly impair cardiovascular parameters and baroreflex sensitivity in normotensive Wistar rats. (Arq Bras Cardiol 2011; 96(2): 148-153)

Keywords: Tobacco; smoke; smoke inhalation injury; baroreflex; rats.

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

Correspondência: Vitor E. Valenti •

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Rua Napoleão de Barros, 715 - Térreo - 04039-032 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: valenti@unifesp.br, vitfisisio@hotmail.com

Artigo recebido em 28/11/09; revisado recebido em 08/04/10; aceito em 28/05/10.

Introdução

O fumo tem um importante papel em termos de distribuição de metais-traço tóxicos para a saúde humana e ambiental¹. A fumaça do cigarro pode ser classificada em duas categorias, sendo uma a via principal da fumaça de cigarro (*mainstream*), geralmente inalada por fumantes ativos e a segunda sendo a via secundária da fumaça de cigarro (*sidestream*), ou fumaça lateral do cigarro (FLC), emitida pelo cigarro e inalada pelos assim chamados “fumantes passivos”. É sabido que a exposição à fumaça lateral do cigarro contém uma variedade de oxidantes e outros compostos nocivos muito maior do que aqueles contidos na fumaça da via principal. Os fumantes passivos são dessa forma, expostos quase às mesmas substâncias químicas na fumaça do cigarro que os fumantes ativos. Sendo assim, o fumo passivo aumenta o risco de doenças cardíacas e outras doenças relacionadas em não-fumantes^{2,3}.

Na fisiologia cardiovascular, o barorreflexo ou reflexo barorreceptor é um dos mecanismos homeostáticos do corpo para manter a pressão arterial⁴. Embora tenha sido demonstrado na literatura que a exposição à fumaça do cigarro aumenta a pressão arterial em ratos⁵, ainda não foi demonstrado se a função barorreflexa estava comprometida antes do animal se tornar hipertenso.

Sendo assim, esse estudo investigou o reflexo barorreceptor em ratos expostos à FLC em curto prazo.

Método

Animais

Ratos Wistar (300-400g) foram mantidos no biotério da nossa Universidade. Os ratos foram mantidos em gaiolas plásticas individuais sob condições laboratoriais padrão. Eles foram mantidos em um ciclo claro-escuro de 12 horas (luzes ligadas às 07:00 h) e tinham acesso livre à comida e água. Os animais foram divididos em dois grupos: Controle (n=18), ratos expostos ao ar ambiente e FLC (n=15), ratos expostos à fumaça lateral do cigarro (FLC). O Comitê de Ética Animal da Instituição autorizou as condições de alojamento dos animais e procedimentos experimentais. Todos os esforços foram feitos para minimizar o número de animais utilizados no experimento.

Exposição à fumaça lateral do cigarro

Os ratos foram colocados em uma câmara transparente, com um volume de aproximadamente 95x80x65 cm³, onde foram colocados quatro ratos. A concentração de monóxido de carbono (CO) da fumaça de cigarro foi mantida entre 100-300 ppm⁶. Os ratos foram colocados na câmara transparente e os cigarros foram colocados dentro da câmara em uma pequena caixa para evitar que os ratos tocassem no cigarro. A FLC era produzida através da queima dos cigarros dentro da câmara sem filtro, que é a principal característica da FLC.

Quando a concentração de CO atingia 100 ppm a contagem era iniciada (até 180 minutos). Os cigarros eram substituídos por novos cigarros a fim de manter a concentração de CO entre 100 e 300 ppm⁷. Os ratos eram expostos à

FLC por 180 minutos, cinco dias por semana; a duração total desses experimentos foi de três semanas e todas as exposições foram feitas pela manhã, entre 8:00 e 12:00 horas. O cigarro utilizado era uma marca comercial com a seguinte composição: 1,1 mg de nicotina, 14 mg de alcatrão e 15 mg de monóxido de carbono. Os animais controle foram mantidos no mesmo lugar e sob as mesmas condições que o grupo FLC, mas foram expostos ao ar ambiente.

Procedimentos cirúrgicos

No terceiro dia após a última exposição à FLC, os ratos foram anestesiados com cetamina (50 mg/kg i.p.) e xilazina (50 mg/kg i.m.) e um cateter foi inserido na aorta abdominal através da artéria femoral para registro da pressão arterial e frequência cardíaca. Os cateteres eram feitos de segmentos de 4 cm de comprimento de PE-10 polietileno (Clay Adams, USA) unidos a quente a um segmento de 13 cm de PE-50. Os cateteres foram avançados sob a pele e exteriorizados no dorso do animal^{4,8}.

Registro da pressão arterial e frequência cardíaca nos ratos acordados

Após a cirurgia, os animais foram mantidos em gaiolas individuais usadas no transporte até a sala do experimento. Os animais tiveram 20 minutos para se adaptar às condições da sala do experimento, tais como som e iluminação, antes do início do registro da pressão arterial e frequência cardíaca. A sala do experimento era acusticamente isolada e tinha barulho de fundo constante produzido por um exaustor de ar. Pelo menos outro período de 15 minutos foi permitido antes do início dos experimentos. A pressão arterial pulsátil (PAP) de ratos movimentando-se livremente foi registrada utilizando-se um pré-amplificador HP-7754A (Hewlett-Packard, EUA) e uma placa de aquisição (MP100A, Biopac Systems Inc, EUA) conectada a um computador. Os valores da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) foram derivados dos registros de PAP e processados online^{4,9,10}.

Teste do Barorreflexo

O barorreflexo foi testado com uma dose pressora de 0,1 ml de fenilefrina (FEN-em *bolus*-8µg/kg IV; Sigma Chemical) e doses depressoras de 0,1 ml de nitroprussiato de sódio (NPS- em *bolus*-50 µg/kg IV; RBI). O ganho do barorreflexo foi calculado como a derivação da FC em função da variação da PAM ($\Delta FC/\Delta PAM$). Também analisamos o pico de bradicardia e taquicardia e a variação da FC (a diferença entre o pico de bradicardia e o de taquicardia)⁴.

Análise estatística

Os valores foram expressos em médias \pm erro padrão das médias. A FC, PAM, ΔFC , ΔPAM e $\Delta FC/\Delta PAM$ foram comparadas entre os ratos expostos à FLC e o ar ambiente. Após as distribuições serem avaliadas através do teste de normalidade de Kolmogorov, o teste *t* de Student não-pareado foi utilizado para identificar as diferenças entre as distribuições normais (PAM, FC, hipertensão induzida pela FEN, reflexo bradicárdico, diminuição na PAM induzida por NPS, reflexo taquicárdico, pico de bradicardia, pico de

taquicardia, variação na FC e ganho de barorreflexo testado com NPS) e o teste de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar diferenças entre as distribuições não-paramétricas (ganho barorreflexo testado com FEN). A fim de comparar peso corporal antes e depois da exposição à FLC, o teste *t* de Student pareado foi aplicado. As diferenças foram consideradas significantes quando a probabilidade de erro Tipo I foi menor que 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Comparamos o peso corporal entre antes e depois da exposição à FLC e observamos que no grupo FLC o peso diminuiu significativamente ($352,5 \pm 14,7$ g vs $338,5 \pm 13,6$ g; $p=0,0003$), enquanto não houve diferença no grupo controle (antes: $365,7 \pm 17,5$ g vs depois: $366,8 \pm 18,3$ g; $p=0,7374$).

Como mostrado na Tabela 1, não observamos diferenças significantes entre os grupos FLC e controle em relação à PAM e FC basal, pico de bradicardia e taquicardia, variação na FC e ganho do barorreflexo. Além disso, a resposta do reflexo bradicárdico às mudanças no aumento da PAM não foi atenuada em ratos expostos à FLC (C: $-82,7 \pm 5,2$ vs FLC: $-88 \pm 6,9$; $p=0,392$) e o aumento na PAM induzido pela FEN não foi significativamente diferente entre os grupos (C: $48,6 \pm 2,3$ vs FLC: $46,3 \pm 1,8$; $p=0,395$). A Figura 1 apresenta registros representativos obtidos durante o teste do barorreflexo com FEN em ratos acordados, não mostrando diferenças expressivas entre os grupos controle e FLC. A bradicardia reflexa em resposta ao aumento na pressão arterial induzida por FEN foi similar nos dois grupos.

As injeções intravenosas de NPS produziram uma resposta vasodepressora, que não estava estatisticamente reduzida em ratos expostos à FLC, quando comparados com os ratos controle (C: $34,7 \pm 2,1$ vs FLC: $-39,4 \pm 1,7$; $p=0,189$). Além disso, a taquicardia reflexa em resposta à diminuição na PAM induzida por NPS não estava significativamente diminuída no grupo FLC (C: $104,4 \pm 7,4$ vs FLC: $110 \pm 4,9$; $p=0,557$).

A Figura 2 mostra o registro representativo obtido durante o teste do barorreflexo com NPS em ratos acordados e nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos controle e FLC. A taquicardia reflexa em resposta à diminuição na pressão arterial induzida por NPS foi similar em ambos os grupos.

Discussão

Considerando os efeitos tóxicos dos componentes dos cigarros previamente apresentados na literatura¹¹⁻¹⁴ e de outros agentes poluidores¹⁵ no sistema cardiovascular, objetivamos a avaliação da função barorreflexa em ratos expostos à FLC em curto prazo. Relatamos que apenas três semanas de exposição, cinco dias por semana e a uma concentração de 100 a 300 ppm de CO não foram suficientes para causar dano significativo a qualquer componente barorreflexo em ratos Wistar acordados. Verificamos apenas uma diferença em relação ao peso corporal antes e depois da exposição à FLC.

Nossos dados demonstraram que nesse grupo exposto à FLC, o peso corporal estava diminuído após o período de

Tabela 1 - Níveis basais de pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC), pico de bradicardia e taquicardia, variação da FC e ganho do barorreflexo (GB) em ratos expostos à FLC (n=15) e ar ambiente (n=18)

Variável	Controle	FLC	Valor de p
PAM (mmHg)	108,3±2,43	108,07±2,49	0,8282
FC (bpm)	326,56±9,38	319,87±7,89	0,5981
Pico de Bradicardia (bpm)	229,39±12,44	226±8,74	0,8317
Pico de Taquicardia (bpm)	464,72±10,87	490,13±6,89	0,0689
Variação da FC (bpm)	240,5±12,89	259±6,4	0,2484
GB (bpm x mmHg ⁻¹) FEN	-1,71±0,09	-1,92±0,16	0,2617
GB (bpm x mmHg ⁻¹) NPS	-3,23±0,28	-2,86±0,15	0,2785

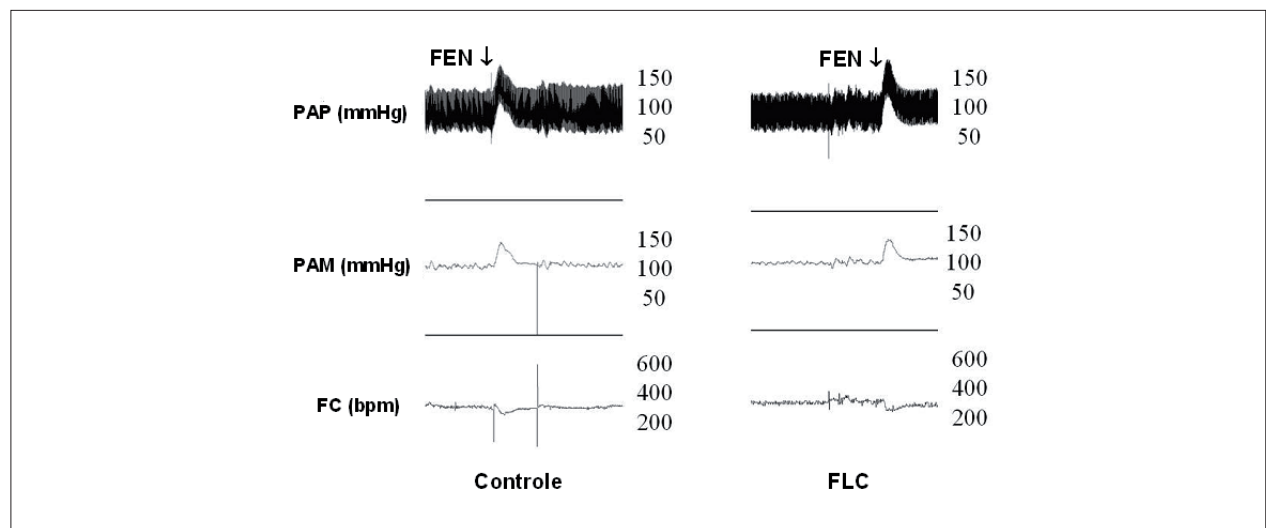


Fig. 1 - Registros de um rato do grupo controle (n=18) e outro rato do grupo exposto à FLC (n=15) ilustrando a bradicardia reflexa (topo) em resposta à aumentos na pressão arterial. Infusões foram dadas em bolus. PAM - pressão arterial média; PAP - pressão arterial pulsátil; FC - frequência cardíaca; FEN - fenilefrina.

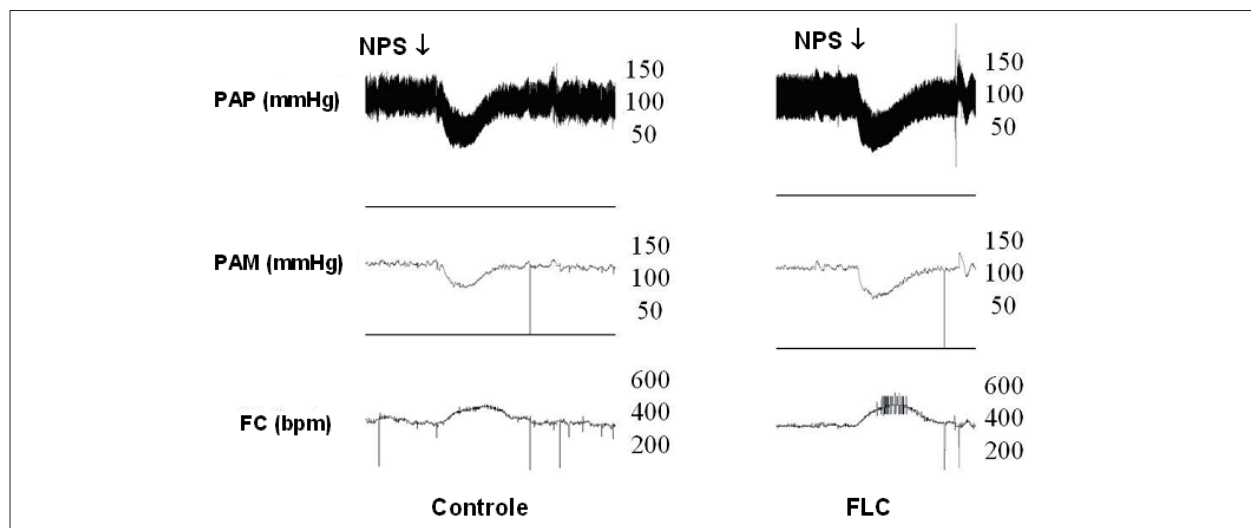


Fig. 2 - Registros de um rato do grupo controle (n=18) e outro rato do grupo FLC (n=15), ilustrando taquicardia reflexa (topo) em resposta à diminuições na pressão arterial. As infusões foram dadas em bolus. PAM - pressão arterial média; PAP: pressão arterial pulsátil; FC - frequência cardíaca; NPS - nitroprussiato de sódio.

exposição. A falta de qualquer alteração no grupo controle é consistente com essa conclusão. De forma inversa, Paiva e cols.¹⁶ não observaram nenhum efeito significativo da exposição do cigarro no peso corporal. Acreditamos que essa diferença entre os dois estudos seja explicada pelos fatores metodológicos. Em nossa investigação, expusemos animais à FLC por 180 minutos ao dia no período da manhã; essa fumaça não era filtrada e apresentava densidade mais alta de componentes letais, quando comparada à via principal da fumaça de cigarro (*mainstream*)¹⁷, enquanto Paiva e cols.¹⁶ expuseram animais à fumaça de cigarros com filtro por 30 minutos por dia, duas vezes, no período da tarde.

Não relatamos nenhuma diferença no pico de taquicardia ou bradicardia e variação da FC entre os ratos expostos à FLC e o grupo controle de mesma idade. O pico de taquicardia é associado com a resposta simpática máxima à redução na pressão arterial; o pico de bradicardia é um índice da resposta parassimpática mais alta ao aumento na pressão arterial; o índice de variação na FC representa a diferença entre o pico superior e o inferior de FC e a derivação da FC em função da variação da PAM indica o ganho do barorreflexo¹⁸. Overton e cols.¹⁹ sugeriram que a restrição crônica de comida reduz o desenvolvimento de hipertensão e apoio simpático da PAM em ratos espontaneamente hipertensos. Considerando que em nosso estudo os ratos expostos à FLC tiveram seu peso corporal reduzido, é possível que esse fato tenha contribuído para a ausência de hiperatividade simpática. Entretanto, não medimos a ingestão de alimento nesses animais.

Não houve mudança significativa na PAM e FC basal nos ratos expostos à FLC. Um estudo recente sugeriu que a exposição aguda por inalação de materiais particulados concentrados do ar eleva a pressão arterial em cães cronicamente instrumentados²⁰. Várias razões podem explicar a diferença entre essa investigação e nossos achados. Primeiro, eles expuseram os cães a partículas finas (diâmetros entre 0,15 e 2,5 μ m) e nós expusemos ratos a FLC, que contém

milhares de componentes químicos tóxicos conhecidos e partículas com diâmetro > 2,5 μ m. Segundo, a pressão arterial foi avaliada através de telemetria e nós canulamos a artéria femoral a fim de obter medidas de pressão arterial mais precisas. Terceiro, eles expuseram modelos caninos por mais de 50 dias e em nosso estudo, ratos foram expostos por 3 semanas. Quarto, em nossa investigação, os ratos foram expostos por 180 minutos por dia e Bartoli e cols.²⁰ expuseram animais a materiais particulados concentrados do ar por 5 horas por dia. Mesmo considerando todas essas diferenças em relação aos aspectos metodológicos, acreditamos que essas três semanas de exposição à FLC não foram suficientes para causar os mesmos efeitos observados no estudo de Bartoli e cols.²⁰.

Embora nossos resultados não tenham indicado um efeito da FLC na função barorreflexa, estudos anteriores investigaram os efeitos dos componentes do cigarro na função autonômica. Xiao e cols.²¹ demonstraram que a administração de nicotina intra-uterina afeta a resposta bradicárdica à angiotensina. Shinozaki e cols.²² demonstrou que a fumaça de cigarro nos fumantes estimula a atividade do nervo simpático através de um efeito periférico direto e um efeito mediado centralmente. Além da nicotina, a fumaça do cigarro contém milhares de outras substâncias químicas, incluindo monóxido de carbono, cianeto de hidrogênio, óxidos de nitrogênio, aldeídos, N-nitrosaminas e hidrocarbonetos poliaromáticos. A FLC tem uma mais alta concentração de substâncias tóxicas quando comparada à fumaça inalada pelo fumante ativo, devido à mais baixa temperatura de combustão, bem como a falta de filtro¹⁷. Por exemplo, há cinco vezes mais acroleína na FLC, quando comparada com a fumaça inalada pelo fumante ativo²³. A acroleína é um aldeído insaturado que foi recentemente implicado em lesão endotelial relacionada ao fumo²⁴ e poderia ter um papel na atenuação do relaxamento induzido pela acetilcolina observada com FLC. Como um todo, esses dados contradizem nosso estudo. Acreditamos que o período de exposição do estudo (três semanas) não foi o suficiente para afetar o barorreflexo em ratos Wistar.

Nessa investigação, a função barorreflexa foi avaliada em ratos acordados, já que a atividade barorreflexa é diminuída sob anestesia^{25,26}, reduzindo a variação da FC, que é o desfecho em uma análise de uma porção restrita da resposta barorreflexa. Dessa forma, acreditamos que nossa investigação forneça informações confiáveis sobre os efeitos de um componente da fumaça de cigarro na função barorreflexa em ratos Wistar. Seria também interessante avaliar outros reflexos cardiovasculares (por ex., reflexo cardiopulmonar e quimiorreflexo).

Esses dados apresentam informações relevantes, considerando que atualmente o reflexo baroreceptor é amplamente estudado em diferentes modelos e cepas de ratos, com o objetivo de evitar o desenvolvimento de hipertensão em humanos^{4,27}, devido ao fato de que a redução da função barorreflexa é indicativa de doença cardiovascular²⁷.

Reconhecemos as limitações de nosso estudo em que fomos incapazes de fornecer uma curva completa da função do reflexo baroreceptor. Entretanto, os componentes do barorreflexo obtidos aqui são de relevância fisiológica, por que estão próximos do ponto de operação desse reflexo em ratos acordados não-limitados fisicamente²⁸.

Concluindo, a exposição à fumaça lateral do cigarro por três semanas consecutivas não afeta os componentes da função barorreflexa em ratos Wistar acordados.

Contribuição dos autores

Todos os autores participaram do delineamento do estudo e elaboração do manuscrito, bem como da aprovação do manuscrito final.

Agradecimentos

Agradecemos a Jason Saltzgeber pela correção da gramática da língua inglesa. Esse estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Vitor E. Valenti pela UNIFESP.

Referências

1. Milnerowicz H, Slowińska M. Concentration of metals, ceruloplasmin, metallothionein and the activity of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and gamma-glutamyltransferase in pregnant women who smoke and in those environmentally exposed to tobacco smoke and in their infants. Part I. *Int J Occup Med Environ Health*. 1997; 10 (2): 187-202.
2. Duarte DR, Oliveira LC, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Effects of the administration of beta-blockers on ventricular remodeling induced by cigarette smoking in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92 (6): 443-7, 462-6, 479-83.
3. Schick S, Glantz S. Philip Morris toxicological experiments with fresh sidestream smoke: more toxic than mainstream smoke. *Tob Control*. 2005; 14 (6): 396-404.
4. Valenti VE, Ferreira C, Meneghini A, Ferreira M, Murad N, Ferreira Filho C, et al. Evaluation of baroreflex function in young spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 92 (3): 205-9.
5. Castardeli E, Paiva SA, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo OS, et al. Chronic cigarette smoke exposure results in cardiac remodeling and impaired ventricular function in rats. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (4): 320-4.
6. Gairola CG, Drawdy ML, Block AE, Daugherty A. Sidestream cigarette smoke accelerates atherogenesis in apolipoprotein E^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. 2001; 156 (1): 49-55.
7. Valenti VE, Abreu LC, Saldiva PH, Carvalho TD, Ferreira C. Effects of sidestream cigarette smoke exposure on baroreflex components in spontaneously hypertensive rats. *Int J Environ Health Res*. 2010 [In Press].
8. Valenti VE, de Abreu LC, Imaizumi C, Petenusso M, Ferreira C. Strain differences in baroreceptor reflex in adult Wistar Kyoto rats. *Clinics*. 2010; 65 (2): 203-8.
9. Cisternas JR, Valenti VE, Alves TB, Ferreira C, Petenusso M, Breda JR, et al. Cardiac baroreflex is already blunted in eight weeks old spontaneously hypertensive rats. *Int Arch Med*. 2010 Jan 27; 3: 2.
10. Valenti VE, Imaizumi C, de Abreu LC, Colombari E, Sato MA, Ferreira C. Intra-strain variations of baroreflex sensitivity in young Wistar-Kyoto rats. *Clin Invest Med*. 2009; 32 (6): E251.
11. Zornoff LA, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Effects of beta-carotene and smoking on heart remodeling after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89 (3): 135-41, 151-7.
12. Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24 (2): 546-54.
13. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation*. 1997; 95 (10): 2374-9.
14. Cieślak M. New approach to environmental tobacco smoke exposure and its relation to reemission processes. *Int J Occup Med Environ Health*. 2006; 19 (2): 92-8.
15. Szyszkowicz M. Air pollution and emergency department visits for ischemic heart disease in Montreal, Canada. *Int J Occup Med Environ Health*. 2007; 20 (2): 167-73.
16. Paiva SA, Zornoff LA, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Campana AO. Behavior of cardiac variables in animals exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81 (3): 221-8.
17. Rickert WS, Wright WC, Trivedi AH, Momin RA, Lauterbach JH. A comparative study of the mutagenicity of various types of tobacco products. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007; 48 (3): 320-30.
18. Head GA, McCarty R. Vagal and sympathetic components of the heart rate range and gain of the baroreceptor-heart rate reflex in conscious rats. *J Auton Nerv Syst*. 1987; 21 (2-3): 203-13.
19. Overton JM, VanNess JM, Casto RM. Food restriction reduces sympathetic support of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr*. 1997; 127 (4): 655-60.
20. Bartoli CR, Wellenius GA, Diaz EA, Lawrence J, Coull BA, Akiyama I, et al. Mechanisms of inhaled fine particulate air pollution-induced arterial blood

Artigo Original

- pressure changes. *Environ Health Perspect.* 2009; 117 (3): 361-6.
21. Xiao D, Xu Z, Huang X, Longo LD, Yang S, Zhang L. Prenatal gender-related nicotine exposure increases blood pressure response to angiotensin II in adult offspring. *Hypertension.* 2008; 51 (4): 1239-47.
22. Shinozaki N, Yuasa T, Takata S. Cigarette smoking augments sympathetic nerve activity in patients with coronary heart disease. *Int Heart J.* 2008; 49 (3): 261-72.
23. Talbot P. In vitro assessment of reproductive toxicity of tobacco smoke and its constituents. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2008; 84 (1): 61-72.
24. Patel JM, Block ER. Acrolein-induced injury to cultured pulmonary artery endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1993; 122 (1): 46-53.
25. Shimokawa A, Kunitake T, Takasaki M, Kannan H. Differential effects of anesthetics on sympathetic nerve activity and arterial baroreceptor reflex in chronically instrumented rats. *J Auton Nerv Syst.* 1998; 72 (1): 46-54.
26. Fluckiger JP, Sonnay M, Boillat N, Atkinson J. Attenuation of the baroreceptor reflex by general anesthetic agents in the normotensive rat. *Eur J Pharmacol.* 1985; 109 (1): 105-9.
27. Souza HC, De Araújo JE, Martins-Pinge MC, Cozza IC, Martins-Dias DP. Nitric oxide synthesis blockade reduced the baroreflex sensitivity in trained rats. *Auton Neurosci.* 2009; 150 (1-2): 38-44.
28. Waki H, Katahira K, Polson JW, Kasparov S, Murphy D, Paton JF. Automation of analysis of cardiovascular autonomic function from chronic measurements of arterial pressure in conscious rats. *Exp Physiol.* 2006; 91 (1): 201-13.