MARIA ALICE MELO ROSA TAVARES SILVA

**Efeitos do tabagismo sobre o sistema cardiovascular :
hemodinâmica e propriedades elásticas arteriais**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Emergências Clínicas

Orientadora: Prof^a Dr^a Silvia Helena Gelás Lage

Co-orientadora: Dra. Liliane Kopel

**São Paulo
2005**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Maria Alice Melo Rosa Tavares

Efeitos do tabagismo sobre o sistema cardiovascular : hemodinâmica e propriedades elásticas arteriais / Maria Alice Melo Rosa Tavares Silva. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Emergências Clínicas.

Orientadora: Silvia Helena Gelas Lage.

Co-orientadora: Liliane Kopel

Descritores: 1.TABAGISMO/efeitos adversos 2.SISTEMA CARDIOVASCULAR/fisiopatologia 3.PRESSÃO ARTERIAL 4.FREQUÊNCIA CARDÍACA/efeitos de drogas 5.ELASTICIDADE 6.ARTÉRIA BRAQUIAL/efeitos de drogas 7.MONÓXIDO DE CARBONO/efeitos adversos

USP/FM/SBD-122/05

DEDICATÓRIA

Eu vou envelhecer, mas nunca perderei o
gosto pela vida, porque a última curva da
estrada será a melhor.

Henry Van Dyke

À minha querida neta Ana Júlia,
raio de luz em meu caminho,
razão para que eu seja cada vez melhor.

A todos os pacientes
que me procuraram nesta caminhada
de 28 anos de profissão,
esperando sempre o melhor de mim.

Às minhas amadas filhas Cristina e Cecília
que ao final deste ano se tornam profissionais da saúde ,
quero que não se esqueçam de que tudo
é possível com vontade e dedicação.

Ao meu amado marido Reynolds
parceiro de todas as lutas,
a quem dedicarei sempre o melhor de mim.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profa. Dra. Silvia Helena Gelás Lage , que de maneira brilhante desenvolve a arte diária de ser mulher, mãe, profissional, amiga e que com tanta disponibilidade, seriedade e competência orientou meus passos no doutorado.

Ao Prof. Dr. Monir Hanania, eterno mestre e incentivador de minhas jornadas acadêmicas, que acompanha meus passos desde a época de estudante de medicina, o meu muito obrigada por ter em 1983 aberto as portas da vida universitária para que eu pudesse entrar.

À Dra. Anete Grumach, com muito carinho e respeito, pois me persuadiu a realizar mais essa etapa da minha carreira.

AGRADEÇO:

Ao Prof. Dr. Joaquim Edson Vieira, meu primeiro orientador de doutorado, que muito me ensinou sobre Educação Médica.

Aos profissionais do Laboratório de Investigação Clínica da UTI do INCOR:

As secretárias Mônica e Margarete, pela ajuda e boa vontade.

Ângela Romano pelos ensinamentos na aquisição das imagens no laboratório.

Dra. Liliane Kopel e Dr. Ricardo Tavares pela disponibilidade em colaborar.

À Creusa Maria Roveri Dal Bo pela colaboração na estatística e na elaboração de gráficos e tabelas.

Ao meu querido genro Daniel Chingotte pela ajuda no computador e principalmente na parte gráfica, vencendo o sono nas mais altas madrugadas.

À minha secretária Silmara, pequena-grande mulher, pela paciência e dedicação na digitação de cada palavra, recomeçando quantas vezes fossem necessárias.

Aos Chefes de Serviço do Hospital Municipal Universitário de São Bernardo do Campo: Dr. Desiré C. Callegari, Dr. José Kleber Kobol Machado, Dr. Mauro Sancovski e Dra. Sônia Maria A. A. Loduca Lima, grandes amigos e competentes profissionais, com quem pude e posso sempre dividir a Diretoria Clínica de nosso querido Hospital.

À Coordenação de Enfermagem do HMU-SBC e a todos os encarregados agradeço pela parceria, alegria no dia a dia do trabalho e cooperação em todos os momentos.

A todos os funcionários do Hospital Municipal Universitário de São Bernardo do Campo, independentemente de suas funções, obrigada pela compreensão nas minhas ausências necessárias em função da realização deste trabalho.

A todos os professores da Faculdade de Medicina do ABC que sempre me estimularam muito a finalizar o doutorado e também a todos os funcionários que torceram por mim e muito ajudaram.

Aos alunos e ex-alunos da Faculdade de Medicina do ABC, que espero ter contribuído de alguma maneira na sua boa formação.

A todos os amigos que direta ou indiretamente participaram junto comigo destes anos de pós-graduação, obrigada pelo apoio e companheirismo.

A todos os voluntários que participaram desta pesquisa.

E a Deus por me dar diariamente Luz e Força na caminhada.

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações. Teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação: 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals*

Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	14
3. MÉTODOS.....	16
3.1 Casuística	17
3.1.1 Critérios de inclusão no estudo	17
3.2 Protocolo de estudo	19
3.2.1 Avaliação Clínica.....	19
3.2.2 Determinação do monóxido de carbono (CO).....	21
3.2.3 Avaliação Cardiovascular	23
3.3 Análise estatística	31
4. RESULTADOS.....	32
4.1 Valores de Monóxido de Carbono	34
4.2 Avaliação do Comportamento Pressórico	38
4.3 Avaliação das propriedades elásticas arteriais e resposta do fluxo arterial....	42
4.4 Correlação entre Monóxido de Carbono (ppm) e Carboxihemoglobina (%) com as variáveis: pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca	51
5. DISCUSSÃO	63
6. CONCLUSÕES	71
7. REFERÊNCIAS	73

APÊNDICE

RESUMO

Silva, MAMRT, *Efeitos do tabagismo sobre o sistema cardiovascular: hemodinâmica e propriedades elásticas arteriais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005, 82p.

Objetivo Avaliar os efeitos do tabagismo sobre o sistema cardiovascular, através de metodologia não invasiva, analisando as alterações hemodinâmicas clínicas e propriedades elásticas arteriais, após exposição ao fumo. **Métodos** Estudo realizado em 45 voluntários sendo 18 (F) e 27 (M), fumantes T (n = 25, idade 40 ± 9 anos) e não fumantes NT (n = 20, idade 39 ± 9 anos), que foram submetidos a determinação do monóxido de carbono (CO) e avaliação das propriedades elásticas arteriais por ultrassonografia e teste de função endotelial (hiperemia reativa - HR) antes (B1) e após (B2) a exposição por 20 minutos a um cigarro ou à degustação de uma bala. **Resultados** Os grupos NT e T mostraram-se homogêneos. A concentração de CO no grupo T era maior do que no grupo NT em condições basais. A concentração de CO no grupo NT não variou antes e após à exposição proposta (bala) mas no grupo T aumentou de maneira significativa após o cigarro. A pressão arterial sistólica (PAS) foi igual no B1 nos dois grupos, mas significativamente maior no B2 para o Gr T. A pressão arterial diastólica (PAD) no B1 e B2 não mostrou variação estatisticamente significativa nos dois grupos. A frequência cardíaca (FC) apresentou comportamento estatisticamente diferente nos dois grupos (NT apresentou redução e T apresentou aumento). Em relação às propriedades elásticas arteriais e resposta do fluxo regional: a complacência e a distensibilidade já se mostraram diferentes ($p < 0,001$) no período basal sendo maior no grupo NT comparado ao grupo T; mas após a HR 1 e 2, o grupo T mostrou elevação estatisticamente significativa destas duas propriedades, sendo que o grupo NT não mostrou tais achados. O diâmetro máximo da artéria braquial mostrou-se aumentado em relação ao basal tanto após HR1 como após HR2 apenas no grupo T. O índice de fluxo total (IFT) não era diferente nos dois grupos no B1 e B2, mas após HR 1 e 2 ambos mostraram aumentos significantes ($p < 0,001$). Houve correlação positiva entre variáveis CO com PAD e FC no grupo T. No grupo NT não houve correlação do CO com PAS, PAD ou FC. **Conclusão** O tabagismo altera as propriedades elásticas das artérias e tem papel na hemodinâmica com provável participação do monóxido de carbono.

Descritores:

1.Tabagismo / efeitos adversos 2.Sistema Cardiovascular / fisiopatologia 3.Pressão Arterial 4.Frequência Cardíaca / efeitos de drogas 5.Elasticidade 6.Arteria Braquial / efeitos de drogas 7.Monóxido de Carbono / efeitos adversos.

SUMMARY

Silva, MAMRT, *Effects of cigarette smoking on the cardiovascular system: hemodynamic and arterial elastic properties* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005, 82p.

Objective To evaluate the effects of cigarette smoking on cardiovascular system, with non-invasive methodology, analysing hemodynamic disturbs and arterial elastic properties after being exposed to tobacco. **Methods** This study was realized in 45 volunteers, 18 female and 27 male smokers T (n=25, age 40 ± 9 years) and non-smokers NT (n=20, age 39 ± 9 years), who were submitted to the determination of carbon monoxide (CO) to the evaluation of the arterial elastic properties by ultrasonography and test endotelial function (reactive hyperemia – HR) before (B1) and after (B2) the exposition for 20 minutes to a cigarette or a candy. **Results** Both NT and T groups were similar. The CO concentration in the T group was higher than in the NT group on basal conditions. The CO concentration in the NT group have not changed before and after the proposed exposition (candy) but in the T group it was significant increased after the cigarette exposition. The systolic blood pressure (PAS) was similar on B1 for both groups, but it was significantly higher on B2 for the T group. The diastolic blood pressure (PAD) on B1 and B2 didn't show significant statistical variation on both groups. The cardiac frequency (FC) presented a different result for both groups with statistical significance (NT had decrease and T had improved). Regarding the arterial elastic properties and the regional flux response: the complacence and the distensibility were different ($p < 0,001$) in the basal period and they were higher in the NT group compared to the T group. After HR 1 and 2, the T group showed a significant statistical increase of those two properties and the NT group didn't show those results. The righest diameter of the brachial artery was increased in relation to the basal diameter after HR1 as well as after HR2 only in the T group. The total flux index (IFT) were not different in both groups in B1 and B2, but after HR1 and 2 both showed significant increase ($p < 0,001$). There was a positive correlation between the CO variations in relation to PAD and FC in the T group. In the NT group there was a no correlation of CO with PAS, PAD or FC. **Conclusion** Cigarette smoking changes the arterial elastic properties and it has a role in the hemodynamic with possible participation of the carbon monoxide.

Descriptors:

1.Smoking / adverse effects 2.Cardiovascular System / physiopathology
3.Blood Pressure 4.Heart Rate / drug effects 5.Elasticity 6.Brachial Artery / drug effects 7.Carbon Monoxide / adverse effects.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O hábito de fumar é um grave problema de saúde pública e um fator de risco importante na determinação de doenças limitantes, que levam à morte prematura⁽¹⁾.

O estudo dos fatores de risco de doença coronária demonstra que o tabagismo é um dos preditores de morte súbita cardíaca por isquemia miocárdica. Além disso, acelera o processo de aterosclerose não só nas coronárias mas em diferentes territórios arteriais, aumentando a prevalência de doença arterial periférica, aneurisma da aorta e acidentes vasculares cerebrais⁽¹⁾.

O tabagismo é responsável por aproximadamente 45% das mortes nos homens com menos de 65 anos de idade e por mais de 20% de todos os óbitos por doença coronariana nos homens com idade maior que 65 anos. Além disso, homens fumantes entre 45 e 54 anos de idade têm quase três vezes mais probabilidade de morrer de infarto do miocárdio do que os não-fumantes da mesma faixa etária. O risco de infarto do miocárdio, embolia pulmonar e tromboflebite em mulheres jovens que fumam e usam

anticoncepcionais orais chega a ser dez vezes maior em relação às que não fumam e usam este método de controle da natalidade ⁽²⁾.

Calcula-se que o tabagismo seja responsável por 40% dos óbitos por doença coronariana em mulheres com mais de 65 anos de idade. Uma vez cessado o hábito de fumar, o risco de doença cardíaca começa a declinar. Após 1 ano, o risco é reduzido à metade, e após 10 anos é semelhante ao de indivíduos sem antecedentes de tabagismo⁽²⁾.

Alguns dos mecanismos propostos para elucidar os efeitos deletérios do tabagismo envolvem o desenvolvimento da aterogênese, mudanças desfavoráveis no perfil lipídico, aumento na viscosidade do sangue, alterações nas funções das plaquetas, promoção de trombose e atividade adrenérgica aumentada⁽³⁾. Estudos tem demonstrado que o tabagismo induz vasoconstrição da artéria coronária e afeta as propriedades elásticas das artérias ⁽⁴⁻⁵⁾.

Dentre os malefícios decorrentes do ato de fumar, as alterações cardiovasculares ocupam lugar de destaque. O tabagismo exerce influência na prevalência de infarto através de diversos mecanismos, incluindo disfunção endotelial, maior oxidação da LDL colesterol, redução da HDL colesterol, aumento dos níveis das moléculas de adesão

e fibrinogênio, aumento da agregação plaquetária e aumento na prevalência de espasmo vascular⁽⁶⁾.

Além disso, o hábito de fumar propicia aumento de epinefrina e norepinefrina plasmática caracterizando resposta adrenérgica que possivelmente explique alterações da pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca⁽⁷⁾.

A fumaça do cigarro é uma mistura de cerca de 4.700 substâncias tóxicas diferentes⁽³⁾, sendo uma fase gasosa e outra particulada. A fase gasosa é composta, entre outros, por monóxido de carbono, amônia, cetonas, formaldeído, acetaldeído, acroleína. A fase particulada contém nicotina e alcatrão, que é composto por 43 substâncias cancerígenas. A nicotina é a principal responsável pela dependência química e doenças cardiovasculares relacionadas ao tabagismo. Quando aspirada chega ao cérebro em oito segundos. Se aplicada diretamente (via endovenosa), levaria 14 segundos para lá chegar. Esta farmacocinética é menos estudada para: benzopireno, nitrosaminas, substâncias radioativas (polônio 210 e carbono 14), agrotóxico DDT, benzeno, metais pesados (chumbo e o cádmio), níquel e arsênico, cianeto hidrogenado, amônia, formol e monóxido de carbono⁽²⁾.

As substâncias tóxicas contidas no cigarro, como descrito, são inúmeras e a literatura dispõe de vários estudos que procuram evidenciar os elementos principais para o risco de diversas doenças. No que se refere ao sistema cardiovascular, os elementos mais estudados são a nicotina e o monóxido de carbono (CO) ⁽⁸⁾.

Estudos experimentais em cães com administração aguda de nicotina constataram aumento do inotropismo, entretanto existem observações de que os efeitos cardiovasculares agudos do tabagismo podem ser diferentes dos efeitos crônicos. O mais marcante deles é a vasoconstrição, e dentre os mecanismos fisiopatológicos aceitos para explicar este fenômeno, devemos destacar a liberação de catecolaminas das terminações nervosas centrais e a liberação de endotelina ⁽⁸⁾.

Devemos considerar que as substâncias diferentes encontradas na fumaça do cigarro poderiam se contrapor aos efeitos inotrópicos da nicotina ⁽³⁾. Estudos em ratos submetidos à exposição crônica da fumaça do cigarro, por 30 dias, mostrou depressão da função ventricular esquerda ⁽⁶⁾.

Com relação aos efeitos deletérios do tabagismo sobre a resposta vasomotora das artérias, estudos prévios demonstraram uma indução imediata da constrição das artérias coronarianas epicárdicas e um aumento

na resistência do vaso ⁽⁴⁾. Já estudos que avaliaram as propriedades elásticas das artérias mostraram reduções agudas na distensibilidade das artérias carótida comum e braquial ⁽⁹⁾ e aumentos transitórios na rigidez das artérias radial e femoral após o uso de cigarros ⁽⁵⁾.

A avaliação do efeito do tabagismo sobre as propriedades elásticas da aorta, em um estudo realizado por Stefanadis e cols.⁽¹⁰⁾ confirmam a influência do tabagismo sobre as propriedades elásticas da aorta logo após o início do ato de fumar cujas alterações permaneceram por 20 minutos.

O tabagismo afeta o controle vascular mediado pelo endotélio como demonstrado por Celermajer e cols.⁽¹¹⁾ em voluntários sadios. Outros efeitos farmacológicos do tabagismo podem incluir a inibição da produção da prostaciclina pelas células endoteliais, ativação das plaquetas e liberação de vasopressina ⁽¹²⁻¹³⁾.

A nicotina, que constitui a substância orgânica mais abundante no cigarro, aumenta as catecolaminas plasmáticas que modificam o tônus vascular, gerando alterações hemodinâmicas. Outros compostos, como por exemplo o monóxido de carbono estariam relacionados com a aterogênese. A incubação de células provenientes do endotélio pulmonar e expostas ao cigarro produz uma diminuição irreversível da óxido

nítrico sintetase (NOS) em uma relação dose dependente. Isto sugere que o cigarro desempenha um papel importante na função endotelial e na aterogênese ⁽¹⁴⁾. Os mecanismos associados com a deterioração da atividade do óxido nítrico (NO) e aceleração do processo de aterosclerose também estão associados com a disponibilidade de um cofator que utiliza a NOS para a síntese de NO ⁽¹⁵⁾.

Acredita-se ainda que o tabagismo está associado a uma vasodilatação endotélio dependente (DED) deficitária ou prejudicada em diferentes vasos ⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Como se sabe, a DED reduzida é considerada um dos efeitos fisiopatológicos mais precoces no processo aterosclerótico, precedendo as alterações morfológicas na parede arterial ⁽¹¹⁾. Esta vasodilatação prejudicada seria decorrente da ação deletéria do fumo sobre o óxido nítrico (NO), o principal vasodilatador produzido pelas células endoteliais.

A camada interna dos vasos sangüíneos é representada pelo endotélio, que é considerado um órgão regulatório de grande importância na manutenção da integridade vascular além de modular o tônus do músculo liso vascular, mediar a homeostase, a proliferação celular e os mecanismos inflamatórios e imunes da parede vascular ⁽²⁾.

A célula endotelial modula o tônus das células musculares lisas subjacentes através de fatores relaxantes e contráteis em resposta a estímulos fisiológicos ou patológicos ⁽²⁾.

Muitos vasos sangüíneos respondem ao aumento do fluxo, ou mais precisamente, à força de cisalhamento - "shear stress" (causada por este aumento de fluxo) com dilatação. Este fenômeno é chamado de dilatação fluxo dependente e o mediador é o NO (derivado do endotélio) o qual após liberado do endotélio atua no músculo liso adjacente, aumenta o GMPc (3'5' - guanosina monofosfato cíclica) e causa o relaxamento do músculo liso e conseqüente dilatação do vaso ⁽²⁾.

O endotélio vascular tem importante participação na regulação do tônus vasomotor devido à produção e liberação de substâncias ativas que provocam tanto o relaxamento vascular quanto a vasoconstrição ⁽²⁾.

Entretanto, os mecanismos que levam à disfunção endotelial mediada pelo fumo e conseqüentemente sua ação sobre o NO são imprecisos e os dados existentes na literatura são contraditórios ⁽¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁾.

Barua e cols. ⁽²⁰⁾ avaliaram a dilatação endotélio dependente em voluntários sadios fumantes e não fumantes e mediram a via de biossíntese do NO *in vitro*. Os resultados desse estudo mostraram que o

fumo estava associado à DED reduzida, bem como a uma maior expressão da proteína eNOS, mas com menor atividade da eNOS, e também com a diminuição na produção de NO.

A exposição ao tabaco diminui a atividade do óxido nítrico endotelial e reduz a biossíntese da prostaciclina endotelial. Estes efeitos são manifestações de stress oxidativo, que aumenta a degradação e reduz a síntese destas moléculas.

A disfunção endotelial é considerada, atualmente, o evento inicial de uma série de doenças de natureza inflamatória ou imune, como as vasculites e a aterosclerose. O endotélio como interface entre os elementos circulantes e os tecidos apresenta a barreira primordial de proteção contra qualquer tipo de agressão. Apresenta, de acordo, múltiplas características que permitem sua participação na regulação fina da resposta imunológica, agindo precoce e eficientemente à sinalização de perigo ⁽²⁾.

Uma das hipóteses aventadas para o papel da nicotina na disfunção endotelial relaciona-se com o aumento do estresse oxidativo, e isto foi sustentado por Tsao e cols ⁽²¹⁾ que demonstraram um aumento na produção do ânion superóxido e uma maior adesão aos monócitos em um estudo onde as células endoteliais foram expostas à nicotina em experimentos *in vitro* e *in vivo*.

Dos componentes do cigarro, a avaliação dos efeitos da nicotina no desenvolvimento de eventos isquêmicos tem-se mostrado conflitante. Diversos estudos em humanos sugerem que a nicotina poderia causar quadros de angina e infarto do miocárdio ⁽²¹⁾, mas o uso de nicotina transdérmica não afetou a ativação das plaquetas e a liberação de catecolaminas como demonstrado por outros estudos ⁽²²⁾.

Da mesma forma, estudos em animais mostraram-se controversos em relação aos efeitos da nicotina sobre a função endotelial. Assim, estudo realizado em ratos submetidos à exposição crônica da nicotina não afetou a reatividade vascular periférica ⁽²³⁾ enquanto que, foi possível observar uma dilatação endotélio dependente acentuadamente prejudicada nas arteríolas de hamster com a infusão de altas concentrações de nicotina ⁽²⁴⁾. Esta deficiência na vasodilatação mediada pelo endotélio foi observada não apenas com a exposição crônica mas também com a infusão aguda de nicotina em estudos com hamster ⁽²⁵⁾.

Habitualmente estuda-se a função endotelial na artéria braquial através da resposta de vasodilatação desta artéria a dois estímulos: hiperemia reativa (vasodilatação endotélio dependente) e nitrato sublingual (vasodilatação endotélio independente) ⁽²⁾.

Na hiperemia reativa, é feita a oclusão do fluxo de sangue na artéria braquial por 5 minutos insuflando-se um manguito de aparelho de pressão colocado em torno do antebraço do paciente; após este intervalo de tempo, o manguito é subitamente desinsuflado e o fluxo de sangue na artéria braquial será agora muito maior o que ocasiona um aumento da força de cisalhamento - "shear stress"; isto ocasiona a liberação de NO do endotélio, o conseqüente relaxamento do músculo liso e a dilatação do vaso (dilatação endotélio dependente) ⁽²⁾.

Após um intervalo de no mínimo 20 minutos, é administrado 5 mg de nitrato sublingual ao paciente; o nitrato atua diretamente na musculatura lisa do vaso, independente do endotélio, e causa relaxamento do músculo liso e conseqüente dilatação do vaso (dilatação endotélio independente).

Quando ocorre lesão do endotélio ou quando a ativação do endotélio causa distúrbio em suas propriedades regulatórias normais falamos em uma função celular endotelial anormal ou disfunção endotelial.

Clinicamente a disfunção endotelial pode manifestar-se por: vasoespasmo, formação de trombos, reestenose e aterosclerose.

Um dos principais elementos na disfunção endotelial é a *hipercolesterolemia*. Tanto em modelos experimentais quanto em humanos, o LDL, sobretudo em sua forma oxidada, e mais atualmente, baixos níveis de HDL, tem se mostrado um dos grandes estímulos para a maior formação de lesões ateroscleróticas no endotélio ⁽²⁾.

Além da nicotina, é possível que outras substâncias presentes na fumaça do cigarro como o monóxido de carbono (CO) e benzopireno possam levar à alteração na reatividade vascular.

A inalação do cigarro aumenta a demanda de oxigênio no miocárdio possivelmente com a participação do CO e estimulação adrenérgica. Desta forma, ocorre alteração da pressão arterial e do tônus da artéria coronária, podendo desencadear angina e arritmia cardíaca. Repetidos episódios de vasoconstrição coronariana e elevações da pressão arterial sistêmica em resposta ao fumo podem aumentar a tensão no local da placa aterosclerótica e assim aumentar a chance de ruptura da placa ⁽¹⁾.

As alterações cardiovasculares e os níveis de CO na rotina diária de tabagistas sadios ainda não é bem conhecida. Este fato decorre da impossibilidade prévia de avaliar de forma não invasiva e acurada as modificações provenientes do ato de fumar.

O efeito fisiológico do monóxido de carbono na contratilidade vascular tem de ser considerado em um *ambiente in-vivo*. A presença de outros fatores vasoativos na parede vascular ou na circulação pode alterar o efeito vascular do CO. A interação do CO e do óxido nítrico (NO) é de especial interesse nesta estimativa, porque têm funções cardiovasculares semelhantes e ambos são gerados na parede vascular⁽²⁶⁾.

Método não invasivo de avaliação desenvolvido na última década, por ultra-sonografia de alta resolução, tem permitido estudar a reatividade vascular e as propriedades elásticas arteriais em diferentes populações de pacientes^(27,28). A escolha da artéria braquial para este tipo de avaliação é decorrente de resultados preliminares que demonstram as conveniências técnicas de abordagem do vaso e confiabilidade dos resultados^(1,29).

O aperfeiçoamento tecnológico também disponibilizou aparelhos de precisão para mensurar de forma não invasiva o CO inalado e sua correspondência no sangue⁽³⁰⁾.

Considerando-se a possibilidade de estudar as propriedades elásticas através de metodologia não invasiva e as possíveis alterações causadas pelo tabagismo, este estudo foi realizado.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- Avaliar a resposta clínica-hemodinâmica e as propriedades elásticas arteriais em indivíduos tabagistas, pré e pós exposição ao cigarro.

- Avaliar a concentração de monóxido de carbono destes indivíduos nas condições citadas e sua possível interferência no comportamento cardiovascular.

MÉTODOS

3 MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.1 Casuística

3.1.1 Critérios de inclusão no estudo

Voluntários fumantes e não fumantes com idade de 18 à 60 anos. Foram avaliados 45 voluntários, sendo 18 do sexo feminino e 27 do sexo masculino, com idade média de 39 ± 9 anos. Foram classificados como não tabagista (NT), os voluntários que referiram nunca ter fumado ou aqueles que tivessem experimentado de forma esporádica na juventude, mas que não chegaram a aderir ao tabagismo. Os voluntários que

referiram uso diário de cigarros foram classificados como tabagista (T). Nenhum dos voluntários referia história prévia de doença cardiovascular ou outra doença que pudesse interferir nos parâmetros propostos nesta avaliação. Nenhum voluntário referiu o uso de medicamentos ou suplementos vitamínicos que pudessem interferir no estudo.

Para o grupo T o número de cigarros consumidos por dia variou de 8 a 80, sendo em média de 24 ± 17 cigarros por dia e o tempo de tabagismo variou de 10 a 43 anos sendo em média $23,5 \pm 8,6$ anos.

A distribuição dos voluntários em cada um dos grupos estudados foi como se segue:

Grupo 1: NT - foi constituído por 20 voluntários, sendo 9 (45%) do sexo feminino e 11 (55%) do sexo masculino, com idades variando de 39 ± 9 anos.

Grupo 2: T - constituído por 25 voluntários, sendo 9 (36%) do sexo feminino e 19 (64%) do sexo masculino com idades variando de 40 ± 9 anos.

3.2 Protocolo de estudo

3.2.1 Avaliação Clínica

Realizada no período matutino no Laboratório de Investigação Clínica da UTI do INCOR, através de anamnese com ausência de queixas clínicas de qualquer natureza ou de antecedente familiar de doença cardiovascular. Todos os voluntários convocados tiveram orientações prévias de repouso de no mínimo 8 horas de sono na noite anterior, sendo que para o grupo T foi orientada a abstinência do cigarro por 12 horas antes do estudo. Foi realizado exame físico detalhado e registrados: idade, peso corporal, e a estatura para cálculo posterior da superfície corporal. Os parâmetros hemodinâmicos não invasivos registrados foram: medida da pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), diastólica (PAD, mmHg) e frequência cardíaca (FC, bpm).

Os voluntários foram submetidos à coleta de sangue para dosagem de colesterol total e frações.

Na sequência, iniciou-se o estudo cujo fluxograma está esquematizado e que consta do seguinte:

Início:

FLUXOGRAMA DO ESTUDO: Condições basal 1 e 2, hiperemia reativa 1 e 2, determinação do monóxido de carbono (ppm) e carboxihemoglobina (%), aquisição hemodinâmica (pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca), aquisição de parâmetros arteriais (velocidade de fluxo e diâmetros máximo e mínimo da artéria braquial)

- a) Determinação de parâmetros clínico hemodinâmicos (não invasivo): PAS, PAD e FC nas condições de repouso, basal 1 e 2, hiperemia reativa 1 e 2.
- b) Determinação do monóxido de carbono expirado nas condições basal 1 (antes da degustação da bala ou da exposição ao cigarro) e basal 2 (20 minutos após exposição à bala ou ao cigarro) isto é, os voluntários não tabagistas permaneceram na sala de exame nas mesmas condições que o grupo tabagista pelo mesmo período de tempo, exceto que estes não foram expostos à fumaça de cigarro.
- c) Determinação do diâmetro braquial (máximo e mínimo) e índice de velocidade de fluxo nas condições basais e de hiperemia reativa 1 e 2 por metodologia não invasiva (ultrasonografia da artéria braquial).

3.2.2 Determinação do monóxido de carbono (CO)

Determinou-se a concentração de monóxido de carbono (CO) no ar expirado de cada voluntário utilizando-se um equipamento portátil, não

invasivo, específico para esta dosagem (Bedfont EC 50 Smokerlyzer, Bedfont Scientific Ltd. England).⁽³⁰⁾

O aparelho contém um sensor eletroquímico selado que permite a detecção do gás CO entre 0-500 ppm. Opera a uma temperatura de até 40° C e pressão atmosférica normal sendo que os limites de umidade para uso do aparelho variam de 0 a 100% de umidade relativa. O mesmo dispõe de um filtro hidrofóbico que protege o sensor do vapor condensado de água. A interferência causada pelo álcool e outras espécies orgânicas encontradas em situações normais é desprezível.

O teste é realizado da seguinte forma:

Um dispositivo adaptado à boca do indivíduo direciona o ar expirado para o sensor em uma única expiração. Uma tela de cristal líquido apresenta em menos de 30 segundos os resultados referentes à concentração de CO em ppm. Além disso é possível também determinar a concentração sanguínea de carboxihemoglobina (HbCO%). Isto é possível em função da determinação de uma relação linear direta entre o CO expirado (ppm) e o HbCO%.

Na tela do aparelho esboça-se o gráfico com diferentes colorações, indicando o teor de CO e o correspondente HbCO% exalado pelo indivíduo, assim:

Coloração verde abrange uma faixa de 0-10ppm de CO (indicando não fumante)

Coloração âmbar abrange uma faixa de 10-20ppm de CO (intensidade de fumo leve a moderado)

Coloração vermelha abrange uma faixa de 21-100 ppm de CO (intensidade de fumo grave).

O nível médio de CO para fumantes (mais de 20 cigarros ao dia) é de cerca de 33 partes por milhão (33 ppm), embora naqueles que costumam fumar um número maior de cigarros ao dia este valor pode ser ainda maior.

3.2.3 Avaliação Cardiovascular

Os voluntários permaneceram em decúbito dorsal horizontal (DDH) e foram preparados para a realização da ultra-sonografia. Foram colocados em repouso no Laboratório de Investigação Clínica da

Unidade de Terapia Intensiva do INCOR, durante 15 minutos em ambiente de luz reduzida, em silêncio e numa temperatura entre 20-25° C. A pressão arterial sistêmica foi aferida no membro superior direito juntamente com a FC, utilizando-se o método não invasivo oscilométrico automático (Dinamap 1846, Critikon, Inc, Tampa, Flórida) durante as condições de repouso, basal 1 e 2, hiperemia reativa 1 e 2.

Para aquisição do diâmetro braquial e velocidade de fluxo arterial foi utilizada a ultra-sonografia de alta resolução vascular (Advanced Technology Laboratories, Inc, Bothell, USA, HD 3000, transdutor plano 5-10 Mhz). O respectivo teste seguiu as seguintes normas:

Durante um período de repouso de cerca de 15 minutos, em decúbito dorsal horizontal, o voluntário teve seu membro superior esquerdo posicionado para que se pudesse identificar a localização da artéria braquial. A artéria braquial acima da prega do cotovelo foi medida em secção longitudinal.

Para que todas as medidas fossem feitas na mesma localização, foi feita uma marca com caneta hidrográfica no local de melhor visualização pelo ultra-som. O centro do vaso foi identificado através da imagem mais clara entre a parede anterior e posterior do vaso, e o doppler foi

posicionado a 60° , em relação ao centro do vaso. O braço do voluntário foi envolto por um manguito de um esfigmomanômetro. Após o repouso, determinou-se o diâmetro da artéria braquial e a velocidade de fluxo na condição basal. A seguir, procedeu-se à insuflação do manguito até 250 mmHg durante 5 minutos e subsequente desinsuflação. Imediatamente após a desinsuflação do manguito, foi adquirida a curva de velocidade de fluxo durante cerca de 15 segundos e o diâmetro da artéria braquial obtido entre 30 a 90 segundos. Em cada período de estudo, as medidas obtidas foram registradas em fita VHS, com registros específicos do diâmetro arterial máximo e mínimo e a velocidade de fluxo arterial.

As imagens do registro do diâmetro braquial e velocidade de fluxo podem ser observadas nas ilustrações 1, 2 e 3.

Ilustração 1 - Imagem obtida utilizando ultra-sonografia de alta resolução da artéria braquial onde PP corresponde a parede proximal, PD corresponde a parede distal do vaso em relação ao transdutor e D corresponde ao diâmetro da artéria na respectiva fase do ciclo cardíaco identificada pelo registro do ECG

Ilustração 2 - Imagem obtida utilizando ultra-sonografia de alta resolução da artéria braquial que mostra a velocidade do fluxo sanguíneo durante a sístole e a diástole

Ilustração 3 - Imagem obtida utilizando ultra-sonografia de alta resolução da artéria braquial que mostra a velocidade do fluxo sanguíneo durante e após oclusão arterial (hiperemia reativa) É evidente o aumento da velocidade de fluxo após a oclusão evidenciada pelo asterisco

Logo a seguir, os voluntários não fumantes foram expostos à degustação de uma bala e os fumantes a um cigarro. Este período durou cerca de 20 minutos, sendo que na seqüência procedeu-se às aferições no basal 2 e hiperemia reativa 2 como previamente descrito.

A aferição dos diâmetros e da velocidade do fluxo foram feitas em uma central computadorizada com um *software* especificamente desenvolvido para esta finalidade⁽³¹⁾. Com as medidas das velocidades máxima e média do fluxo e o diâmetro braquial durante a sístole e diástole foi calculado o índice de fluxo total (IFT) de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{IFT} = \frac{\text{AST} \cdot V_{\text{média}} \cdot 0,06}{\text{SC}} \text{ (L/min/m}^2\text{)}$$

AST = área de seção transversa do vaso: $\pi \cdot \text{raio}^2 \text{ (mm}^2\text{)}$

$V_{\text{média}}$ = velocidade média de fluxo (m/s)

SC = superfície corporal (m²)

0,06 = fator de correção para conversão das unidades em l/min

A distensibilidade e a complacência arteriais são medidas das propriedades elásticas que relacionam a variação do diâmetro com a variação da pressão arterial simultânea⁽³²⁾. Os cálculos dessas duas medidas são feitos a partir das seguintes fórmulas:

$$\text{Distensibilidade} = \frac{2 (D_s - D_d)}{D_d} (N^{-1} m^2)$$

$$PAS - PAD$$

$$\text{Complacência} = \frac{(D_s - D_d)}{D_d} \pi D_d^2 (N^{-1} m^4)$$

$$2(PAS - PAD)$$

D_s = diâmetro do vaso na sístole (mm)

D_d = diâmetro do vaso na diástole (mm)

PAS = pressão arterial sistólica (mmHg)

PAD = pressão arterial diastólica (mmHg)

A reprodutibilidade intra e inter-observador descrita para o método é $1,0 \pm 0,8$ e $1,5 \pm 1,0\%$, respectivamente⁽³³⁾.

3.3 Análise estatística

Todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas esta análise foi feita através da observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de médias e desvios-padrão. Para as variáveis qualitativas calculou-se frequências absolutas e relativas.

Para a análise da hipótese de igualdade entre os dois grupos utilizou-se o teste t de Student.

Para averiguar o comportamento dos grupos considerando as condições estudadas fez-se uso da técnica Análise de Variância com medidas repetidas.

Para o estudo da correlação entre duas variáveis fez-se uso do coeficiente de correlação de Spearman (r_s).

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Comparação das variáveis da casuística:

Dos 20 voluntários não tabagistas, 9 (45,0%) eram do sexo feminino e 11 (55,0%) do sexo masculino e dos 25 voluntários tabagistas, 9 (36,0%) eram do sexo feminino e 16 (64,0%) do sexo masculino ($p = 0,540$, teste qui-quadrado).

O número de cigarros fumados por dia variou de 8 a 80 cigarros (média: 23,84 cigarros/dia; desvio-padrão: 16,92 cigarros/ dia). O tempo de fumo variou de 10 a 43 anos (média: 23,48 anos; desvio-padrão: 8,75 anos).

Observamos que os grupos não diferiram em relação às variáveis analisadas.

A tabela 1 apresenta as características demográficas e parâmetros laboratoriais da população estudada. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

Tabela 1 - Características demográficas e parâmetros laboratoriais nos grupos não tabagista (NT) e tabagista (T)

Variável	Grupo NT (n= 20)	Grupo T (n= 25)	Valor de p
Idade (anos)	39±9	40±9	ns
Colesterol total (mg/dl)	204±48	193±35	ns
LDL (mg/dL)	128±46	121±30	ns
Superfície corporal (m ²)	1,79±0,24	1,80±0,22	ns

*: nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

4.1 Valores de Monóxido de Carbono

A concentração de monóxido de carbono (avaliadas como parte por milhão) e HbCO(percentual) em cada grupo nas condições basal (antes do procedimento) e após a avaliação do estudo (B2) são apresentadas na tabela 2 e representadas graficamente nas figuras 1 e 2.

O grupo NT não apresentou variação nos dois momentos analisados. O grupo T mostrou aumento estatisticamente significativo após o procedimento do estudo ($p < 0,001$). Ainda, quando os dois

grupos foram comparados nas duas condições, foi possível observar diferenças estatisticamente significantes tanto no basal ($p < 0,001$) quanto após o procedimento do estudo ($p < 0,001$).

Tabela 2 - Variação da concentração de monóxido de carbono (CO, ppm) e carboxihemoglobina (HbCO%) nos grupos não tabagista (NT) e tabagista (T) nos períodos basal 1 (B1) e basal 2 (B2).

GRUPO	Condição	CO (ppm)	HbCO%
NT	B1	3,70±1,49	0,76±0,33
	B2	3,70±1,56	0,72±0,28
	p	ns	ns
T	B1	13,16±6,26	2,60±1,18
	B2	19,40±5,61	3,72±0,99
	p	$p < 0,01$	$p < 0,01$

Análise (ANOVA) NT vs T: a comparação estatística evidencia diferença das variáveis CO e HbCO ($p < 0,01$)

A representação gráfica das diferenças observadas para o monóxido de carbono são apresentadas nas figuras 1 e 2.

Figura 1 - Concentração de monóxido de carbono (CO) em parte por milhão (ppm) nos grupos não tabagista (NT) e tabagista (T) nas condições basal 1 (B1) e basal 2 (B2)

Figura 2 - Concentração de carboxihemoglobina (HbCO%) nos grupos não tabagista (NT) e tabagista (T) no basal 1 (B1) e basal 2 (B2)

4.2 Avaliação do Comportamento Pressórico

A comparação dos níveis da pressão arterial sistólica (PAS) para os dois períodos do estudo antes (B1) e após (B2) mostra que os grupos NT e T não apresentavam diferenças estatisticamente significantes durante as medidas em B1, mas apresentavam comportamento diferente ao longo das avaliações ($p < 0,001$). O grupo NT apresentou uma redução estatisticamente significativa ao longo das avaliações ($p = 0,001$), enquanto o grupo T apresentou um aumento significativo ao longo das avaliações realizadas ($p = 0,017$).

A pressão arterial diastólica (PAD) não sofreu variação estatisticamente significativa em nenhum dos momentos analisados durante o estudo em nenhum dos dois grupos (NT e T). A frequência cardíaca (FC) por sua vez mostrou que os grupos apresentaram comportamentos diferentes ao longo das avaliações ($p < 0,001$) embora não fossem observadas diferenças no período basal. O grupo NT apresentou uma redução estatisticamente significativa ao longo das avaliações ($p = 0,023$) enquanto o grupo T apresentou aumento estatisticamente significativo ao longo das avaliações ($p = 0,002$). Os

dados referentes aos valores de PAS, PAD E FC são mostrados na tabela 3 e figuras 3 e 4.

Tabela 3 - Comparação dos valores da Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), e Frequência Cardíaca (FC) nos grupos não tabagista (NT) e tabagista (T) nos períodos basal 1 (B1) e basal 2 (B2)

GRUPO	Condição	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
NT	B1	119±10	67±10	67±10
	B2	114±7	65±8	64±10
	p	p < 0,01	ns	p < 0,03
T	B1	121±14	72±13	68±9
	B2	125±14	72±11	74±8
	p	p < 0,02	ns	p < 0,01

Análise (ANOVA) NT vs T: a comparação estatística evidencia diferença da PAS - B2 (p < 0,01); FC em B2 (p < 0,01)

As figuras 3 e 4 exibem as diferenças na pressão arterial sistólica (PAS) e frequência cardíaca (FC) nos grupos não tabagista (T) e não tabagista (NT) nas condições basal 1 (B1) e basal 2 (B2).

Figura 3 - Variações na pressão arterial sistólica (PAS, mmHg) observadas nos grupos não tabagista (NT) e tabagista (T) no período basal 1 (B1) e no período basal 2 (B2)

Figura 4 - Variações na frequência cardíaca (FC, bpm) observadas nos grupos não tabagista (NT) e tabagista (T) no período basal 1 (B1) e basal 2 (B2)

4.3 Avaliação das propriedades elásticas arteriais e resposta do fluxo arterial

As Tabelas 4A e 4B e as figuras 5 e 6 mostram as características elásticas das artérias em ambos os grupos antes (B1) e depois da avaliação do estudo (B2). Os dados do fluxo arterial são representados graficamente nas figuras 7 e 8.

Como pudemos observar nos dados da complacência, os dois grupos apresentaram comportamentos diferentes ao longo das avaliações ($p < 0,001$), já observáveis no período basal (B1). O grupo NT não apresentou variações significantes quando comparamos os dados basais e pós hiperemia reativa (HR1) ($p = 0,157$). O grupo T mostrou alteração estatisticamente significativa nos dois momentos avaliados ($p < 0,001$). Pode-se observar ainda um aumento significativo entre os valores para a complacência entre B1 e os valores observados após a primeira hiperemia reativa (HR1) ($p < 0,001$) enquanto que para os valores obtidos no segundo período do estudo não houve diferença entre os valores basais e HR2 ($p = 0,280$).

Os dados referentes à distensibilidade mostram que os grupos apresentaram comportamentos diferentes ao longo das avaliações ($p <$

0,001), sendo que essas diferenças eram observáveis já no período basal ($p < 0,001$). O grupo NT apresentava valores de distensibilidade significativamente maiores que o grupo T. Ao longo do estudo o grupo NT não apresentou alterações estatisticamente significantes na distensibilidade ($p = 0,198$). Para o grupo T pode-se observar diferenças estatisticamente significantes nos períodos do estudo ($p < 0,001$). Pode-se ainda observar que nos valores obtidos no basal 1 e após a primeira hiperemia reativa (HR1) houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), sendo que o mesmo não foi constatado na segunda etapa do estudo ($p = 0,484$). Já o grupo T apresentou variação estatisticamente significativa após o teste de hiperemia reativa ($p < 0,006$) em relação ao seu basal e em relação ao grupo NT ($p = 0,013$).

Tabela 4A - Valores das propriedades elásticas arteriais: distensibilidade e complacência

GRUPO	Condição	Distensibilidade *	Complacência *
		$10^{-6}(\text{N}^{-1} \text{m}^2)$	$10^{-10} (\text{N}^{-1} \text{m}^4)$
NT	B1	10,1±6,5	1,02±0,74
	HR1	11,3±11,2	1,18±1,24
	p	n.s	n.s
	B2	11,1±8,1	1,15±0,90
	HR2	18,5±17,4	1,65±1,39
	p	n.s	n.s
T	B1	1,6±1,3	0,16±0,12
	HR1	10,0±8,2	1,13±0,97
	p	p < 0,01	p < 0,01
	B2	7,2±4,3	0,77±0,50
	HR2	11,4±9,5	1,22±0,98
	p	n.s	n.s

*: variável analisada com transformação log

Análise (ANOVA): NT vs T a comparação estatística evidencia diferença entre distensibilidade e complacência (p < 0,001)

Figura 5 - Variação na complacência vascular nos grupos não tabagista (NT) e tabagista (T) nos períodos basal 1 (B1) basal 2 (B2) e após hiperemia reativa (HR1) e hiperemia reativa (HR2)

Figura 6 - Variação na distensibilidade vascular nos grupos não tabagista (NT) e tabagista (T) nos períodos basal 1 (B1), basal 2 (B2) e após hiperemia reativa 1 (HR1) e hiperemia reativa (HR2)

Com relação ao diâmetro máximo da artéria braquial pudemos observar um comportamento diferente dos grupos ao longo das avaliações ($p = 0,013$), ainda que não tivessem mostrado diferenças no período B1 ($p = 0,703$). O grupo NT não apresentou diferenças estatisticamente significantes durante as avaliações do estudo ($p = 0,25$). Já o grupo T mostrou comportamento diferente entre os dois períodos do estudo ($p = 0,006$). Pode-se observar ainda que não houve uma diferença significativa na dilatação entre B1 e HR1 ($p = 0,33$), sendo que os valores observados entre B2 e HR2 mostraram-se estatisticamente diferentes ($p = 0,024$).

Com relação ao índice de fluxo total (IFT), a análise dos dados mostrou que cada um dos grupos não apresentou comportamentos diferentes ao longo das avaliações ($p = 0,48$), e não houve diferença entre os grupos para cada medida analisada ($p = 0,243$). Houve, por outro lado, aumentos estatisticamente significantes entre B1 e HR1, B2 e HR2 nos dois grupos ($p < 0,001$).

Tabela 4B - Valores das propriedades elásticas arteriais: diâmetro máximo e índice de fluxo total (IFT) da artéria braquial

GRUPO	Condição	Diâmetro máximo *	IFT (L/min/m ²) (mm)
NT	B1	3,77±0,71	0,05±0,03
	HR1	3,73±0,74	0,22±0,12
	p	n.s	p < 0,01
	B2	3,86±0,72	0,04±0,06
	HR2	3,80±0,71	0,22±0,12
	p	n.s	p < 0,01
T	B1	3,85±0,61	0,05±0,04
	HR1	3,99±0,53	0,19±0,10
	p	n.s	p < 0,01
	B2	3,72±0,58	0,03±0,02
	HR2	3,93±0,61	0,18±0,09
	p	p < 0,03	p < 0,01

*: variável analisada com transformação log

Figura 7 - Variação na dilatação máxima da artéria braquial antes e após os procedimentos do estudo nos grupo não tabagista (NT) e tabagista (T)

Figura 8 - Variação no índice de fluxo total (IFT) da artéria braquial antes e após os procedimentos do estudo nos grupo não tabagista (NT) e tabagista (T)

4.4 Correlação entre Monóxido de Carbono (ppm) e Carboxihemoglobina (%) com as variáveis: pressão arterial sistólica, diastólica e frequência cardíaca

Considerando o comportamento das características clínicas obtidas em cada um dos grupos frente ao procedimento do estudo realizamos o teste de Spearman para avaliar uma possível correlação entre essas variáveis e o conteúdo de monóxido de carbono (CO).

No grupo NT a variação (delta) de monóxido de carbono em parte por milhão (CO ppm) e carboxihemoglobina (HbCO%) não mostrou nenhuma correlação com os níveis pressóricos ou com a frequência cardíaca.

No grupo T o delta de CO (ppm) e o percentual HbCO% mostrou uma correlação positiva com os valores da pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC), indicando que quanto maior o nível de monóxido de carbono maiores os níveis de PAD e FC.

Os coeficientes de correlação entre CO e as variáveis PAS, PAD, e FC são apresentados nas tabelas 5 e 6, para os grupos NT e T respectivamente:

Tabela 5 - Coeficiente de correlação de Spearman entre monóxido de carbono (ΔCO) e pressão arterial sistólica (ΔPAS), pressão arterial diastólica (ΔPAD) e frequência cardíaca (ΔFC), no grupo não tabagista

$$\left[\frac{\Delta\% = \frac{B2 - B1}{B1} \times 100}{B1} \right]$$

Variável	ΔPAS	ΔPAD	ΔFC
<i>CO(ppm)</i>			
Coeficiente de correlação (r_s)	0,26	0,22	0,23
Valor de p	0,27	0,34	0,32
<i>HbCO%</i>			
Coeficiente de correlação (r_s)	0,02	0,12	0,12
Valor de p	0,92	0,61	0,61

Tabela 6 - Coeficiente de correlação de Spearman entre monóxido de carbono (ΔCO) com pressão arterial sistólica (ΔPAS), pressão arterial diastólica (ΔPAD) e frequência cardíaca (ΔFC) no grupo tabagista

$$\left[\frac{\Delta\% = \frac{B2 - B1}{B1} \times 100}{B1} \right]$$

Variável	ΔPAS	ΔPAD	ΔFC
<i>CO(ppm)</i>			
Coeficiente de correlação (r_s)	- 0,06	0,46	0,48
Valor de p	0,76	0,02	0,015
<i>HbCO%</i>			
Coeficiente de correlação (r_s)	- 0,11	0,43	0,45
Valor de p	0,59	0,03	0,02

A seguir podemos observar a correlação linear do monóxido de carbono com os parâmetros clínico hemodinâmicos antes e após a exposição por 20 minutos à bala ou ao cigarro.

Os gráficos demonstram que no grupo não tabagista (NT) não houve correlação das variáveis mas no grupo tabagista (T) houve correlação positiva entre o monóxido de carbono (CO ppm) e carboxihemoglobina (HbCO%) com os valores da pressão arterial diastólica e frequência cardíaca, demonstrando que quanto maior o nível de CO maiores os níveis de pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC).

Figura 9 - Correlação linear da variação de CO (ppm) e PAD (mmHg) do grupo NT

Figura 10 - Correlação linear da variação de CO (ppm) e PAD (mmHg) do grupo T

Figura 11 - Correlação linear da variação percentual de CO e PAD (mmHg) do grupo NT

Figura 12 - Correlação linear da variação percentual de CO e PAD (mmHg) do grupo T

Figura 13 - Correlação linear da variação de CO (ppm) e frequência cardíaca do grupo NT

Figura 14 - Correlação linear da variação CO (ppm) e frequência cardíaca do grupo T

Figura 15 - Correlação linear da variação percentual de CO e frequência cardíaca do grupo NT

Figura 16 - Correlação linear da variação percentual de CO e frequência cardíaca do grupo T

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

As alterações cardiovasculares decorrentes da exposição ao cigarro tem sido foco de diferentes estudos. A avaliação das propriedades elásticas arteriais tem grande importância na fisiopatologia de diferentes doenças do sistema cardiovascular, pois o componente pulsátil da pós-carga do ventrículo esquerdo depende em parte da elasticidade arterial ⁽³⁴⁾.

Em 1922, Bramwell and Hill ⁽³⁴⁾ na clássica publicação "Velocidade de transmissão da onda de pulso e elasticidade das artérias" concluíram que a elasticidade da parede arterial é uma propriedade fundamental, que permite às artérias transformar o volume sistólico em fluxo capilar contínuo.

Uma nova metodologia não invasiva utilizando a ultra-sonografia de alta resolução vascular, foi desenvolvida e aplicada em voluntários normais para avaliar as propriedades elásticas arteriais ⁽³⁶⁾.

O envelhecimento e várias doenças como aterosclerose, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca são acompanhados de alterações estruturais e / ou funcionais da parede dos vasos, acarretando modificação da capacidade amortecedora das artérias de grande e médio calibre, isto é, da sua elasticidade ⁽³⁵⁾.

As alterações estruturais ocorrem especialmente nas camadas íntima-média do vaso e as funcionais são mediadas por fatores neurohormonais que englobam ativação do sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina e alteração da homeostase do endotélio ⁽³⁶⁾.

Nossos dados evidenciaram diminuição da distensibilidade e complacência arterial nos voluntários tabagistas. É interessante notar que os tabagistas, mesmo após 12 horas de abstinência, apresentavam CO basal 3,6 vezes maior e distensibilidade arterial 6,3 vezes menor que os não tabagistas.

O desenho do estudo permitiu demonstrar que após a primeira hiperemia reativa os tabagistas aumentaram a distensibilidade arterial praticamente se igualando aos não tabagistas. Este fato salienta o aspecto funcional, isso é, a condição reversível em que se encontra o grupo. Uma

das hipóteses para esta melhora é a alteração de fluxo produzida subitamente pela hiperemia reativa.

Atualmente é consenso que artérias de grande e médio calibre não servem somente como condutoras para a distribuição do sangue oxigenado aos órgãos, mas constituem uma câmara amortecedora distensível, que absorve o efeito da pressão e fluxo pulsátil de cada batimento cardíaco. Da mesma maneira, alterações das propriedades elásticas das artérias tem a capacidade de alterar o componente pulsátil da pós carga e dessa maneira, modificar o desempenho cardíaco ⁽³⁶⁾.

Fatores estruturais e funcionais podem modificar a função amortecedora das artérias de médio e grande calibre, levando a alterações clinicamente detectáveis, tais como aterosclerose, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva. As alterações anatômicas ou estruturais estariam relacionadas às modificações da parede arterial, sendo que as alterações funcionais seriam mediadas pela ativação de fatores neurohormonais, reduzindo assim a complacência arterial pela constrição da musculatura vascular lisa ⁽³⁷⁾.

Estes fatores incluem aumento da atividade do sistema nervoso autônomo e do sistema renina angiotensina aldosterona, que tem mostrado

reduzir a complacência arterial *in vitro*. *In vivo*, a administração exógena de norepinefrina e angiotensina II reduz a complacência arterial quando administrada a animais e a seres humanos normais⁽³⁷⁾.

A determinação das propriedades elásticas arteriais depende de variações da pressão e diâmetro arterial, fato que simplifica a fórmula matemática a ser aplicada na clínica. Contudo, o fluxo regional tem participação nas alterações, pois é fator hemodinâmico que interfere na pressão e diâmetro do vaso.

Além disso, a normalidade do fluxo sanguíneo é descrita como fundamental para a homeostase do endotélio, com implicação nas propriedades elásticas arteriais ^(2,28,29).

É muito interessante e inédito observar o comportamento dos grupos deste estudo na segunda condição. Os não tabagistas mantiveram os valores iniciais, sempre maiores que os tabagistas e após a segunda hiperemia reativa mostrou tendência a aumentar a distensibilidade e complacência.

Por outro lado, os fumantes apresentaram queda no valor das propriedades elásticas no basal 2 , contudo partiram de um valor maior

que o basal 1. Na seqüência responderam à segunda hiperemia reativa mas não atingiram os valores de normalidade.

É possível que a segunda prova de hiperemia reativa represente um reforço de estímulo local, semelhante a um condicionamento físico que facilite a resposta subsequente ao treino.

De qualquer forma, deve-se salientar que mesmo com reforço de estímulo os tabagistas demonstraram comprometimento das propriedades elásticas arteriais quando comparados aos não tabagistas.

A condição local analisada na artéria braquial provavelmente represente a resposta geral que engloba os segmentos arteriais de grande e médio calibre, uma vez que todo território vascular está sujeito às circunstâncias adversas que o fumo provoca.

Os componentes tóxicos do fumo constituem uma mistura complexa de numerosos elementos sendo o monóxido de carbono enfatizado neste estudo.

Os efeitos da exposição ao CO conta com vasta literatura, por vezes conflitante, sobre o sistema cardiovascular^(17, 18, 19).

Existem dados sugestivos de que a produção endógena de CO gerado pela heme-oxigenase tenha papel fisiológico e possível interação com outros reguladores do tônus vascular. A inibição da heme-oxigenase experimental provoca diminuição do CO endógeno associado a alterações da pressão arterial provavelmente relacionadas aos fatores de regulação do tônus arterial ⁽⁴⁰⁾.

Paralelamente, a exposição ao CO exógeno relaciona-se com o nível sérico de carboxihemoglobina que compromete a oxigenação dos tecidos e provoca efeitos deletérios generalizados ^(41,42,43).

A exacerbação da atividade simpática tem relação com a hipóxia celular instalada em diferentes graus no organismo ⁽⁴⁴⁾, sendo que também é conhecido estar a distensibilidade arterial diminuída quando a angiotensina II está aumentada ⁽⁴⁵⁾.

Inúmeros trabalhos concluem que há disfunção endotelial nos fumantes ^(46,47,48,49), entretanto não há comprovação efetiva para tal afirmação.

Neste estudo, os níveis de CO nos tabagistas, antes e após o cigarro, foram respectivamente 3,6 e 5,2 vezes maiores quando comparados aos não tabagistas.

A pressão arterial e frequência cardíaca aumentaram de forma significativa após a exposição ao cigarro. Além disso, o nível de CO e equivalente carboxihemoglobina correlacionaram-se de forma positiva com a pressão arterial e frequência cardíaca, isto é, quanto maior o nível de CO maior a alteração destes importantes parâmetros cardiovasculares.

Este fato torna-se mais significativo se considerarmos que o tabagista se expõe repetitivamente às variações do CO, com possível repetição indesejável de aumento de pressão arterial e frequência cardíaca.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, este estudo demonstra que os voluntários tabagistas apresentam alteração das propriedades elásticas arteriais. O estímulo local promove reversão parcial destas modificações mas não atinge a condição de normalidade dos não tabagistas.

Além disso, o reforço da exposição ao cigarro é acompanhado de aumento indesejável da pressão arterial e frequência cardíaca, relacionadas em parte ao aumento dos níveis de monóxido de carbono.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

01. Cooke JP and Bitterman H. Nicotine and angiogenesis: a new paradigm for tobacco-related diseases; *Ann. Medicine*. 2004, 36(1):33-40.
02. Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. Endotélio e doenças cardiovasculares. Editora Atheneu 2003.
03. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295: 573-577.
04. Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, Minor RL, Lopez JAG, Winniford MD. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 642-647.

-
05. Giannattasio C, Cattaneo BM, Carugo S, Mangoni AA, Grassi G, Mancia C. Cigarette smoking (CG) and radial artery compliance in man. *J Hypertens* 1992; 10 (S 4): S94.
 06. Paiva SAR, Zornoff LAM, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Campana AO. Comportamento de Variáveis Cardíacas em Animais Expostos à Fumaça de Cigarro. *Arq Bras Cardiol* 2003, 81 (3); 221-4.
 07. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, et al. Mechanisms Responsible for Sympathetic Activation by Cigarette Smoking in Humans. *Circulation* 1994 90, 1.
 08. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001; 158: 257-67.
 09. Kool MJF, Hoeks APG, Boudier HAJ, Reneman RS, Van Bortel LMAB. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881-1886.

10. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, et al. Unfavorable Effects of Smoking on the Elastic Properties of the Human Aorta. *Circulation* 1997; 95: 31-38.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-2155.
12. Nadler JJ, Velsaco JS, Horton R. Cigarette smoking inhibits prostacyclin formation. *Lancet* 1983; 1: 1248-1250.
13. Benowitz NL. Drug therapy: pharmacology aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med* 1988; 319: 1318-1330.
14. Winiford MD, Wheelan KR, Kremers MS, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: evidence for adrenergically mediated alteration coronary artery tone. *Circulation* 1986;73:675-680.
15. Carrasquedo F, Fraga C. Revisión temática, Tabaco y estrés oxidativo, *Rev. Antioxidantes / Calidad de Vida* 1996; 8.

16. Mc Veight GE, Lemay L, Mongan D, et al. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996; 8: 668-672.
17. Nene S, Gelabert HA, Moore W, et al. Cigarette smoking increases endothelium derived vasorelaxation in the rat carotid artery in a dose-dependent manner. *J Surg Res* 1997; 71: 101-106.
18. Johnson D, Freischlag JA, Coe DA, et al. Cholesterol, but not cigarette smoke, decreases rabbit carotid artery endothelial cells. *Annals Vasc Surgery* 1999; 13: 480-483.
19. Zhang S, Day I, Ye S. Nicotine induce changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2001; 54: 277-283.
20. Barua RS, Amborse JA, Eales-Reynolds LJ, De Voe MC, Zervas JG, Dhanonjoy CS. Dysfunctional Endothelial Nitric Oxide Biosyntheses in Healthy Smokers With Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation., *Circulation* 2001; 104.
21. Tsao PS, Cooke JP. Nicotine induces endothelial oxidative stress and monocyte adherence (abstr.) *Circulation* 1999; 100: 1693.

22. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1159-67.
23. Li Z, Barrios V, Cuchholz JN, Glenn TC, Duckles SP. Chronic nicotine administration does not affect peripheral vascular reactivity in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 1135-42.
24. Mayhan WG, Patel KP. Effect on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 1997; 272: H2337-42.
25. Mayhan WG, Sharpe GM. Chronic exposure to nicotine alters endothelium-dependent arteriolar dilatation: effect of superoxide dismutase. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1126-34.
26. Ndisang JF, Tabien HEN, Wang R. Carbon monoxide and hypertension, *Journal of Hypertension* 2004, 22:1057-1074.
27. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.

28. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of endothelium-dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247-53.
29. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 150-154.
30. Bedfont, Scientifi Ltd, Operator's manual for Mini and Micro Smokerlyzers ®. Breath Testing CO Monitors for Smoking Education and Cessation Applications. Bedfont House, Holywell Lane, Kent, England.
31. Gutierrez MA, Pilon PE, Lage SG, Kopel L, Carvalho R, Furuie S. Assessment of carotid diameter and wall thickness in ultrasound images using active contours improved by a multiresolution technique. *Proc. SPIE*, 2002, 4683: 248-255.
32. Van Merode T, Hick PJJ, Hoecks APG, Rhan KH, Reneman RS. Carotid artery wall properties in normotensive and borderline hypertensive subjects of various ages. *Ultrasound Med Biol* 1988, 14: 563-9.

33. Lage SG, Polak JF, O'Leary DH, Creager MA. Relationship of arterial compliance to baroreflex function in hypertensive patients. *Am J Physiol* 1993, 265 (Heart Circ Physiol. 34): H232-H237.
34. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922;1:891-892.
35. Kopel L, Lage SG. Avaliação das propriedades elásticas arteriais utilizando a ultra-sonografia de alta resolução vascular em indivíduos normais. *Radiol Bras* 1995;28:131-135.
36. Lage SG. Complacência arterial na insuficiência cardíaca congestiva. *Arq. Bras. Cardiol* 1992, 58 (6): 479-482.
37. Lage SG, Pileggi F, Creager MA. Evaluation of the arterial elastic properties using a high resolution ultrasound method. 1996, From: Boudoulas H, Toutouzas P, Wooly CF (eds): *Functional Abnormalities of the Aorta*. Futura Publishing Co., Inc., Armonk, NY.
38. Guyton e Hall. Controle local do fluxo sangüíneo pelos tecidos e sua regulação humoral. *Tratado de fisiologia médica*, nona edição, 1997,184.

39. Pittilo, RM. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *International Journal of Experimental Pathology*, 2000, 81 (4), 219-230.
40. Johnson RA, Lavesa M, Askari B, Abraham NG, Nasjletti A, et al. A Heme Oxygenase Product, Presumably Carbon Monoxide, Mediates a Vasodepressor Function in Rats. *Hypertension*, 1995, 25, 166-169.
41. Morse D, Sethi J, Choi AMK. Carbon monoxide-dependent signaling, *Crit Care Med* 2002, 30 (1) (Suppl.) S12-S17.
42. Faller, DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1999, 26(1), 74-84.
43. Graven, Krista K.; Farber, Harrison W. Endothelial cell hypoxic stress proteins, *J Lab Clin Med*, 1998, 132(6), 456-463.
44. Latenser BA, and Iteld L. Smoke Inhalation Injury. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2001, 22, (1), 13-22.
45. Lage SG, Kopel L, Medeiros CCJ, Carvalho TC and Creager MA. Angiotensin II contributes to arterial compliance in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283: H 1424 - H- 1429.

46. Goligorsky MS, et al. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction. *Acta Physiol Scand*, 2000 - 168(1), 33 - 40.
47. Neunteufl T et al. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers. *Journal of the American College of Cardiology* 2001, 39 (2), 251-256.
48. Doshi SN et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in human: the contribution of nitric oxide. *Clinical Science* 2001, (101), 629-635.
49. Sabha M, Tanus-Santos JE, Toledo JCY, Cittadino M, Rocha JC, Moreno H. Transdermal nicotine mimics the smoking-induced endothelial dysfunction. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2000, 68 (2), 167-174.

APÊNDICE

Apêndice I - dados individuais: idade, sexo, superfície corporal (SC), pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), pressão arterial diastólica (PAD, mmHg) e frequência cardíaca (FC, bpm) pré e pós procedimento.

GRUPO NÃO TABAGISTA (N = 20)

Iniciais	Idade	Sexo	SC	PAS	PAD	FC pré	FC pós
BIB	39	F	1,94	129	74	74	65
CER	26	F	1,52	106	66	75	75
CRI	26	F	1,67	111	50	65	64
ALC	34	M	2,34	127	69	68	66
ANA	40	F	1,41	113	66	72	74
ANG	51	M	1,84	127	81	55	56
CS	34	M	1,89	100	54	55	51
EAB	40	M	1,65	122	75	68	67
FGF	32	F	1,38	112	59	72	65
JAQ	30	F	1,58	114	62	66	70
LEI	50	M	1,88	129	75	57	55
LK	32	F	1,76	121	82	74	61
MBA	42	F	1,66	122	79	65	65
PSO	30	M	2,03	144	73	66	55
RAF	42	M	1,97	121	82	66	65
ROC	27	M	2,04	127	64	70	60
RTC	29	M	2,02	121	59	65	67
SIL	50	F	1,58	114	52	60	59
VC	56	M	1,83	120	57	55	55
SEB	47	M	1,87	106	68	54	53
Média	38		1,79	119	67	67	64
DP	9		0,24	10	10	10	10

Apêndice II- dados individuais: idade, sexo, superfície corporal (SC), pressão arterial sistólica (PAS, mmHg), pressão arterial diastólica (PAD, mmHg) e frequência cardíaca (FC, bpm) pré e pós procedimento.

GRUPO TABAGISTA (N = 25)

Iniciais	Idade	Sexo	SC	PAS	PAD	FC pré	FC pós
RUB	43	M	1,90	113	74	65	72
SUE	32	F	1,63	120	55	70	91
WAG	34	M	1,90	145	84	57	65
ROS	48	F	1,56	104	57	63	80
OSV	43	M	1,94	104	65	65	65
ROM	40	M	1,77	136	98	75	92
MON	36	F	1,81	121	68	75	82
MOR	41	M	1,62	102	65	56	61
NEU	38	F	1,66	111	58	58	64
LUC	47	M	2,27	128	86	78	79
MAR	32	M	1,66	118	69	63	79
MIT	47	F	1,73	142	80	78	82
JOE	55	M	1,88	122	78	70	91
JOS	37	M	2,09	143	92	82	64
JRO	26	M	1,62	127	58	49	69
ADE	34	M	1,81	110	69	80	75
ALD	35	M	1,99	129	67	65	68
CAR	36	M	1,90	136	90	83	80
CID	57	F	1,60	104	51	82	71
EDU	31	M	1,67	115	68	60	70
ISA	32	F	1,46	112	62	76	72
IVE	30	F	1,57	104	65	63	70
JAC	50	M	2,26	128	70	60	64
JMO	32	M	2,07	136	90	71	81
MAP	57	F	1,60	112	71	66	71
Média	40		1,80	121	72	69	74
dp	9		0,22	14	13	10	9

Apêndice III - Dados individuais das propriedades elásticas arteriais: distensibilidade e complacência nos períodos basal, hiperemia reativa 1 - (HR1), pós procedimento e hiperemia reativa 2 - (HR2).

GRUPO NÃO TABAGISTA (N = 20)

Iniciais	Distensibilidade				Complacência			
	Basal	HR1	Pós	HR2	Basal	HR1	Pós	HR2
BIB	19,48	10,28	24,44	9,60	1,32	0,62	1,69	0,63
CER	15,22	2,47	8,75	3,02	0,87	0,19	0,61	0,23
CRI	11,67	2,84	11,79	9,02	0,68	0,22	0,64	0,84
ALC	11,64	12,19	13,69	7,89	1,62	1,86	1,95	1,35
ANA	9,51	9,24	27,75	34,95	0,68	0,80	2,02	2,55
ANG	13,07	32,26	15,96	49,46	1,63	4,81	2,21	5,90
CS	2,33	20,95	2,27	20,49	0,32	2,37	0,27	2,58
EAB	5,65	28,01	2,88	18,17	0,51	2,06	0,26	2,47
FGF	1,07	6,22	7,33	49,46	0,05	0,48	0,64	2,62
JAQ	12,02	3,23	5,62	56,18	0,91	0,14	0,41	2,98
LEI	16,46	42,02	7,23	13,22	2,12	3,46	1,10	1,28
LK	10,99	25,75	8,57	4,76	0,67	1,43	0,52	0,43
MBA	3,00	10,40	8,71	14,32	0,28	0,97	0,85	1,59
PSO	0,47	6,03	310,47	4,00	0,07	0,45	1,33	0,26
RAF	7,04	2,46	2,26	3,69	1,05	0,42	0,39	0,67
ROC	3,63	1,93	1,66	6,08	0,60	0,27	0,29	0,84
RTC	2,84	4,78	3,54	6,15	0,40	0,75	0,53	0,76
SIL	18,32	1,77	13,45	27,32	1,44	0,13	0,88	1,67
VC	21,23	8,11	28,46	27,30	2,87	1,20	3,85	3,08
SEB	11,90	11,12	9,30	4,89	1,73	1,68	1,59	1,00
Média	9,88	12,11	10,71	18,52	1,00	1,22	1,11	1,65
dp	6,39	11,55	8,08	17,39	0,73	1,22	0,90	1,39

Apêndice IV - Dados individuais das propriedades elásticas arteriais: distensibilidade e complacência nos períodos basal, hiperemia reativa 1 - (HR1), pós procedimento e hiperemia reativa 2 - (HR2).

GRUPO TABAGISTA (N = 25)

Iniciais	Distensibilidade				Complacência			
	Basal	HR1	Pós	HR2	Basal	HR1	Pós	HR2
RUB	2,52	11,87	2,85	20,45	0,26	1,45	0,21	1,45
SUE	1,52	14,24	3,98	3,40	0,09	1,13	0,29	0,38
WAG	0,26	5,52	10,90	16,48	0,02	0,70	1,11	1,91
ROS	4,07	2,36	9,05	19,77	0,38	0,26	1,16	1,89
OSV	4,67	5,78	2,35	0,94	0,45	0,70	0,24	0,12
ROM	1,98	25,49	7,23	22,92	0,31	3,39	0,83	4,20
MON	1,48	3,27	4,11	8,72	0,09	0,29	0,23	0,72
MOR	0,24	4,81	6,41	14,74	0,03	0,78	0,87	2,24
NEU	1,42	1,75	9,26	4,99	0,13	0,20	0,90	0,61
LUC	0,83	11,68	5,19	15,76	0,13	1,68	0,87	2,30
MAR	1,00	24,49	13,23	15,85	0,10	2,52	1,03	1,68
MIT	0,49	8,29	6,63	1,25	0,04	0,73	0,58	0,13
JOE	0,86	10,22	1,50	24,30	0,06	1,01	0,16	2,24
JOS	0,48	5,72	16,94	19,60	0,06	0,89	2,04	1,47
JRO	1,27	11,83	13,52	3,84	0,15	1,60	1,40	0,53
ADE	0,66	3,33	1,69	5,05	0,07	0,41	0,16	0,65
ALD	2,11	1,89	4,88	7,71	0,34	0,31	0,76	0,95
CAR	0,17	3,95	9,59	6,14	0,03	0,72	1,63	1,27
CID	1,91	26,02	13,34	4,41	0,16	2,25	1,25	0,52
EDU	1,78	7,81	8,63	1,12	0,13	0,56	0,52	0,08
ISA	2,60	3,88	12,31	3,34	0,21	0,34	1,17	0,26
IVE	1,99	19,11	4,35	34,96	0,17	1,55	0,24	2,01
JAC	1,32	27,04	3,53	0,69	0,18	3,83	0,50	0,10
JMO	0,46	1,67	4,95	4,79	0,08	0,27	0,67	0,81
MAP	4,28	7,88	3,05	23,50	0,25	0,62	0,25	1,78
Média	1,62	10,00	7,18	11,39	0,16	1,13	0,77	1,22
dp	1,25	8,24	4,30	9,44	0,12	0,97	0,50	0,98

Apêndice V - Dados individuais dos diâmetros braquiais mínimo (D min) e máximo (D max) nos períodos basal, hiperemia reativa 1 - (HR1), pós procedimento e hiperemia reativa 2 - (HR2).

GRUPO NÃO TABAGISTA (N = 20)

Iniciais	D min				D max			
	Basal	HR1	Pós	HR2	Basal	HR1	Pós	HR2
BIB	2,94	2,79	2,97	2,90	3,15	2,92	3,27	3,03
CER	2,71	3,19	2,98	3,17	2,82	3,21	3,06	3,20
CRI	2,74	3,16	2,64	3,45	2,87	3,19	2,75	3,56
ALC	4,22	4,41	4,26	4,67	4,41	4,60	4,47	4,81
ANA	3,02	3,33	3,05	3,05	3,11	3,41	3,27	3,32
ANG	3,99	4,36	4,20	3,90	4,15	4,81	4,41	4,44
CS	4,19	3,80	3,95	4,01	4,22	4,06	3,98	4,24
EAB	3,39	3,06	3,39	3,62	3,45	3,30	3,42	3,86
FGF	2,64	3,16	3,34	2,60	2,65	3,24	3,42	3,02
JAQ	3,12	2,38	3,08	2,60	3,25	2,40	3,14	2,97
LEI	4,05	3,24	4,41	3,52	4,29	3,73	4,51	3,70
LK	2,80	2,66	2,80	3,42	2,88	2,87	2,88	3,47
MBA	3,48	3,45	3,53	3,76	3,51	3,56	3,61	3,90
PSO	4,50	3,11	4,03	2,88	4,51	3,19	4,21	2,91
RAF	4,37	4,69	4,73	4,83	4,45	4,72	4,76	4,88
ROC	4,59	4,23	4,73	4,20	4,66	4,26	4,75	4,28
RTC	4,26	4,48	4,38	3,98	4,31	4,54	4,44	4,06
SILI	3,17	3,14	2,90	2,79	3,41	3,16	3,03	3,10
VC	4,15	4,35	4,15	3,79	4,52	4,51	4,52	4,19
SEB	4,31	4,39	4,67	5,11	4,44	4,53	4,78	5,16
Média	3,63	3,57	3,71	3,61	3,75	3,71	3,83	3,80
dp	0,67	0,68	0,69	0,72	0,68	0,71	0,69	0,69

Apêndice VI - Dados individuais dos diâmetros braquiais mínimo (D min) e máximo (D max) nos períodos basal, hiperemia reativa 1 - (HR1), pós procedimento e hiperemia reativa 2 - (HR2).

GRUPO TABAGISTA (N = 25)

Iniciais	D min				D max			
	Basal	HR1	Pós	HR2	Basal	HR1	Pós	HR2
RUB	3,66	3,95	3,09	3,01	3,84	4,05	3,12	3,17
SUE	2,82	3,18	3,09	3,80	2,96	3,34	3,14	3,85
WAG	3,78	4,02	3,61	3,85	3,81	4,10	3,77	4,07
ROS	3,45	3,80	4,05	3,49	3,78	3,83	4,16	3,72
OSV	3,51	3,95	3,61	4,17	3,83	4,02	3,64	4,18
ROM	4,51	4,12	3,84	4,83	4,68	4,47	3,94	5,14
MON	2,8	3,39	2,70	3,26	2,91	3,43	2,74	3,37
MOR	4,42	4,56	4,16	4,4	4,44	4,62	4,24	4,56
NEU	3,44	3,89	3,52	3,95	3,57	3,91	3,62	4,00
LUC	4,57	4,28	4,62	4,31	4,65	4,49	4,70	4,55
MAR	3,67	3,62	3,15	3,68	3,76	3,88	3,30	3,89
MIT	3,28	3,36	3,36	3,63	3,33	3,49	3,47	3,65
JOE	3,14	3,55	3,69	3,43	3,20	3,70	3,71	3,68
JOS	4,06	4,45	3,92	3,09	4,11	4,54	4,19	3,30
JRO	3,88	4,16	3,64	4,20	4,05	4,37	3,85	4,27
ADE	3,67	4,00	3,54	4,05	3,72	4,04	3,56	4,11
ALD	4,57	4,58	4,47	3,96	4,87	4,61	4,55	4,07
CAR	4,93	4,84	4,66	5,14	4,95	4,90	4,80	5,22
CID	3,35	3,32	3,46	3,88	3,52	3,51	3,58	3,92
EDU	3,10	3,03	2,78	3,09	3,23	3,09	2,86	3,10
ISA	3,23	3,36	3,48	3,20	3,44	3,40	3,62	3,23
IVE	3,35	3,22	2,65	2,71	3,48	3,38	2,68	2,95
JAC	4,17	4,25	4,24	4,31	4,33	4,61	4,29	4,32
JMO	4,67	4,59	4,18	4,64	4,72	4,61	4,26	4,72
MAP	2,73	3,17	3,27	3,11	2,97	3,24	3,30	3,30
Média	3,71	3,87	3,63	3,81	3,85	3,99	3,72	3,93
dp	0,62	0,51	0,55	0,60	0,60	0,52	0,57	0,60

Apêndice VII - Dados individuais de monóxido de carbono (CO) e carboxihemoglobina (HbCO%) nos períodos basal e pós procedimento, em partes por milhão (ppm) e percentagem (%).

GRUPO NÃO TABAGISTA (N = 20)

Iniciais	CO (ppm)	CO (ppm)	HbCO (%)	HbCO (%)
	Basal	Pós	Basal	Pós
BIB	5	5	1,0	1,0
CER	5	3	1,0	0,6
CRI	2	2	0,4	0,4
ALC	4	4	0,8	0,8
ANA	3	3	0,6	0,6
ANG	4	4	0,8	0,8
CS	5	7	1,4	1,0
FGF	1	3	0,2	0,6
JAQ	3	3	0,6	0,6
LEI	5	4	1,0	0,8
LK	4	3	0,8	0,6
MBA	3	3	0,6	0,6
PSO	3	2	0,6	0,4
RAF	2	3	0,4	0,6
ROC	3	3	0,6	0,6
RTC	8	8	1,6	1,6
SIL	3	3	0,6	0,6
VC	3	2	0,6	0,4
SEB	4	5	0,8	1,0
EAB	4	4	0,8	0,8
Média	3,70	3,70	0,76	0,72
dp	1,49	1,56	0,33	0,28

Apêndice VIII - Dados individuais de monóxido de carbono (CO) e carboxihemoglobina (HbCO%) nos períodos basal e pós procedimento, em partes por milhão (ppm) e percentagem (%).

GRUPO TABAGISTA (N = 25)

Iniciais	CO (ppm)	CO (ppm)	HbCO (%)	HbCO (%)
	Basal	Pós	Basal	Pós
RUB	13	18	2,6	2,6
SUE	6	13	1,2	2,6
WAG	10	20	2,0	4,0
ROS	16	25	3,2	4,7
OSV	18	23	3,6	4,4
ROM	18	25	3,6	4,7
MON	10	16	2,0	3,2
MOR	10	14	2,0	2,8
NEU	4	16	0,8	3,2
LUC	7	12	1,4	2,4
MAR	17	24	3,4	4,5
MIT	10	12	2,0	2,4
JOE	25	33	4,7	5,8
JOS	26	28	4,9	5,2
JRO	9	20	1,8	4,0
ADE	17	25	3,4	4,7
ALD	19	21	3,8	4,2
CAR	14	21	2,8	4,2
CID	9	17	1,8	3,4
EDU	15	21	3,0	4,2
ISA	24	23	4,5	4,3
IVE	3	12	0,6	2,4
JAC	8	13	1,6	2,6
JMO	12	20	2,4	4,0
MAP	9	13	1,8	2,6
Média	13,16	19,40	2,60	3,72
dp	6,26	5,61	1,18	0,99