UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE EDUCAÇÃO FÍSICA E DESPORTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM EDUCAÇÃO FÍSICA

PAULA GRIPPA SANT'ANA

INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO NA DISFUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA DE RATOS EXPOSTOS CRONICAMENTE À FUMAÇA DE CIGARRO

VITÓRIA
2012

PAULA GRIPPA SANT'ANA

INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO NA DISFUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA DE RATOS EXPOSTOS CRONICAMENTE À FUMAÇA DE CIGARRO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Educação Física do Centro de Educação Física e Desportos, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Edson Castardeli

VITÓRIA
2012

PAULA GRIPPA SANT'ANA

INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO FÍSICO NA DISFUNÇÃO VENTRICULAR DIREITA DE RATOS EXPOSTOS CRONICAMENTE À FUMAÇA DE CIGARRO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Educação Física do Centro de Educação Física e Desportos, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Edson Castardeli
Orientador

Dr. José Geraldo Mill

Dra. Ana Paula Lima Leopoldo

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer a **Deus** por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Quero agradecer a todas as pessoas que se fizeram presentes, que se preocuparam, que foram solidárias, que torceram por mim.

A meus amigos que, de uma forma ou de outra, contribuíram com sua amizade e com sugestões efetivas para a realização deste trabalho, gostaria de expressar minha profunda gratidão. Os amigos, um beijo especial para **Jaqueline Perteli** e **Gilcinane Barbosa**, que acham que eu as abandonei, mas na verdade é esse trabalho que não me deixa ir vê-la com mais frequência. As minhas amigas **Juliana C. Lozzer** e **Gisela Vicentini**.

Para não parecer tão injusta, agradeço a todos que me apoiaram de alguma forma na construção da minha dissertação. Quero agradecer a professora **Dra Márcia Regina de Holanda**, a professora **Dra. Ana Paula Lima Leopoldo**, o **professor Dr. André S. Leopoldo**, o professor **Dr. Fabian Tadeu**. Não posso deixar de falar do aluno de iniciação científica **Elisvaldo Ramos**, rimos muito e brigamos muito no biotério, mas chegamos ao final deste trabalho com a certeza de fizemos o melhor, com muita dedicação.

Agora acho que vem a família?! Pois é a minha (fragmentada) família. Por estarem preocupados comigo, é belo motivo e merecem muito esse agradecimento. Minha mãe **Paulina** (que eu amo muito), meu pai **Sebastião**, minha irmã **Tathy** (adorei a festa de aniversário que você fez este ano para mim, com o tema das princesas), meu irmão **Wanderson**. Meus sobrinhos, amo vocês para sempre...Muito obrigada por todo apoio!

Também incluindo na parte da família, como não poderia deixar de agradecer ao meu namorado **Artur Junio Toguineri Ferron**, sempre esteve presente, tentando entender o que eu estava fazendo para poder de alguma forma me ajudar, sua

paciência comigo foi fundamental, obrigada mais uma vez, te amo muito. Quero agradecer a seus familiares que sempre estiveram ao meu lado quando eu precisei.

Gostaria de agradecer também ao professor **Dr. José Geraldo Mill**, por permitir e colaborar com o desenvolvimento da minha pesquisa. Muito obrigada! Ao **Enildo Broeto** pelo apoio técnico excepcional.

Meu orientador. O ser mais paciente que eu tive a sorte de conhecer. Não sei nem o que dizer. **Edson Castardeli**, obrigada por me ajudar tanto e por ter me aceitado como orientanda, obrigada por me aguentar e também por ser tão cuidadoso comigo como você sempre foi, mesmo quando me puxava à orelha.

Agradeço a todos os colegas e professores da pós-graduação em Educação Física pelo convívio e aprendizado.

Obrigada a todos!

"No fim tudo dá certo! Se ainda não deu certo, é porque não chegou o fim."

Fernando Sabino

RESUMO

O tabagismo é responsável pelo desenvolvimento de co-morbidades com alta contribuição para mortalidade, além de resultar em remodelação cardíaca. No entanto, o exercício físico promove benefícios ao sistema cardiovascular como hipertrofia cardíaca fisiológica, vascularização cardíaca e aumento dos capilares. Dessa forma, os benefícios promovidos pelo exercício físico possuem potencial para atenuar os efeitos deletérios do tabagismo ao coração. Este estudo teve como objetivos analisar as relações estruturais e funcionais do coração de ratos expostos à fumaça de cigarro, como também verificar a influência do treinamento físico na remodelação cardíaca induzida pela exposição à fumaça de cigarro em ratos. Para tanto, foram utilizados ratos *Wistar* machos, alocados em quatro grupos: controle (C, n=10), fumante (F, n=10), controle treinado (CT, n=10) e grupo fumante treinado (FT, n=10), por período de três meses. Todos os animais foram pesados semanalmente e a ração aferida diariamente, as medidas hemodinâmicas foram realizadas através do cateterismo ventricular direito, em seguida foi realizada análise da sobrecarga volumétrica por meio de infusão. Como resultados, foi encontrado aumento para o peso corporal final do grupo C em relação aos grupos F, CT e FT ($p<0,05$). Houve aumento estatístico entre os grupos F e FT comparado com os grupos C e CT, respectivamente, para as variáveis, pressão sistólica máxima do ventrículo direito (PSmáxVD), pressão diastólica inicial do ventrículo direito (PDIVD), pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD). Ao observar o grupo FT em relação ao grupo CT houve redução significativa para a derivada de pressão máxima sobre o tempo (+dP/dt) e derivada de pressão mínima sobre o tempo (-dP/dt) e duração sistólica (DS). A frequência cardíaca (FC) do grupo F aumentou estatisticamente quando comparado com o grupo C e FT e quando ao observar os valores da FC entre o grupo FT com o grupo CT aumento estatisticamente. Os valores apresentados no teste de sobrecarga volumétrica, imediatamente após infusão, apresentou aumento com diferença estatística entre o grupo FT com o grupo CT ($p<0,05$) para a PSmáxVD, PDIVD, PDFVD, duração diastólica (DD) e FC, foi encontrado valores estatísticos elevados entre os grupos F com o grupo C para as variáveis PDF e FC, porém o grupo F comparado com o grupo FT aumentou

estatisticamente a FC. Ao analisar a +dP/dt e -dP/dt houve redução entre o grupo FT com o grupo CT e F ($p<0,05$). Dez minutos após infusão houve nova análise com aumento estatístico da PSmáxVD e PDFVD entre o grupo FT e F com o grupo CT e C (respectivamente com $p<0,05$). O grupo FT apresentou redução da +dP/dt e -dP/dt quando comparado com o grupo F e C. A FC reduziu estatisticamente em relação ao grupo FT com o grupo F.Foram observados valores aumentados do peso úmido do ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE) e pulmão, todos foram corrigidos pelo peso corporal apresentando diferença estatística entre os grupos CT com o grupo C. O grupo FT apresentou valores estatísticos significantes do VD comparado com F, no entanto o VE do grupo F apresentou aumentou estatisticamente no grupo C. O grupo CT apresentou aumento no pulmão quando comparado com FT ($p<0,05$). Foi observado aumento de retenção hídrica com diferença estatística do VD, VE e pulmão quando comparados o grupo F com os grupos FT e C ($p<0,05$). Como conclusão a exposição crônica à fumaça de cigarro provocou disfunção ventricular direita, alteração das variáveis hemodinâmicas e remodelação cardíaca. A intensidade e a carga de treinamento físico estipulada no protocolo de natação não promoveram benefícios para atenuar os efeitos agressivos da exposição crônica à fumaça de cigarro para os parâmetros funcionais. Houve influência benéfica do treinamento para os parâmetros morfométricos do coração e pulmão e FC.

Palavras-chaves: Tabagismo. Exercício físico. Ventrículo direito. Remodelação ventricular direita.

ABSTRACT

Smoking is responsible for developing co-morbidities with high contribution to mortality, and result in cardiac remodeling. However, the benefits exercise lead to the cardiovascular system such as physiological cardiac hypertrophy, vascular and cardiac growth of capillaries; thus, physical training-provided benefits have potential to attenuate smoking harmful effects to the heart. This study is aimed to assess structural and functional relationships of hearts in rats exposed to smoke of cigarette, as well as assess the influence of physical training with smoke. Fourty Wistar rats were used and distributed into four groups (n = 10, each): control (C), smokers (S), trained control (TC), and trained smokers groups. All groups were followed up for 3 months. All animals were weighted at each week and fed daily, the hemodynamics measurements were carried out through right ventricle catheterization, and then followed by volumetric overloading analysis through infusion. It was found statistically significant increased final body weight for C group compared with S, TC and TS groups ($p < 0.05$). For right ventricle maximum systolic pressure (RV-maxSP), right ventricle initial diastolic pressure (RVIDP), and right ventricle final diastolic pressure (RVFDP) variables, there was statistically significant increase between S and TS groups compared with C and TC groups, respectively ($p<0,05$). Comparing ST and TC groups there was significant decrease ($p<0.05$) for the derivate maximum pressure over time (+dP/dt) and derivate minimum pressure over time (-dP/dt) and systolic duration (SD). The heart frequency (HF) for S group increased statistically when compared with C and TS groups ($p<0.05$), as well as between TS and TC groups ($p<0.05$). Immediately after infusion, the volumetric overload test values showed statistically significant difference between TS and TC groups ($p<0.05$) for RVmaxSP, RVIPD, RVFDP, diastolic duration (DD) and HF; It were found statistically increased values between S and C groups ($p<0.05$) for FDP and HF; however, the S group had HF values statistically higher than TS group ($p<0.05$). Analyzing +dP/dt and –dP/dt there was statistically decrease between TC and S groups ($p<0.05$). This analysis was repeated 10 minutes after infusion and found statistic increase for RVmaxSP and RVFDP values between TS and S groups, as well as between TC and C groups, respectively ($p<0.05$). The TS group showed statistically significant decrease of +dP/dt and –dP/dt values when compared with S and C groups. There

was statistically decrease of HF values when TS and S groups were compared with ($p<0,05$). It were found increased values of wet weight for right ventricle (RV), left ventricle (LV), and lungs, all of which were corrected by body weight and showed statistically difference between TC and C groups ($p<0.05$). The TS group showed statistically significant values of RV compared with S group, however S group had LF values higher than C group. The TC group showed statistically increased values of lungs when compared with TS group ($p<0.05$). It was noted increased fluid retention with statistic difference for RV, LV and lungs when S group was compared with ST and C groups ($p<0.05$). In conclusion, the chronic exposure to cigarette smoke provoked right ventricle dysfunction, changes of hemodynamics variables and heart remodeling. The magnitude and physical training load stipulated on protocol of swimming did not provide benefits to attenuate aggressive effects of chronic exposure to cigarette smoke on functional parameters. There was beneficial influence of physical training on morphometric parameters of heart, lung, and heart frequency.

Key-words: Smoking. Physical exercise. Right ventricle. Right ventricle remodeling

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- dP/dtVD	Derivada mínima de pressão do ventrículo direito
+ dP/dtVD	Derivada máxima de pressão do ventrículo direito
C	Grupo controle
CO	Monóxido de carbono
COHb	Carboxiemoglobina
CT	Grupo controle treinado
ECG	Eletrocardiograma
EFC	Exposição crônica à fumaça de cigarro
F	Grupo fumante
FC	Frequência cardíaca
FT	Grupo fumante treinado
PDFVD	Pressão diastólica final do ventrículo direito
PDIVD	Pressão diastólica inicial do ventrículo direito
PSmáxVD	Pressão sistólica máxima do ventrículo direito
Pulmão/PC	Correção do pulmão com o peso corporal
VD	Ventrículo direito
VD/PC	Correção do ventrículo direito com o peso corporal
VE	Ventrículo esquerdo
VE/PC	Correção do ventrículo esquerdo com o peso corporal

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aparato de exposição à fumaça de cigarro 35

Figura 2. Esquema do período de adaptação da Exposição à fumaça de cigarro (EFC). 36

Figura 3. Esquema do período de adaptação (modelo adaptado de IEMITSU et al., 2001).....37

Figura 4. Piscina para a realização do protocolo de natação. 37

Figura 5. Registro típico de uma onda de pressão do ventrículo direito, mostrando os pontos de análise. 39

Figura 6. Valores médios do peso corporal no período experimental dos grupos, controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**). 43

Figura7. Valores individuais da variação do peso corporal no período experimental dos grupos, controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).....44

Figura 8. Valores da pressão sistólica máxima do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento. 45

Figura 9. Valores da pressão sistólica máxima do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).....46

Figura 10. Valores da pressão diastólica inicial do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento. 47

Figura 11. Valores da pressão diastólica inicial do ventrículo dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**). 47

Figura 12. Valores da pressão diastólica final do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento.....48

Figura 13. Valores da pressão diastólica final do ventrículo dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**). 49

Figura 14. Valores da derivada máxima de pressão do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento. 50

Figura 15. Valores da derivada máxima de pressão do ventrículo direito do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).....50
Figura 16. Valores da derivada mínima de pressão do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento. 51
Figura 17. Valores da derivada mínima de pressão do ventrículo direito do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).....52
Figura 18. Valores da duração sistólica em relação aos fatores EFC e treinamento.....53
Figura 19. Valores da duração sistólica direito do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).....53
Figura 20. Valores da freqüência cardíaca em relação aos fatores EFC e treinamento.....54
Figura 21. Valores da frequência cardíaca dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**)..... 55
Figura 22. Valores do peso total do ventrículo direito normalizado pelo peso do corporal. Análise referente aos fatores EFC e treinamento..... 65
Figura 23. Peso total do ventrículo direito corrigido pelo peso corporal do animal, nos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**)..... 65
Figura 24. Peso total do ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal de cada animal, análise referente aos fatores EFC e treinamento.....66
Figura 25. Peso total do ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal do animal, nos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**). 67
Figura 26. Percentual de água do ventrículo direito, análise referente aos fatores, EFC e treinamento. 68
Figura 27. Percentual de água do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).....68
Figura 28. Percentual de água do ventrículo esquerdo, análise referente aos fatores EFC e treinamento. 69

Figura 29. Percentual de água do ventrículo esquerdo dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).....70
Figura 30. Peso total do pulmão corrigido pelo peso corporal do animal, nos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**). 71
Figura 31. Peso total do pulmão corrigido pelo peso corporal do animal, nos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**)..... ... .71
Figura 32. Percentual de água do pulmão, análise referente aos fatores EFC e treinamento. 72
Figura 33. Percentual de água do pulmão dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**)..... 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores hemodinâmicos, PSmáxVD, PIVD e PDFVD, no momento de infusão, (análise entre os fatores).....56
Tabela. 2 Valores hemodinâmicos, PSmáxVD, PIVD e PDFVD, no momento de infusão, (análise entre os grupos). 57
Tabela. 3 Valores da +dP/dt, -dP/dt, DD e FC, no momento de infusão, (análise entre os fatores) 59
Tabela. 4 Valores da +dP/dt, -dP/dt, DD e FC, no momento de infusão, (análise entre os grupos).....59
Tabela. 5 Valores hemodinâmicos da PSmáxVD e PDFVD nos dez minutos após infusão (análise estatística entre os fatores)..... 60
Tabela. 6 Valores hemodinâmicos da PSmáxVD e PDFVD nos dez minutos após infusão (análise estatística entre os grupos).... 61
Tabela. 7 Valores da +dP/dt, -dP/dt, DS e FC nos dez minutos após infusão (análise estatística entre os fatores).....62
Tabela. 8 Valores da +dP/dt, -dP/dt, DS e FC nos dez minutos após infusão (análise estatística entre os grupos).....63
Tabela. 9 Médias dos valores referentes ao comprimento da tíbia, peso úmido total do VD, peso úmido total do VE, peso úmido do pulmão dos grupos controle, fumante, controle treinado e fumante treinado..... 64

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....19
1.1 FUMO – CONTEXTO HISTÓRICO ..... .19
1.2 FUMO – COMPOSIÇÃO QUÍMICA.....21
1.3 CORAÇÃO E FUMO ..... .23
1.3.1 Ventrículo direito e fumo ..... .25
1.4 REMODELAÇÃO CARDÍACA E FUMO ..... .27
1.5 EXERCÍCIO FÍSICO, REMODELAÇÃO CARDÍACA E FUMO..... .29
2 OBJETIVOS.....32
2.1 OBJETIVOS GERAIS..... .32
2.1.1 Objetivos específicos..... .32
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....33
3.1 PESO CORPORAL DOS ANIMAIS..... .34
3.2 PROTOCOLO DE EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DE CIGARRO ..... .34
3.3 PROTOCOLO DE TREINAMENTO(NATAÇÃO)..... .35
3.4 ELETROCARDIOGRAMA..... .36
3.5 REGISTROS HEMODINÂMICOS ..... .37
3.6 TESTE DE SOBRECARGA VOLUMÉTRICA..... .40
3.7 ANÁLISES MORFOMÉTRICAS DO CORAÇÃO E PULMÃO ..... .41
3.8 RETENÇÃO HÍDRICA..... .41
3.9 COMPRIMENTO DA TÍBIA ..... .41
3.10 VARIÁVEIS ESTRUTURAIS ESTUDADAS ..... .42
3.11 ANÁLISES ESTATÍSTICAS ..... .42
4 RESULTADOS..... .43
4.1 PESO CORPORAL ..... .43
4.2 PRESSÃO INTRAVENTRICULAR DIREITA..... .44
4.2.1 Pressão sistólica máxima..... .44
4.2.2 Pressão diastólica inicial, diastólica final e derivada sobre o tempo (dP/dT) ..... .46
4.2.3 Duração sistólicia ..... .52
4.2.4 Frequência cardíaca..... .54

4.3 PRESSÃO INTRAVENTRICULAR DIREITA, IMEDIATAEMTE APÓS INFUSÃO 55
4.3.1 Pressão sistólica máxima, pressão diastólica inicial e pressão diastolica final 55
4.3.2 Derivada de pressão sobre o tempo, duração diastólica e frequência cardaíaca 57
4.4 PRESSÃO INTRAVENTRICULAR DIREITA, DEZ MINUTOS APÓS INFUSÃO..... 59
4.4.1 Pressão sistolica máxima e pressão diastólica final 59
4.4.2 Derivada de pressão sobre o tempo, duração sistólica e frequência cardíaca..... 61
4.5 PESO TOTAL DOCORAÇÃO, PULMÃO E COMPRIMENTO DA TÍBIA..... 63
4.6 PESO TOTAL DO CORAÇÃO CORRIGIDO PELO PESO CORPORAL 65
4.6.1 Peso total do ventrículo direito corrigido pelo peso corporal 65
4.6.2 Peso total do ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal 66
4.7 RETENÇÃO HIDRÍCA CARDÍACA 67
4.7.1 Retenção hídrica do ventrículo direito 67
4.7.2 Retenção hídrica do ventrículo esquerdo.....69
4.8 PESO TOTAL DO PULMÃO CORRIGIDO PELO PESO CORPORAL 70
4.9 RETENÇÃO HIDRÍCA PULMONAR 72
5 DISCUSSÃO.....74
5.1 ANÁLISE DO PESO CORPORAL.....74
5.2 ANÁLISES PRESSÓRICAS DO VENTRÍCULO DIREITO.....75
5.2.1 Pressão sistólica máxima..... 75
5 2.2 Pressão diastólica inicial, diastólica final e derivada de pressão sobre o tempo..... 77
5.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA.....80
5.4 ANÁLISES PRESSÓRICAS NO MOMENTO DE INFUSÃO E DEZ MINUTOS APÓS INFUSÃO..... 80
5.5 ANÁLISE MORFOMÉTRICAS.....82
5.5.1 Alterações morfológicas cardíacas e retenção hídrica.....82
5.5.2 Alterações morfológicas pulmonares e retenção hídrica..... 84
6 CONCLUSÃO..... 85

7 REFERÊNCIAS..... 86
APÊNDICE A – Valores do peso corporal,34 hemodinâmicos e frequência cardíaca..... 94
APÊNDICE B – Valores hemodinâmicos e frequência cardiaca, imediatamente após infusão e dez minutos após infusão..... 97
APÊNDICE C –Valores das variáveis morfométricas do ventrículo direito, ventrículo esquerdo e pulmão.....102
APÊNDICE D –Valores de retenção hídrica do ventrículo direito, ventrículo esquerdo e pulmão.....103
ANEXOI 104

1 INTRODUÇÃO

1.1 FUMO – CONTEXTO HISTÓRICO

Durante as grandes navegações, os europeus encontraram o tabaco nas Américas, logo o fumo foi levado para a Europa e o seu uso foi disseminado em todas as camadas sociais (MUSK; KLERK, 2003; CHARLTON, 2004). As primeiras plantas e sementes foram levadas para o velho mundo pelo embaixador francês Jean Nicot, reconhecido como o primeiro divulgador da planta do tabaco, em sua homenagem deram à planta o nome de *Nicotiana tabacum* (BOEIRA, 2002; MUSK; KLERK , 2003; CHARLTON, 2004).

O uso do tabaco foi difundido facilmente, devido à crença de que ele teria finalidades terapêuticas e medicamentosas na cura de diversas doenças, como bronquite crônica, asma, epilepsia, reumatismo, gota, catarata, úlceras, entre muitas outras. Durante a grande epidemia da peste, na Europa, o fumo de cachimbo era recomendado para as crianças a fim de combater a peste. Além dessa suposta propriedade terapêutica, o fumo foi difundido também como hábito social que influenciou na criação de clubes e centros para o uso do tabaco, surgindo as academias que ensinavam a “arte de tragar” (CHARLTON, 2004).

Mesmo com tantas divulgações sobre os efeitos positivos do fumo, surgem opiniões contrárias ao tabaco, como a de Jaime I, rei da Inglaterra, que em 1604, publicou o livro *Counterblast to Tobacco*, que negava o valor terapêutico do produto, considerando-o, já naquela época, um vício nocivo e desagradável. Felipe II, rei da Espanha, rejeitava o fumo, pois acreditava que produziria efeitos agressivos e prejudiciais à saúde. (ROSEMBERG, 2002). Em 1621, o clérigo e acadêmico britânico Robert Burton escreveu *A Anatomia da Melancolia*, afirmava, em sua obra, que o fumo era desagradável e um flagelo “maldito” (ROSEMBERG, 2002; BOEIRA, 2002).

Houve outras oposições ao tabagismo no campo acadêmico, como o médico e botânico do rei Luis XIV, Guy Crescent Fagon (1678), que colocavam em dúvida os benefícios do tabaco. O médico Bernardino Ramazzini (1700) associou, pela primeira

vez, os efeitos nocivos do fumo que causavam ressecamento e flacidez nos pulmões dos trabalhadores que realizavam o processamento do tabaco (BOEIRA, 2002; ROSEMBERG, 2002; MUSK, KLERK, 2003).

No século XVIII, o estudo do médico londrino, John associou tumores no nariz ao consumo de rapé. No estudo realizado por Buchoz em 1788, identificou que a nicotina, poderia causar dependência química e física (CHARLTON, 2004). Uma importante pesquisa realizada ainda neste mesmo século, em 1775, por Percival Pott, um médico inglês, constatou que os limpadores de chaminé apresentavam altas prevalências de câncer na cavidade nasal e na pele do saco escrotal devido à fuligem. Posteriormente, com o desenvolvimento científico, obteve-se o isolamento químico dos vários componentes da fuligem, que, ao serem aplicados em animais de laboratórios, mostraram ser carcinogênicos, além de que a maior incidência de câncer nos limpadores de chaminé era nos indivíduos fumantes quando comparados com os não fumantes. As principais substâncias químicas carcinogênicas encontradas na fuligem eram semelhantes à fumaça do cigarro, aumentando, portanto, a incidência do câncer nos limpadores de chaminé (YOUNES, 2001).

Em meados do século XIX, o periódico britânico *The Lancet* publicou a opinião de cinquenta médicos sobre os efeitos do fumo. Metade deles afirmava que não havia evidências de nocividade do tabaco. Mas, em 1859, o clínico francês Buisson divulgou um estudo associando o fumo com o câncer de boca e dos lábios, dentre dos 68 casos, 66 pacientes fumavam cachimbo (CARVALHO, 2001; ROSEMBERG, 2002). A pesquisa realizada por Goethe (1884) relatou que a fumaça do tabaco inalada poderia ser prejudicial à saúde (ROSEMBERG, 2002). Contudo, somente em meados do século XX, determinaram o papel do tabaco sobre a incidência do câncer de pulmão (YOUNES, 2001).

No início do século XX, os médicos Lombard e Doe relacionaram o câncer de pulmão com o tabagismo. A relação causa e efeito foi estabelecida em estudos epidemiológicos realizados nas décadas de 50 e 60 (CHARLTON, 2004). A partir desses estudos, descobriu-se que a fumaça do cigarro tem mais de quarenta agentes carcinogênicos, e essa combinação depende das condições do ambiente e do local na qual o indivíduo está fumando, do uso de filtros, aditivos e do tipo de papel do cigarro (DUBE; GREEN, 1982).

Em 1948, iniciaram-se os estudos de coorte do *Framingham Heart Study* (Estudo do Coração de Framingham) com o objetivo de identificar as causas de doenças cardiovasculares. As primeiras análises deste estudo identificaram o tabagismo como fator de risco. Observou-se neste estudo que o controle dos fatores de risco por meio de hábitos de vida saudáveis, contribuim para diminuição do desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DÓREA; LOTUFO, 2001).

A partir do desenvolvimento histórico do tabagismo, o uso do fumo, no decorrer dos séculos, deixou de ser caracterizado como agente terapêutico e passou a ser considerado um fator risco, classificado como pandemia tabágica e um dos maiores problemas de saúde pública (OMS, 2007). Atualmente, os estudos têm comprovado que o tabagismo é um fator deletério e responsável pelo desenvolvimento co-morbidades com alta contribuição para a mortalidade (SURGEON GENERAL REPORT 2004; ZORNOFF et al., 2006)

Estudos comprovam que a exposição crônica à fumaça de cigarro acarreta o desenvolvimento de doenças pulmonares, doenças obstrutivas e inflamatórias, doença vascular encefálica e da remodelação cardíaca com comprometimento da função do coração (CASTARDELI et al. 2005; ZORNOFF et al., 2005; MINICUCCI, et al., 2009; SCHANE, et al., 2008).

Partindo desse cenário, a Organização Mundial da Saúde estima para o ano 2030, mais de 10 milhões de vítimas em consequência do tabagismo (OMS, 2009) a partir do contato direto com o fumo, sendo, portanto, fumante ativo ou o contato a partir de terceiros, fumante passivo (MINICUCCI et al., 2009). A fumaça do cigarro pode ser classificada em duas vias: a primeira é a via principal da fumaça de cigarro (*mainstream*), com todos os constituintes gerados durante a sua queima, passa pelo filtro no momento da aspiração; a segunda via da fumaça de cigarro (*sidestream*) é produzida pela ponta do cigarro em combustão que é liberada para o ambiente (MINICUCCI et al., 2009; GLANTZ; PARMLEY, 1995).

1.2 FUMO–COMPOSIÇÃO QUÍMICA

As doenças associadas ao tabagismo apresentam estreita relação com os constituintes do fumo. Estudos encontraram mais de 6.700 substâncias no cigarro,

das quais 4.720 são bem identificadas quimicamente (DUBE; GREEN, 1982; GREEN; RODGMANA, 1996; SMITH; FISHER, 2001). Nas substâncias identificadas, algumas apresentam pequenas concentrações portanto, conteúdo nocivo. Contudo, a soma destas pequenas concentrações pode acarretar prejuízo à saúde (SMITH; FISHER, 2001).

As substâncias encontradas na fumaça de cigarro podem ser provenientes do tabaco, do papel, ou dos aditivos químicos usados no processo de industrialização. Estudos mostram que a fumaça do cigarro pode ser dividida em duas fases: a fase de vapor e a fase de partículas (DUBE; GREEN, 1982; GREEN; RODGMANA, 1996). Durante a combustão dos gases no fumo ativo, são observadas quatro partes principais dos constituintes do complexo aerossol: na fase de vapor o monóxido de carbono e dióxido de carbono; na fase de partículas a nicotina e o alcatrão.

Na fase vapor do tabaco, estudos relacionam a presença de várias substâncias como acetona, acrileno, ácido acético, ácido fórmico, amônia, cloreto de metila, benzeno, cianeto de hidrogênio, dimetilamina formaldeído, piridina, 3-vinilpiridina, tolueno, 3-metilpiridina, metilamina, monóxido de carbono, dióxido de carbono e óxidos de nitrogênio. Já na fase de partículas, predominam outras substâncias como a nicotina, os fitoesteróis, ácido glicólico, ácido succínico, ácido lático, ácido benzóico, anabatina, fenol, catecol, colesterol, hidroquinona, quinolina e partículas metálicas (DUBE; GREEN, 1982; SMITH; FISHER, 2001).

Estudos com um dos componentes do cigarro, as folhas do tabaco, além da fumaça expelida por ele, permitiram realizar análises da composição química. Observaram a presença de alcanos, ácidos, álcoois, fenóis, compostos isoprenóides oxigenados esteróis, compostos isoprenóides oxigenados, álcoois, ésteres, aldeídos, cetonas, quinonas, nitrilas, compostos de enxofre, polifenóis, ésteres fenóicos, alcalóides e bases. Esses elementos químicos do cigarro, em contato com a combustão, produzem outras substâncias tóxicas (STEDMAN, 1967). Na folha do tabaco e na fumaça do cigarro são encontrados alguns elementos inorgânicos como alumínio, arsênico, ferro, manganês, níquel, titânio e zinco, além da detecção de resíduos químicos da agricultura (agrotóxicos), como derivados de inseticidas e fungicidas (STEDMAN, 1967).

1.3 CORAÇÃO E FUMO

O coração participa do processo de manutenção das atividades dos diferentes tecidos e a sua função mecânica pode ser descrita por alterações das variáveis hemodinâmicas, dentre elas, a pressão, o volume e o fluxo que ocorrem durante cada ciclo cardíaco (TUCCI et al., 2001; MATSUBARA et al., 2006). Desse modo, o ciclo cardíaco é descrito em períodos alternados de sístole (contração e esvaziamento) e diástole (relaxamento e enchimento).

A contração cardíaca deriva da propagação de estimulo excitatório, despolarização. Já o relaxamento é resultado da repolarização. A contração miocárdica gera alterações no volume e pressão, que, por sua vez, adaptam-se de acordo com as necessidades metabólicas do organismo. Desse modo, o coração ejeta o volume de sangue capaz de suprir as necessidades do organismo regulado pela frequência cardíaca, pré-carga, pós-carga (CICOGNA et al., 2000). Esses processos são exemplificados ao final do enchimento ventricular que é determinado pelo volume diastólico final, na qual ocorre o estiramento das paredes ventriculares sob pressão intraventricular muito baixa. O processo de estiramento diastólico é denominado de pré-carga (OSHI et al., 1999). A pré-carga pode ser estimada pela pressão diastólica final, servindo como um indício do grau de estiramento inicial da fibra miocárdica. Esse estiramento depende de fatores que aumentam ou diminuem o volume do retorno venoso e da pressão de enchimento diastólico (OLIVEIRA; SCHETTINO, 2005). Assim, o volume ejetado pelo coração na aorta será igual ao volume que o coração recebe pelo retorno venoso (TUCCI et al., 2001).

O mecanismo de Frank-Starling, proporciona adaptação do débito cardíaco ao retorno venoso, ou seja, o coração quando submetido a maior estiramento, é capaz de promover uma contração mais vigorosa. Por isso, a relação de Frank-Starling é importante para a homeostase cardiocirculatória, pois permite ao coração a ajustar seu débito em cada sístole em função do retorno venoso que ocorre durante a diástole (OKOSHI et al., 2001).

As variações que ocorrem na circulação sistêmica são semelhantes na circulação pulmonar. Entretanto, os valores pressóricos são diferentes entre o ventrículo esquerdo, que atende a demanda metabólica sistêmica. Já o ventrículo direito ejeta

sangue apenas para os pulmões. Os valores pressóricos da circulação sistêmica são maiores do que na circulação pulmonar (BARUZZI, 1986; MARLEE et al, 2006; BRITO et al., 2011).

Diversos estudos têm analisado a influência da EFC sobre o coração. Um dos aspectos relevantes sobre o tabagismo refere-se às substâncias contidas no cigarro, destaca-se a nicotina e o monóxido de carbono que são agentes moduladores dos processos cardiovasculares (HAXBY 1995; MARQUES et al. 2001).

A utilização de protocolos experimentais agudos e crônicos mostraram diferença na contratilidade e no fluxo coronariano com a administração de nicotina (MARANO et al., 1999; VILLARREAL et al., 1999; MARQUES et al. 2001). O estudo de Greenspan e outros (1969) demonstra que a administração aguda e nicotina ao músculo papilar isolado de cachorros aumenta a contratilidade. Entretanto, ratos submetidos ao infarto do miocárdio e tratados com nicotina por sete dias desenvolvem dilatação do ventrículo esquerdo e a parede infartada apresenta menos densidade. Sugere-se, pois, que a nicotina teve efeito adverso na remodelação ventricular após o infarto do miocárdio (VILLARREAL et al., 1999). A nicotina pode exercer um efeito indireto sobre aterosclerose, pois aumenta a força de cisalhamento nas principais artérias condutoras.

Os estudos de Castardeli e outros (2005; 2007), mostraram que a exposição à fumaça de cigarro resultava em remodelação, redução da capacidade funcional ventricular esquerda e aumento da massa ventricular direita e esquerda. Outros estudos mostraram efeitos do fumo associados às alterações morfológicas e funcionais do coração (ZORNOFF et al., 2005; PAIVA et al., 2005, DENIPOTE et al., 2011; RAFACHO et al., 2011).

As consequências do uso do tabaco incluem efeitos deletérios em vários tecidos, causando desde doenças pulmonares simples até alterações celulares que predispõem ao câncer, além das alterações cardíacas e vasculares. Os níveis de carboxiemoglobina (COHb) detectados na exposição ao monóxido de carbono, foram similares aos encontrados nos fumantes com elevação dos níveis da expressão da endotelina-1 e desenvolvimento de hipertrofia do miocárdio em ratos induzidos pela COHb (LOENNECHEN et al., 1999). Um importante fator é o monóxido de carbono

que possui uma afinidade maior com a hemoglobina, cerca de 250 vezes a mais, do que com o oxigênio, formando, dessa forma, a carboxiemoglobina (COHb), esse fenômeno diminui a oxigenação do miocárdio e dos tecidos em geral (ARONOW *et a*l., 1971). A exposição ao monóxido de carbono (CO), eleva o risco do desenvolvimento de infarto do miocárdio, os efeitos observados na função cardíaca induz a hipóxia devido a formação de COHb) e interferência da respiração oxidativa em miocardiócitos (SMITH; FISHER, 2001).

Apesar de todos os argumentos contra o uso de tabaco, não estão totalmente esclarecidos os mecanismos de atuação do fumo em relação à doença aterosclerótica. Algumas experiências sugerem a participação do CO para formar composto estável com a hemoglobina, a COHb, que interfere no transporte e na liberação de oxigênio para a parede arterial, que é extremamente sensível a condições de hipóxia (SMITH; FISHER, 2001; MARQUES et al., 2001). Além dessa problemática, há o agravante de que os derivados da combustão do cigarro são lesivos à parede arterial e podem modificar sua seletividade para as lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Com isso, o LDL tende a se acumular nas paredes das artérias e a favorecer a obstrução do vaso, tornando-se, dessa forma, um fator de risco de doenças cardíacas (GIDDING et al., 1995).

Foi observado em fumantes aumento no número de leucócitos, no teor de fibrinogênio e na viscosidade sanguínea, acompanhados por maior agregação plaquetária o que favorece a trombogênese. O aumento da trombose em função da aterosclerose eleva o risco de infarto do miocárdio e de acidente vascular encefálico (GIDDING et al., 1995).

1.3.1 Ventrículo direito e fumo

O ventrículo direito ejeta o sangue para a artéria pulmonar. Nos capilares ocorre o processo de difusão, com trocas gasosas, que libera dióxido de carbono (CO_2) e capta oxigênio ($O_{2,}$), permitindo que o sangue oxigenado seja direcionado ao ventrículo esquerdo, atendendo, dessa forma, à demanda metabólica na circulação sistêmica (BARUZZI, 1986).

A perfusão do ventrículo direito é feita predominantemente pela artéria coronária direita. Entretanto, a pressão sistólica do ventrículo direito é consideravelmente menor do que a do ventrículo esquerdo, pela baixa resistência da circulação pulmonar. Dessa forma a perfusão ventricular direita torna-se mais independente da duração diastólica. A auto-regulação coronária é determinante para perfusão do ventrículo direito em resposta ao aumento do consumo de oxigênio associado à sobrecarga de pressão pulmonar. (BARUZZI, 1986).

A sobrecarga de pressão no ventrículo direito é determinada, primeiramente, pelo desenvolvimento da hipertrofia da parede livre ventricular, podendo ocorrer também hipertrofia do septo interventricular (SILVA et al., 2002). Um fator que influencia na sobrecarga cardíaca, é a pós-carga determinada pela resistência à ejeção. Por causa desse fator o miocárdio realiza força para vencer a resistência ao fluxo e ejetar o sangue para a circulação pulmonar ou circulação sistêmica (OLIVEIRA; SCHETTINO, 2005). Além da sobrecarga de pressão, outros fatores podem estar envolvidos na disfunção ventricular direita, como a redução da oxigenação do miocárdio (BARUZZI, 1986; BRITO et al., 2011), alteração da pós-carga e hipertensão arterial isquêmica (TODIERE, 2011).

A redução da oxigenação do miocárdio pode acontecer por dois fatores: 1) hipoperfusão coronariana promovida pela redução no débito cardíaco; 2) redução do fluxo sanguíneo subendocárdico causado pela compressão da artéria coronária direita devido à distensão e aumento de pressão ventricular direita. A redução na oferta de oxigênio ao miocárdio pode causar isquemia com agravamento da disfunção cardiovascular (BRITO et al., 2011).

A disfunção ventricular direita pode ocorrer em consequência ao aumento da pressão arterial pulmonar, com desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Uma de suas características principais está associada a vasoconstrição ocasionada por um desequilíbrio entre os fatores de relaxamento e de contração derivados do endotélio (ARCHER; MICHELAKIS, 2009), que progride para um remodelamento vascular (RUNO; LOYD, 2003). Essas alterações promovem um aumento da pós-carga do ventrículo direito (MICHELAKIS et al., 2008) que evolui para hipertrofia direita com diminuição do débito cardíaco e falência ventricular direita (KAWUT et al., 2009).

Na hipertensão pulmonar crônica ou aguda, a pós-carga aumentada leva o ventrículo direito a condições de sobrecarga. A capacidade de manutenção do fluxo para o ventrículo esquerdo é mantida em consequência de uma hipertrofia ventricular direita. No entanto, a manutenção ou progressão dessa agressão no ventrículo direito, pode provocar a passagem de um estado compensatório para uma disfunção ventricular (BARUZZI, 1986; GAYNO et al., 2005; MARLEE et al, 2006).

A hipertensão arterial pulmonar é definida como uma elevação da pressão arterial pulmonar acima de 25 mmHg no repouso e acima 30 mmHg no exercício (FARBER; LOSCALZO, 2004; RUBIN et al., 2004). Partindo desse pressuposto, a formação de placas de aterosclerose, devido ao fumo, contribui para a elevação da pressão sanguínea sistêmica e pulmonar. O aumento da pressão pulmonar pode causar insuficiência congestiva no ventrículo direito e acarretar estenose nas veias cavas, tanto superiores, como inferiores, causando assim, prejuízos para a circulação pulmonar e disfunção ventricular direita (HOWARD et al., 1998).

Segundo Gidding e outros (1995), o fumo pode aumentar a resistência pulmonar e induzir hipoxemia. Além disso, pode provocar vários efeitos nas células epiteliais pulmonares, causando lesões recidivas que desencadeia um processo inflamatório com elevação do número de células nos espaços aéreos, como os neutrófilos, linfócitos e macrófagos (HOWARD et al., 1998).

O tabagismo facilita a aterosclerose e também pode aumentar a concentração de COHb, da vasoconstrição arterial com alterações nas células epiteliais do pulmão, o que contribui para o aumento da resistência pulmonar e o aumento da pós-carga do ventrículo direito, e pode progredir em disfunção ventricular direita (HOWARD et al., 1998). Em relação as agressões do tabagismo e no ventrículo direito houve carência de referências em modelos animais.

1.4 REMODELAÇÃO CARDÍACA E FUMO

O processo de remodelação cardíaca é definido por variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas que vão se manifestar clinicamente devido a alterações no tamanho, na massa, na geometria e na função do coração, em resposta a uma determinada agressão (PFEFFER et al.,1985; PFEFFER; BRAUNWALD, 1990;

COHN et al., 2000). Ao reagir à determinada agressão, o processo de adaptação do coração progride para remodelação cardíaca. As alterações genéticas, bioquímicas e estruturais desse processo, vão resultar em disfunção ventricular, podendo acarretar em falência (GAUDRON et al., 2001; ZORNOFF et al., 2002).

A remodelação cardíaca induzida pela exposição à fumaça de cigarro reduz função sistólica e diminui a pressão sistólica isovolumétrica do ventrículo esquerdo, como também reduz a contratilidade cardíaca em ratos (CASTARDELI et al., 2007). Outros estudos, como o realizado por Paiva e outros (2003), observaram por meio de analises ecocardiográficas a diminuição da fração de ejeção e da fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo nos animais expostos cronicamente ao fumo. Denipote e outros (2011) identificaram que ratos expoxtos cronimcamente à fumaça de cigarro e recebendo suplementação de taurina mostraram alterações da função sistólica. A taurina aumentou a espessura da parede e piorou a função diastólico em ratos expostos à fumaça de cigarro. Este efeito está associado a alterações nas proteínas regulatorias do cálcio e no metabolismo no energético cardíaco. Outro estudo mostrou que a EFC causa aumento da atividade nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidases que pode estar envolvida na remodelação cardíaca induzida pela EFC (RAFACHO, 2011).

Usualmente, o termo remodelação, descreve alterações cardíacas patológicas que ocorrem como consequência de diversos estímulos, tais como, fatores mecânicos aumento da sobrecarga hemodinâmica pressórica, ou volumétrica (MILL; VASSALLO, 2001). Desta maneira, o aumento da pressão e diminuição da força de ejeção sanguínea em resposta a exposição à fumaça de cigarro interfere no inotropismo cardíaco (HOUDI et al., 1995). As mudanças hemodinâmicas em decorrência da exposição à fumaça de cigarro têm relação com a elevação dos níveis de endotelina-1, indicando, assim, que esta agressão induz à vasoconstrição (HAAK et al., 1994; KHOSLA et al., 1994; CASTARDELI et al., 2005).

Portanto, em resposta adaptativa à sobrecarga funcional, o coração sofre modificações estruturais e funcionais, ou seja, em função da demanda metabólica, ocorrem adaptações que influenciam no aumento do débito cardíaco. A fim de suprir as necessidades energéticas em resposta a uma agressão seja causadas pelo exercício físico ou, até mesmo, alguma patologia.

Sabe-se que a resposta adaptativa a sobrecarga funcional no coração causado pelo fumo leva a modificações estruturais e funcionais no ventrículo esquerdo porém no ventrículo direito há carência de estudos relacionados à remodelação cardíaca do ventrículo direito em decorrência do fumo.

1.5 EXERCÍCIO FÍSICO, REMODELAÇÃO CARDÍACA E FUMO

O exercício crônico causa hipertrofia cardíaca fisiológica e induz respostas adaptativas benéficas para o sistema cardiovascular, como: cronotropismo negativo durante o repouso, redução da pressão arterial de repouso e durante exercício, melhora a atividade contrátil do miocárdio, redução do débito cardíaco à custa da diminuição da frequência cardíaca de repouso, aumento do volume sistólico, elevação da capacidade de extração de oxigênio pelos tecidos periféricos e aumenta a vascularização do miocárdio em ratos (SCHEUR, 1973; IEMITSU et al., 2001; NEGRÃO et al., 2002; PORTES; TUCCI, 2006).

O protocolo de treinamento físico (natação, durante uma hora diária, por 6 semanas) utilizado por Laterza e outros (2008), observaram que houve desenvolvimento da tensão isométrica com aumento da parede do miocárdio e redução da frequência cardíaca, quando compararam ratos sedentários com ratos treinados (NEGRÃO; RONDON, 2001). Segundo Medeiros e outros (2000), observaram que houve redução da pressão sistólica no grupo treinado em relação ao grupo sedentário. Um importante achado de Porte e Tucci (2006) foi a redução do teor de água no coração e pulmão, com animais infartados e treinados com natação, sugerindo que o exercício físico atenuou os efeitos do infarto, principalmente nos animais em que o efeito do infarto se deu de forma demasiada.

O treinamento aeróbio promove de maneira crônica adaptações morfológicas e funcionais no aparelho cardiovascular. Em resposta ao exercício aeróbio, desenvolve hipertrofia ventricular fisiológica, que é um processo compensatório ao estimulo hemodinâmico causado pelo exercício, também promove aumento do número de mitocôndrias, acréscimo do número de capilares, redução da atividade simpática, aumento do tônus vagal, que contribui para diminuição simpática, tornando o coração

mais eficiente com o desenvolvendo de hipertrofia fisiológica (BARBOSA et al., 2004).

A hipertrofia cardíaca fisiológica desenvolvida pelo treinamento aeróbico proporciona benefícios ao sistema cardiovascular com alterações intrínsecas cardíacas, como o aumento da vascularização cardíaca e aumento do número de capilares por fibra miocárdica com melhora da perfusão e da oxigenação dos miócitos (SCHEUR, 1973).

Com a insuficiência de estudo sobre o fumo ativo e exercício físico, foi encontrado estudo de Silva (2009), com animais expostos à fumaça passiva do cigarro e treinados com protocolo de esteira, mostrou efeito negativo do fumo em relação ao metabolismo glicídico em tecidos musculares esqueléticos (tipo I e tipo IIb) e músculo cardíaco. Outro estudo realizado com animais expostos à fumaça de cigarro e treinados com natação, com protocolo de oito semanas, exerceu efeito importante sobre a resposta histológica e inflamatória, mas não impediu de atenuar os danos oxidativos gerados pela exposição crônica à fumaça de cigarro (MENEGALI, 2009). A exposição à fumaça de cigarro reduz a tolerância ao exercício (GIDDING et al., 1995) e capacidade aeróbia é reduzida pela elevação da carboxiemoglobina (COHb) (SMITH; FISHER, 2001).

Houve carência de estudo relacionados aos efeitos agressivos do tabagismo no ventrículo direito e associação do exercício como forma preventiva das consequências dos efeitos deletérios do fumo que por sua vez, sabe-se que o fumo provocar aumento da aterosclerose, aumentando a vasoconstrição, o que contribui para disfunção ventricular direita e esquerda (HOWARD et al., 1998). Contudo, o exercício físico promove benefícios ao sistema cardiovascular como: alterações intrínsecas cardíacas, vascularização cardíaca e aumento dos capilares (SCHEUR, 1973); dessa forma, essa atitude, pode atenuar os efeitos deletérios do tabagismo.

Diante de toda problemática exposta até o momento. Além da carência de informações encontradas na literatura a respeito do comportamento do ventrículo direito às agressões realizadas pelo fumo e o exercício físico. Este trabalho busca identificar os efeitos da exposição crônica à fumaça de cigarro e do exercício físico sobre o ventrículo direito. Elaboramos, para tanto, a hipótese de que o exercício

físico atenua os efeitos da disfunção ventricular direita induzida pela exposição crônica à fumaça de cigarro em ratos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- Analisar as relações estruturais e funcionais do coração de ratos expostos à fumaça de cigarro.

- Analisar a influência do treinamento físico no remodelação cardíaca induzida pela exposição crônica à fumaça de cigarro em ratos.

2.1.2 Objetivos Específicos

- Analisar a pressão intraventricular direita nos ratos;

- Analisar a curva pressórica do ventrículo direito com sobrecarga volumétrica;

- Analisar as relações morfológicas do coração e do pulmão.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo experimental foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética Animal da Universidade Federal do Espírito Santo, UFES (Protocolo Nº032/2010).

Foram utilizados 40 ratos machos, da linhagem *Wistar*, pesando entre 200g e 250g, provenientes do Biotério do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo. Todos os protocolos realizados seguiram o "*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*" publicado pelo "U.S. National Institutes of Health".

A divisão dos animais para compor cada grupo foi feita por meio de randomização, onde os animais foram numerados e sorteados ao acaso. Com este critério foi possível que todos os animais tivessem a mesma chance de integrar cada grupo. Os animais foram distribuídos em quatro grupos e alocados cinco ratos por caixa.

Foram constituídos os seguintes grupos de ratos:

1) **Grupo controle (C):** Composto por dez animais, que não passaram por tratamento;

2) **Grupo controle treinado (CT):** Composto por dez animais, submetidos ao protocolo de treinamento físico por uma hora diária, durante cinco dias por semana. O exercício realizado foi à natação sem adição de sobrecarga de peso;

3) **Grupo fumante (F):** Composto por 10 animais, os quais foram submetidos ao protocolo de exposição à fumaça de cigarro (EFC), sendo a taxa de 40 cigarros/ dia.

4) **Grupo fumante treinado (FT):** Composto por 10 animais que passaram pelo protocolo de EFC sendo a taxa de 40 cigarros/dia. Passaram, também, pelo protocolo de treinamento físico com duração de 1hora/dia, durante cinco dias por semana. O exercício realizado foi à natação sem adição de sobrecarga de peso.

A oferta de água foi *ad libitum* e com ração *purina®* controlada. Foi realizado o controle da ração para observar o comportamento da ingestão dos grupos. Durante os 15 primeiros dias os animais dos grupos, **C**, **F**, **CT** e **FT** receberam 500g de ração por caixa. Ao final dos 15 dias foi observado que o grupo **FT** ingeriu menor quantidade de ração e passou a ser a caixa referência recebendo diariamente 500g

de ração até o final do protocolo experimental. Para os animais do grupo **C**, **F** e **CT** foi ofertada a mesma quantidade de ração ingerida pelo grupo **FT**. Em todo o período experimental a ração foi pesada diariamente, mantendo assim o controle da quantidade de ração não consumida. Desta forma, foi possível calcular a quantidade média de ração ingerida pelos animais.

A temperatura ambiente foi controlada em torno de 22±2ºC e ciclos de luminosidade de 12 horas claro/escuro, no período de três meses.

3.1 PESO CORPORAL DOS ANIMAIS

Os animais foram pesados semanalmente, com balança (TOLEDO) sempre no mesmo horário, para acompanhamento da curva de crescimento.

3.2 PROTOCOLO DE EXPOSIÇÃO À FUMAÇA DE CIGARRO

O método utilizado de exposição crônica à fumaça de cigarro (EFC) foi descrito por Simani e outros (1974) adaptado por Nang e outros (1999), utilizado por Paiva e outros (2005), Castardeli e outros, (2005) e Zornoff e outros (2006).

Os ratos foram colocados em câmaras transparentes, conectados ao aparato de fumar com dimensão de aproximadamente 90x80x65 cm. Os cigarros foram acessos e a fumaça aspirada por vácuo para a câmara onde estavam as caixas dos animais (Figura 1).

Figura 1 - Aparato de exposição à fumaça de cigarro

No período de adaptação, a fumaça de cigarro foi liberada a uma taxa de cinco cigarros por 30 minutos, durante os três primeiros dias, somente no período da manhã. No quarto, quinto e sexto dia de adaptação os animais foram expostos a uma taxa de cinco cigarros por 30 minutos. Esta exposição ocorreu no período da manhã e no período da tarde (Figura 2).

A partir do sétimo dia, iniciamos o protocolo de EFC. O número de cigarros foi aumentado como a duração da EFC. Os animais passaram a ser expostos à fumaça a uma taxa de 10 cigarros por 30min. Ao completar os 30 primeiros minutos de EFC foi dado intervalo de 10 minutos e retornando para a câmara de exposição para mais 30 minutos, repetindo a carga tabágica de 10 cigarros. O mesmo procedimento foi repetido no período da tarde, até o final do período de estudo.

O cigarro utilizado para exposição foi de marca. Segundo o fabricante, os componentes básicos por cigarro são: mistura de fumos, açúcares, papel de cigarros, extratos vegetais, agentes de sabor, alcatrão - 10mg, nicotina - 0,8mg, monóxido de carbono -10 mg.

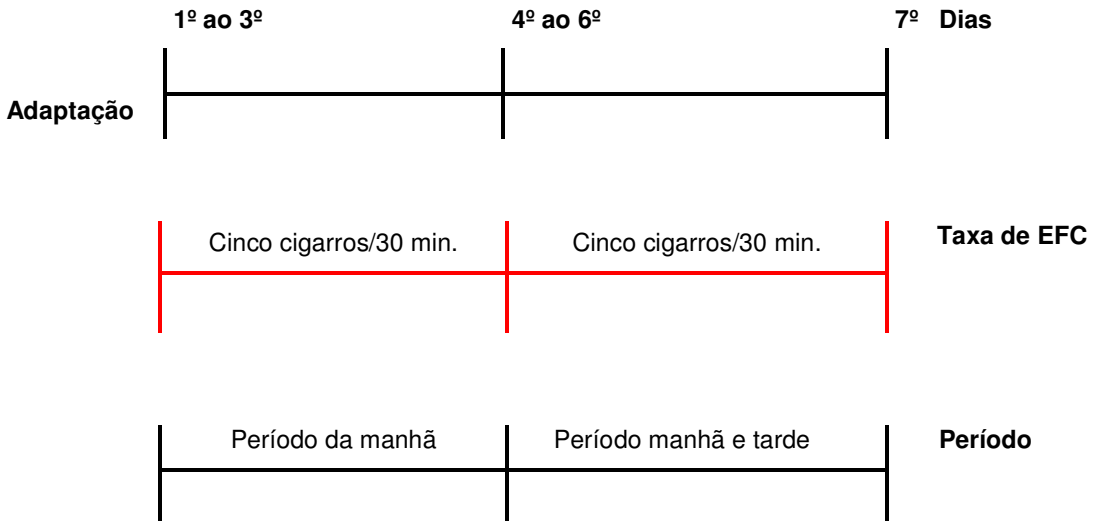

Figura 2. Esquema do período de adaptação da exposição à fumaça de cigarro (EFC)

3.3 PROTOCOLO DE TREINAMENTO (NATAÇÃO)

O protocolo de treinamento físico (natação) incluiu dois períodos, o de adaptação e o do treinamento propriamente dito. O período de adaptação durou dez dias (Figura 3) e o de treinamento de três meses.

Na primeira semana de adaptação, os ratos foram submetidos à natação em água rasa (os animais apoiavam patas e cauda no fundo da piscina). Do primeiro ao sexto dia de adaptação os animais nadaram em água rasa com aumento progressivo do tempo (primeiro e segundo dia os animais se exercitaram por dez minutos; terceiro e quarto dia, os ratos nadaram por 20 minutos; quinto e sexto dia os ratos nadaram 30 minutos. Na segunda semana de adaptação a altura da água foi o suficiente para evitar que os animais não encostassem as patas e/ou a cauda no fundo da piscina. Sétimo dia de adaptação os animais nadaram 30 minutos, em água profunda. Oitavo dia os animais nadaram 40 minutos, nono dia 50 minutos e no décimo dia atingiram os 60 minutos de treinamento (IEMITSU et al., 2001).

Com o fim do período de adaptação, iniciou-se o período de treinamento, que perdurou até o final do período experimental de três meses. As sessões eram repetidas cinco vezes por semana durante 60 minutos por dia.

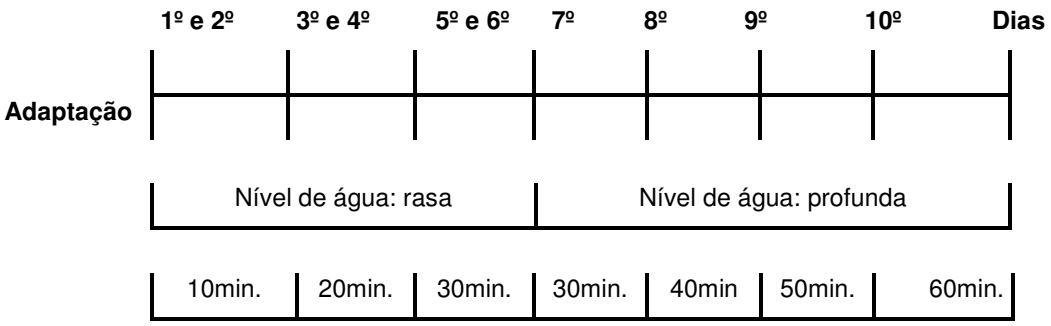

Figura 3. Esquema do período de adaptação (modelo adaptado de IEMITSU et al., 2001).

A piscina de treinamento foi construída em vidro com 1,80m de comprimento, 0,70m de altura e 0,60m de largura dividida em seis raias, cada raia com 0,70m de altura, 0,60 largura e 0,30 de comprimento (Figura 4). Em cada raia foram colocados dois ratos, com temperatura da água variando de 30 a 34ºC (PORTES; TUCCI, 2006).

Os animais do grupo **FT** tiveram intervalo mínimo de uma hora entre o protocolo de natação e a aplicação do protocolo de EFC, ou seja, ente aplicação do protocolo de natação para o de EFC respeitou-se um intervalo mínimo de uma hora, para que os ratos voltassem às condições de repouso.

Figura 4 - Piscina para a realização do protocolo de natação

3.4 REGISTROS HEMODINÂMICOS

Os animais primeiramente foram anestesiados com uma mistura de 90% de Quetamina com 10% de Xilaxina e aplicado uma dose de 0,23 ml por cada 100g de peso corporal do rato. Foi realizado o registro do eletrocardiograma, no entanto não

foi analisado. Imediatamente após o ECG, com o animal ainda sob o efeito do anestésico foi feito tricotomia na região e interior do pescoço.

O procedimento teve inicio pelo lado direito, com a realização de uma incisão de aproximadamente dois centímetros para localização e acesso à veia jugular externa direita. Após a localização do vaso realizou-se dissecção para retirada do tecido conjuntivo em torno do vaso e assim facilitar o cateterismo. Com uma tesoura oftálmica foi realizado um pequeno orifício para introduzir um cateter de polietileno (PE 50), que estava previamente preenchido com heparina em solução salina (HEPARINA SÓDICA, ARISTON, BRASIL). Em seguida, o cateter foi inserido dentro da veia e amarrado ao vaso por uma linha de algodão para que contração ventricular não movimentasse o cateter e assim realizar os registros.

Com a cânula dentro do ventrículo direito (VD), dava-se início a segunda etapa do procedimento, que constituiu em repeti-lo do lado oposto (lado esquerdo - jugular externa esquerda) faz-se uso da mesma técnica de dissecção do vaso, por onde outro cateter PE 50 previamente heparinizado foi colocado dentro da veia. A forma em que o cateter foi amarrado ao vaso também foi a mesma, no entanto, utilizou-se de duas linhas de algodão para uma maior estabilização durante o processo de infusão.

Para o registro da pressão intraventricular, o cateter dentro do VD foi ligado a um transdutor de pressão (TRI 21, LETICA SCIENTIFIC INSTRUMENSTS, ESPANHA), conectado a um sistema de aquisição de dados BIOPAC (BIOPAC SYSTEM, INC MODEL MP100).

Quando o cateter dentro do VD estava estabilizado dava-se inicio ao registro da pressão (Figura 5).

Para os registros pressóricos, optamos por selecionar dez ondas pressóricas, devido à estabilização do registro no período de cinco a dez minutos e proporcionar números que permitiram as devidas análises estatísticas.

Os parâmetros avaliados pelo cateterismo cardíaco foram:

- Pressão sistólica do ventrículo direito mmHg (PSmáxVD)
- Pressão diastólica inicial do ventrículo direito mmHg (PDIVD)
- Pressão diastólica final do ventrículo direito mmHg (PDF)
- Derivada máxima de pressão do ventrículo direito mmHg/s (+dP/dt)
- Derivada mínima de pressão do ventrículo direito mmHg/s (-dP/dt)
- Duração sistólica do ventrículo direito (s)
- Duração diastólica do ventrículo direito (s)
- Frequência cardíaca bpm (FC)

Os registros foram analisados pelo software Chart v. 7.0 (ADINSTRUMENTS INC, AUSTRÁLIA).

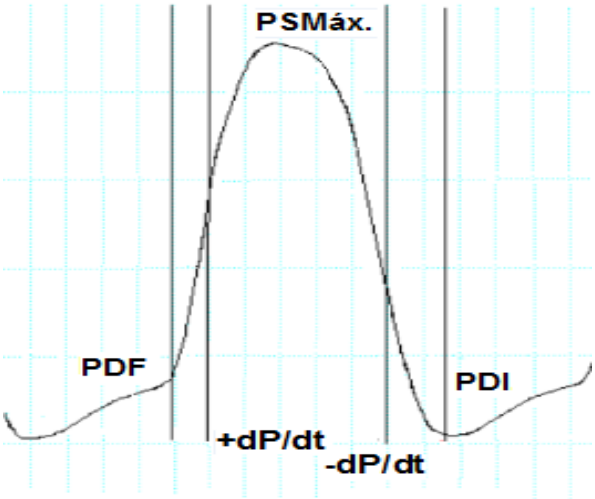

Figura 5 - Registro típico de uma onda de pressão do ventrículo direito, mostrando os pontos de análise.

3.4 TESTE DE SOBRECARGA VOLUMÉTRICA

Ao término do registro pressórico dava-se início ao processo de infusão, com o cateter estabilizado dentro do VD para continuar com os registros pressóricos.

A infusão foi realizada via jugular esquerda onde o cateter já estava previamente posicionado. O processo de infusão era obtido por meio de bomba de infusão (BI 2000, INSIGHT EQUIPAMENTOS, BRASIL), onde uma cânula PE200 foi inserida na cânula PE 50 e colocada na veia jugular esquerda para infusão de volume para o

ventrículo direito (VD), realizando simultaneamente com o registro da pressão. O líquido infundido foi uma solução salina, volume total de 2,1 mL em uma taxa de 0,68 mL por minuto, no período de 3 minutos. O registro foi mantido por mais dez minutos após o momento da infusão para analisar o comportamento da curva pressórica.

Os registros foram analisados pelo software Chart v. 7.0 (ADINSTRUMENTS INC, AUSTRÁLIA).

Os parâmetros avaliados pelo cateterismo cardíaco na infusão e após infusão foram:

- Pressão sistólica do ventrículo direito mmHg (PSmáxVD)
- Pressão diastólica inicial do ventrículo direito mmHg (PDmínVD)
- Pressão diastólica final do ventrículo direito mmHg (PDF)
- Derivada máxima de pressão do ventrículo direito mmHg/s (+dP/dtVD)
- Derivada mínima de pressão do ventrículo direito mmHg/s (-dP/dtVD)
- Duração sistólica do ventrículo direito (s)
- Duração diastólica do ventrículo direito (s)
- Frequência cardíaca bpm (FC)

3.5 ESTUDOS MORFOMÉTRICOS DO CORAÇÃO E PULMÃO

Após estudo hemodinâmico, os corações e pulmões foram retirados e secos com papel filtro. O VE e VD foram separados e pesados, o mesmo procedimento de pesagem foi realizado nos pulmões.

3.6 CONTEÚDO DE ÁGUA NOS TECIDOS

Após o VE e VD serem pesados em balança analítica de precisão (ELETRONIC BALANCE - FA 2140N - BIOPRECISA), foi realizado cortes e feitos fragmentos do VE e VD, para serem pesados e colocadas na estufa previamente aquecida em 80ºC, sendo pesados a cada 24 horas para selecionar o período de desidratação dos fragmentos por 48 horas para completa secagem. Obtendo assim o peso seco

de cada fragmento, para assim ter o valor do percentual de água. Procedimento semelhante foi realizado nos pulmões.

O cálculo do percentual de água foi calculado pela fórmula.

$$\text{Percentual de Água} = \frac{\text{Peso Úmido} - \text{Peso Seco}}{\text{Peso Úmido}} \times 100$$

3.7 COMPRIMENTO DA TÍBIA

Após a retirada dos corações e pulmões dos animais, as tíbias direitas foram retiradas e medidas com paquímetro (MITUTOYO) medido em milímetros (mm).

3.8 VARIÁVEIS ESTRUTURAIS ESTUDADAS

Pulmão e coração

- VE: massa do VE;
- VE/T: normalização com a tíbia
- VE/PC: normalização com o peso corporal
- VD: massa do VD
- VD/T: normalização com a tíbia
- VD/PC: normalização com o peso corporal
- Pulmão: massa do pulmão
- Pulmão/T: normalização com a tíbia
- Pulmão/PC: normalização com o peso corporal

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis com distribuição normal foram apresentadas como médias e desvio padrão e as comparações entre os grupos (**C**, **F**, **FT** e **CT**) foram efetuadas pela análise de variância (ANOVA) para o esquema de dois fatores, e complementado com o teste de comparação múltipla de Tukey. As análises foram efetuadas por

meio de pacote estatístico SigmaStat, versão 3.5 (SPSS, San Raphel, CA, USA), admitindo-se nível de significância de 5% (anexo 1).

4 RESULTADOS

4.1 PESO CORPORAL

O peso corporal dos animais foi similar no início do protocolo de exposição crônica à fumaça de cigarro (EFC) e do treinamento físico. Ao final dos três meses de EFC e de treinamento físico, encontramos diferenças estatísticas significantes do peso corporal (p=0,021 e p=0,046, respectivamente).

Na Figura 6, podemos observar a evolução do peso corporal final dos animais no período de 15 semanas o grupo controle (**C**) apresentou peso corporal final maior (451±12,5) em relação aos grupos, fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**) (393±12,5, 397±13,1 e 393±13,1, respectivamente com p<0,05). Na Figura 7 apresentamos os valores individuais do peso corporal final dos animais.

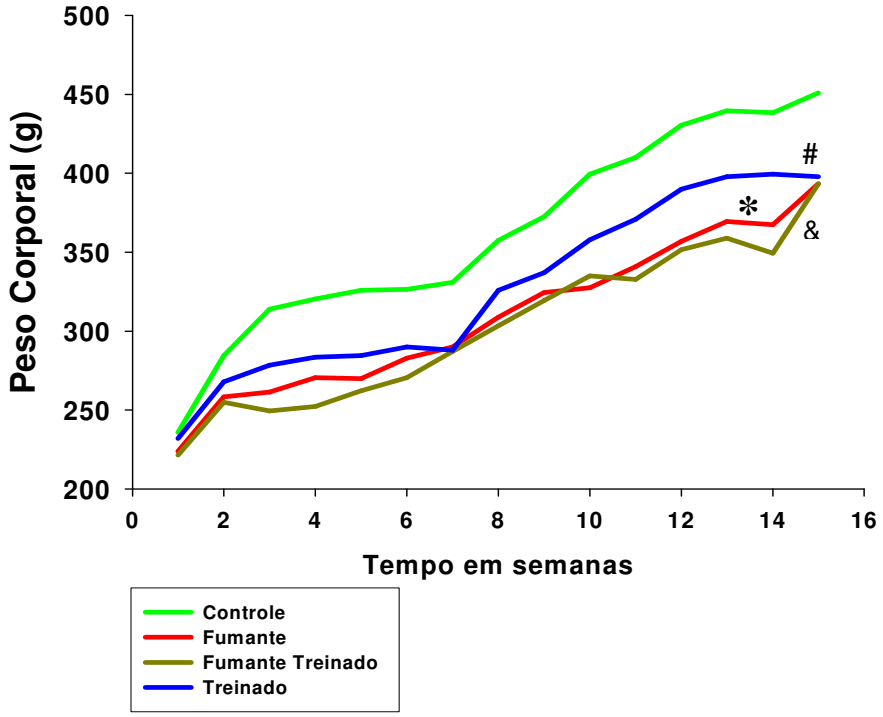

Figura 6. Valores médios do peso corporal no período experimental dos grupos, controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* p<0,05, efeito da EFC
# p<0,05, efeito do treinamento
&P<0,05, influência do treinamento e da EFC

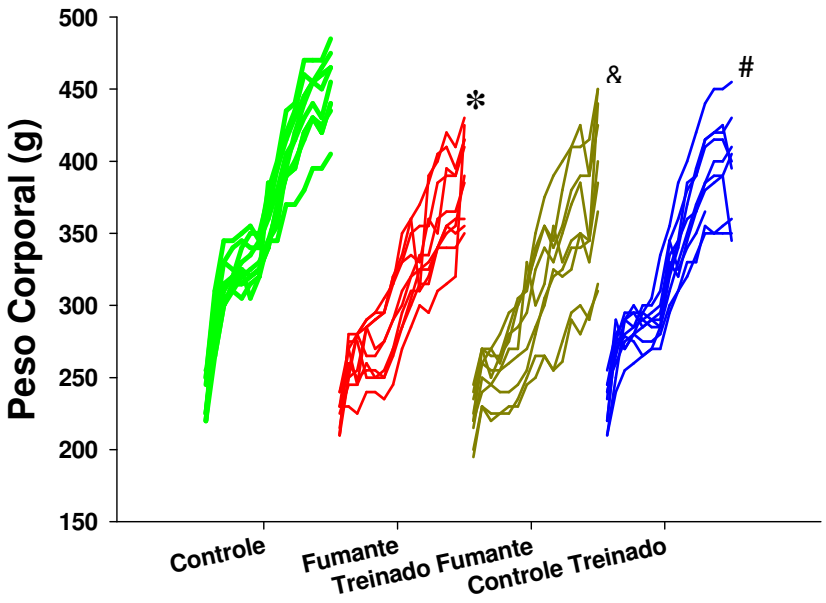

Figura 7. Valores individuais da variação do peso corporal no período experimental dos grupos, controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* p<0,05, efeito da EFC
# p<0,05, efeito do treinamento
&*P*<0,05, influência do treinamento e da EFC

4.2 PRESSÃO INTRAVENTRICULAR DIREITA

4.2.1 Pressão sistólica máxima

Ao final dos três meses de período experimental os animais foram submetidos avaliação da função cardíaca através de medidas hemodinâmicas. Dentre as variáveis, a pressão sistólica máxima do ventrículo direito (PSmáxVD) mostrou aumento significativo para o fator EFC (p<0,001). A análise deste fator foi obtida pela analise dos grupos (**F** e **FT**) em relação aos grupos não fumantes (**C** e **CT**). Para o fator treinamento físico, foram analisados os grupos treinados (**FT** e **CT**) em relação aos grupos não treinados (**C** e **F**), não sendo identificadas diferenças estatísticas significantes para a PSmáxVD (Figura 8).

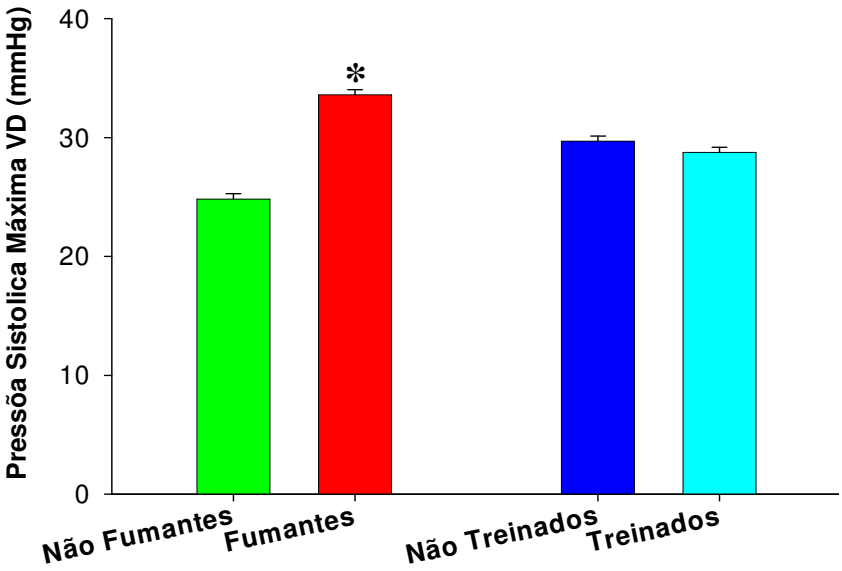

Figura 8. Valores da pressão sistólica máxima do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento.
* *P*<0,001, efeito da EFC

Foram também foram analisados os valores da PSmáxVD por grupo, desta maneira podemos observar que houve elevação da PSmáxVD no grupo **F** e **FT** (33,5±0,6 e 33,7±0,5, respectivamente) em comparação com os grupos **C** e **CT** (25,9±0,6 e 23,8±0,6, respectivamente), como demonstrado na (figura 9). O grupo **F** apresentou valores elevados da PSmáxVD quando comparado com o grupo **C** (*p*<0,001). Também foi identificado aumento da PSmáxVD no grupo **FT** em relação ao grupo **CT** (*p*<0,001). Já o grupo **CT**, quando comparado com o grupo **C**, apresentou valor menor (*p*=0,024) da PSmáxVD.

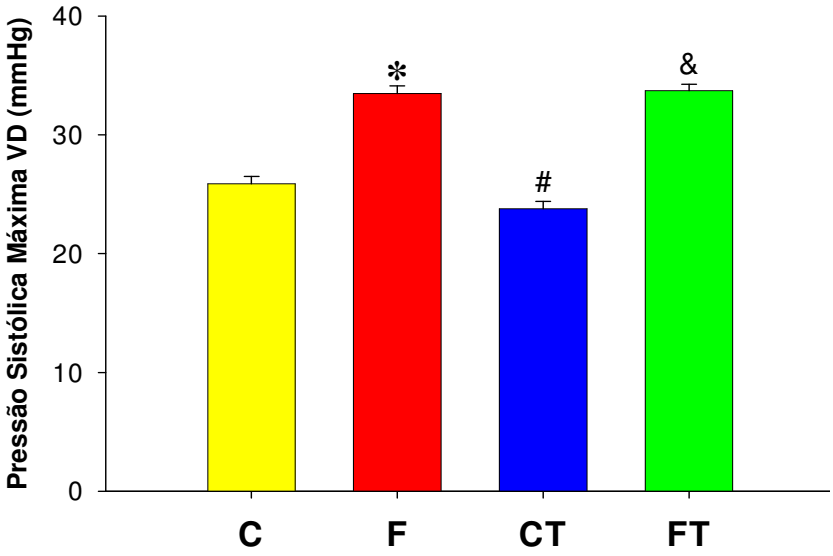

Figura 9. Valores da pressão sistólica máxima do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*<0,001, efeito da EFC
#P<0,024, efeito do treinamento
&*P*<0,001, influência do treinamento e da EFC

4.2.2 Pressão diastólica inicial, diastólica final e derivada sobre o tempo (dP/dT)

A pressão diastólica inicial do ventrículo direito (PDIVD) demonstrou aumento significante para o fator EFC, representado pelos grupos fumantes (3,1±0,3) quando comparados com os não fumantes (0,4±0,3). Entretanto, não houve valores significativos para o fator treinamento (Figura 10).

Porém, a Figura, 11, confirma que houve um aumento com diferença estatística significante na pressão diastólica inicial do ventrículo direito (PDIVD) apresentando o grupo **F** e o grupo **C** (3,4±0,4 e 0,3±0,4 respectivamente, com *p*<0,001). O grupo **FT** apresentou elevação da PDIVD em relação ao grupo **CT** (2,8±0,4 e 0,4±0,4, respectivamente, com *p*=0,002), não havendo diferença estatística entre **FT** comparado com o grupo **F**.

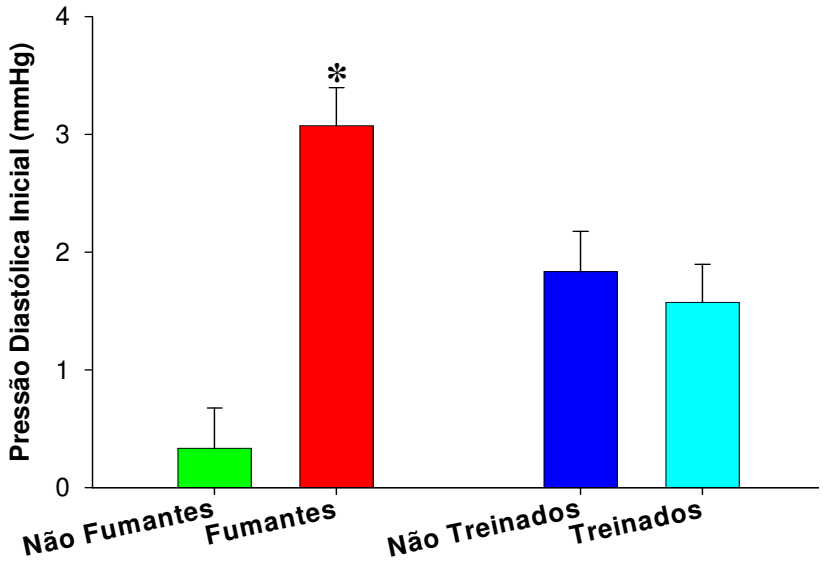

Figura 10. Valores da pressão diastólica inicial do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento.
* *P*<0,001, efeito da EFC

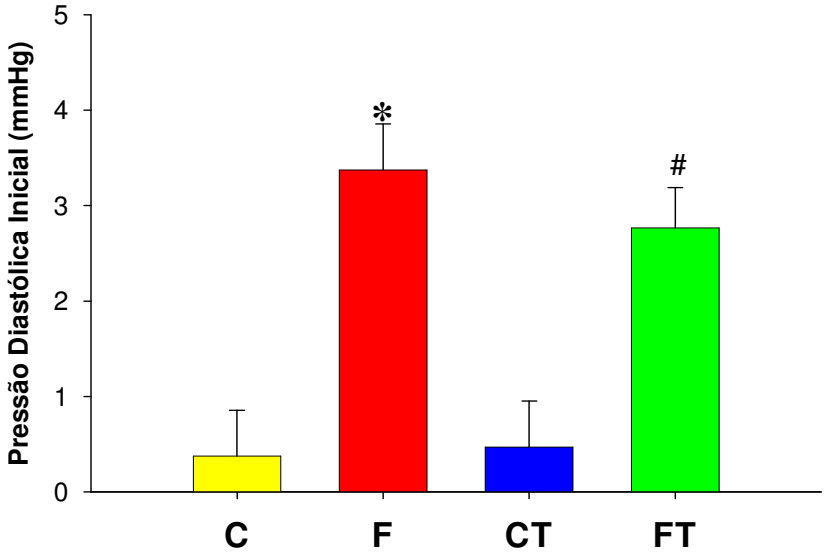

Figura 11. Valores da pressão diastólica inicial do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*<0,001, efeito da EFC
# *P*<0,001, influência do treinamento e da EFC

Na Figura 12, os valores encontrados para pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD) mostraram diferença estatística significante para o fator EFC (p<0,001), com elevação da PDFVD (8,01±0,23) nos grupos fumantes quando comparados com os não fumantes (3,8±0,3). O fator treinamento não indicou valores diferentemente significativos.

Entretanto, na Figura 13, podemos observar um aumento significativo da PDFVD no grupo **FT** comparado com **CT** (7,8±0,3 e 3,3±0,4 respectivamente, com p<0,001). Essa condição repete-se na comparação entre o grupo **F** e o grupo **C** (8,3±0,4 e 3,9±0,4, respectivamente, com p<0,001).

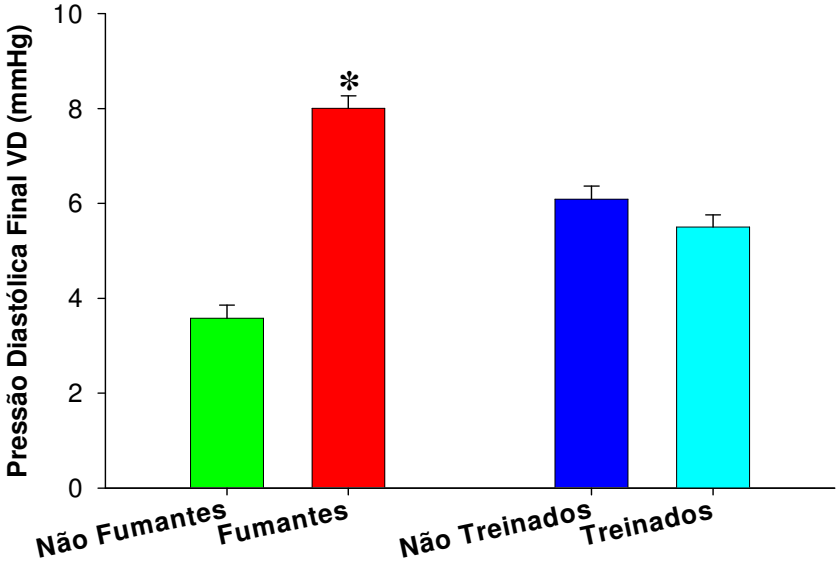

Figura 12. Valores da pressão diastólica final do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento.
* P<0,001, Efeito da EFC

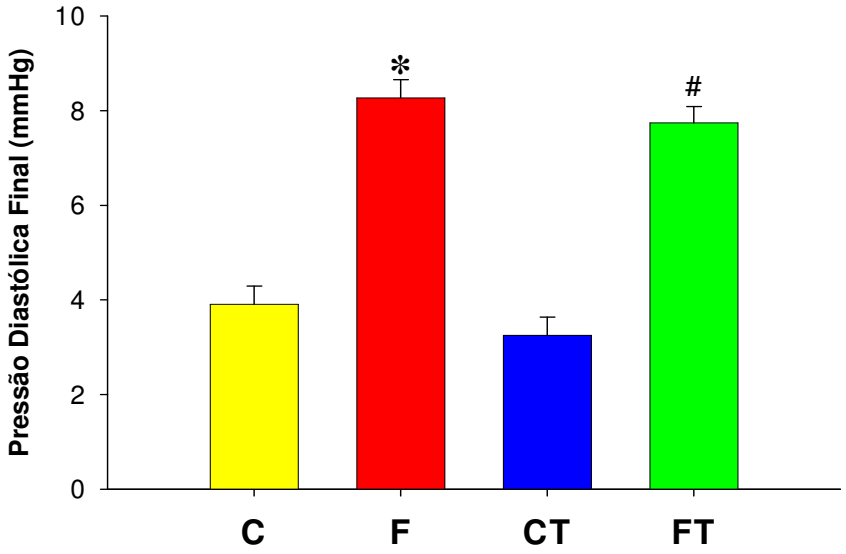

Figura 13. Pressão diastólica final do ventrículo direito (PSmáxVD) dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*<0,001, efeito da EFC
# *P*<0,001, influência do treinamento e da EFC

A avaliação da derivada máxima de pressão sobre o tempo do ventrículo direito (+dP/dtVD), apresentou valores significativamente elevados para o fator treinamento em relação aos grupos não treinados. O fator EFC, não apresentou valores significativos, porém havendo interação estatística (+dP/dtVD) para os dois fatores EFC e treinamento físico com *p*=0,003 (Figura 14).

Na Figura 15, observamos que o grupo **FT** (722±56) apresentou redução significativa em relação aos grupos **F** (1103±64, com *p*<0,001) e **CT** (1027±64, com *p*=0,004).

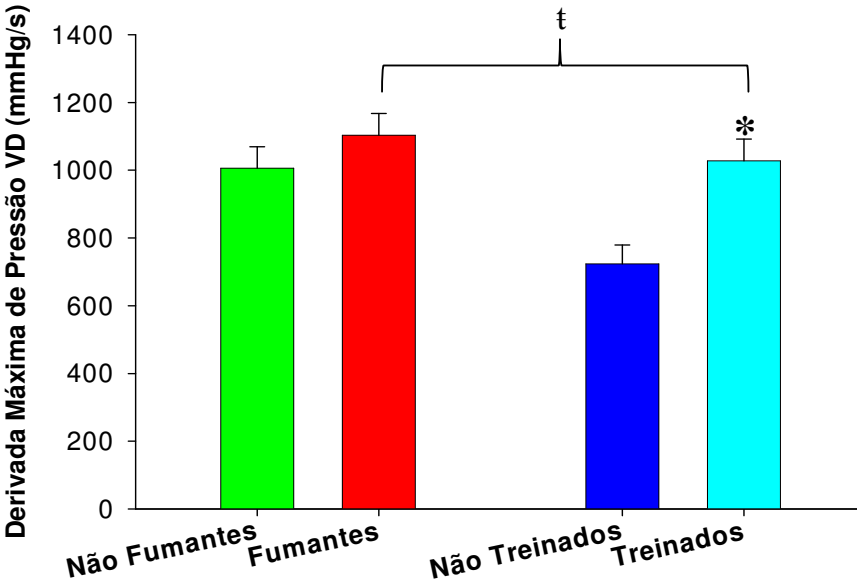

Figura 14. Valores da derivada máxima de pressão do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento.
* *P*=0,008, efeito do treinamento
ŧ *P*=0,003, interação estatística entre EFC e treinamento

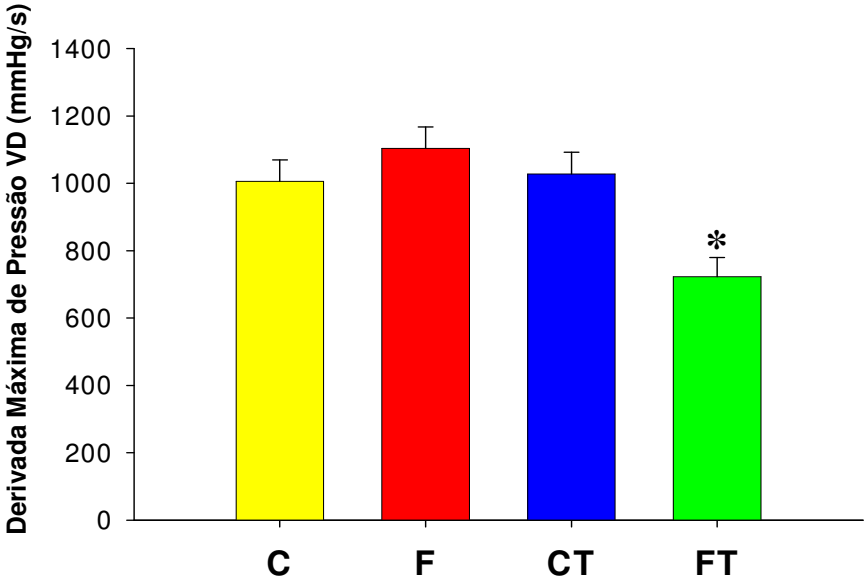

Figura 15. Valores da derivada máxima de pressão do ventrículo direito do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*=0,004, interação estatística entre EFC e treinamento

Na Figura 16 foram observados valores estatísticos significantes para a derivada mínima de pressão sobre o tempo (-dP/dtVD) para os fatores EFC e treinamento. Houve também, interação entre os dois fatores (*p*=0,036). Encontramos para os grupos fumantes (-859±27) valores reduzidos em relação aos grupos não fumantes (-960±29). O fator treinamento apresentou valores reduzidos para os grupos treinados (-790±27) quando comparados com valores dos grupos não treinados (-10293±29).

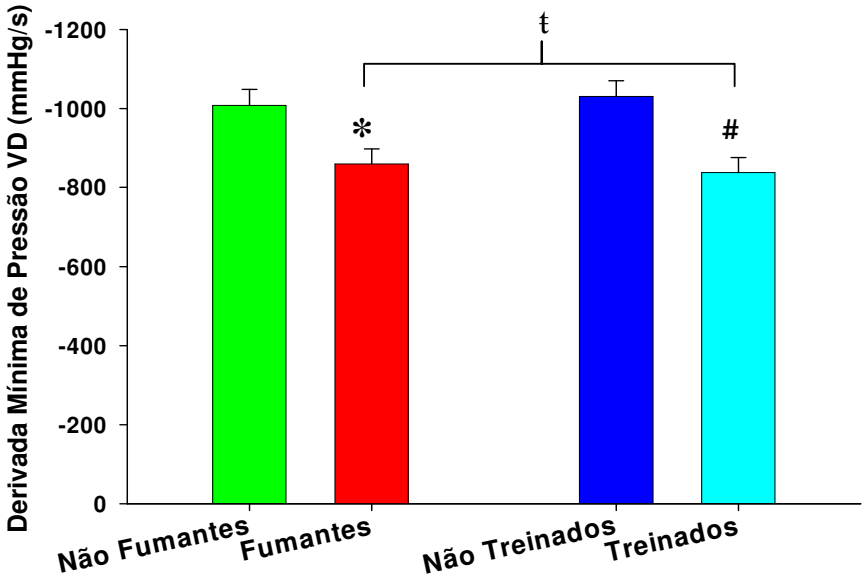

Figura 16. Valores da derivada mínima de pressão do ventrículo direito em relação aos fatores EFC e treinamento.
**P*=0,05, efeito da EFC
#*P*<0,001, efeito do treinamento
ŧ=0,036, interação estatística entre os grupos de EFC e treinamento

Na Figura 17 observamos que houve diferença estatística para -dP/dtVD em relação ao grupo **FT** (-695±49, com *p*<0,001) com valores reduzidos em comparação com os grupos **F** (-1023±56) e **CT** (-979±56).

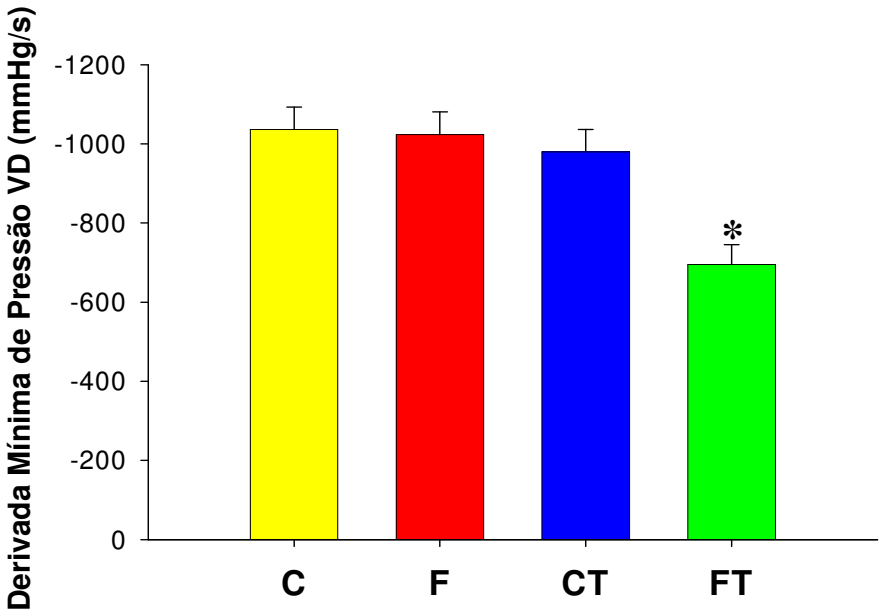

Figura 17. Valores da derivada mínima de pressão do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*<0,001, interação estatística entre EFC e treinamento

4.2.3 Duração da sístole

Quando observamos a duração da sístole do ventrículo direito, encontramos redução significativa para os grupos fumantes (0,1290±3,940, *p*<0,05) quando comparados com os grupos não fumantes (0,1410±4,180). Não houve diferença estatística para o fator treinamento (Figura 18).

Na Figura 19, observamos que houve redução significativa da duração sistólica (*p*<0,05) para o grupo **FT** (0,123±0,01) em relação ao grupo **CT** (0,140±0,01).

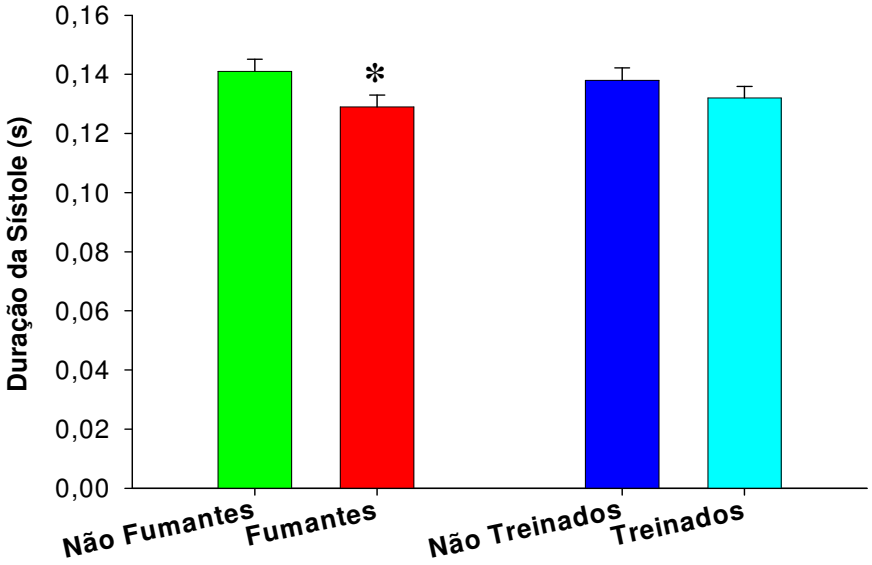

Figura 18. Valores da duração sistólica em relação aos fatores EFC e treinamento.

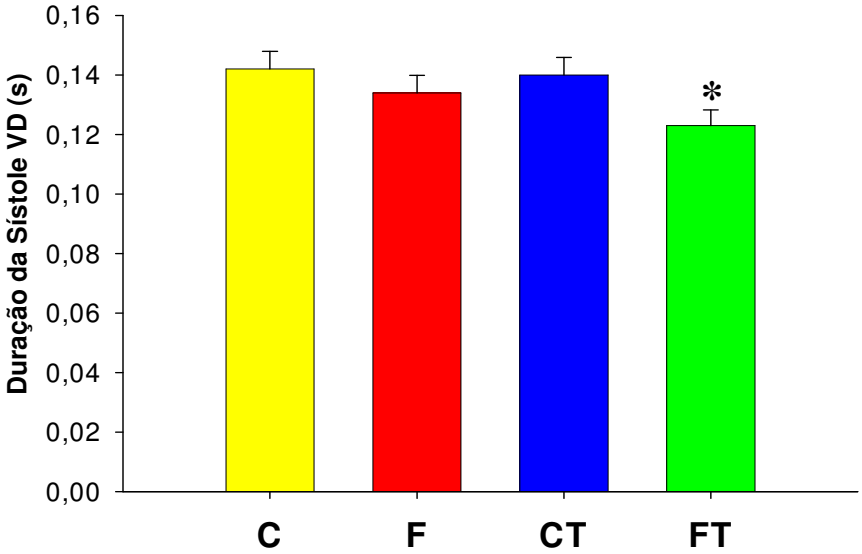

Figura 19. Valores da duração sistólica do ventrículo) dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*= 0,024, efeito da EFC

4.2.4 Frequência cardíaca

Na Figura 20, apresentamos os valores basais da frequência FC referentes aos fatores EFC e ao treinamento, encontramos aumento significativo para o fator EFC (p<0,001) e redução significativa para o fator treinamento (p=0,002).

Em relação aos grupos (Figura, 21), encontramos aumento significativo da FC do grupo **F** comparado com **C** (260±6,3 e 225±6,3, respectivamente, com p<0,001). O grupo **F** apresentou valores elevados da FC em relação ao grupo **FT**, (260±6,3 e 230±5,5 respectivamente, com p<0,001). Houve também redução estatística significante na FC do grupo **FT** relacionado com o grupo **CT** (230±5,5 e 213±6,3 respectivamente, com p<0,05).

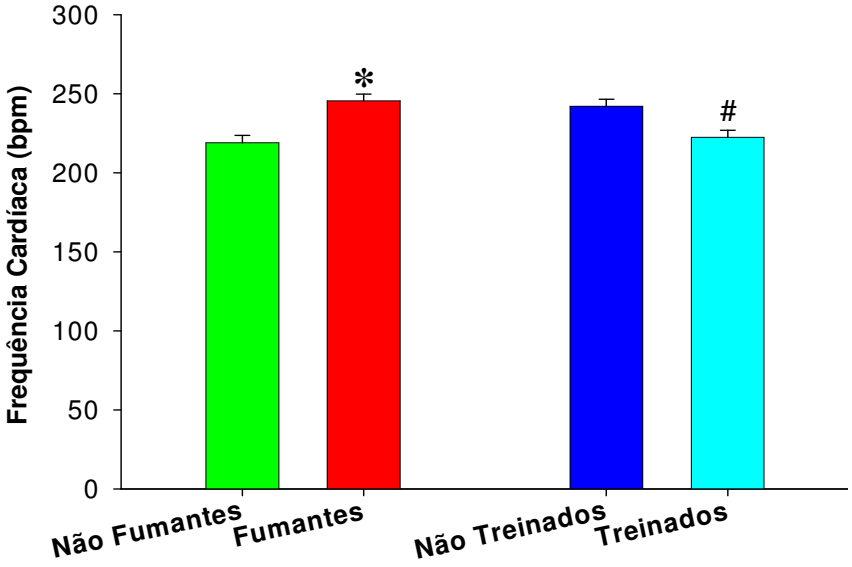

Figura 20. Valores da freqüência cardíaca em relação aos fatores EFC e treinamento.
*P<0,001, efeito da EFC
P=<0,002, efeito do treinamento

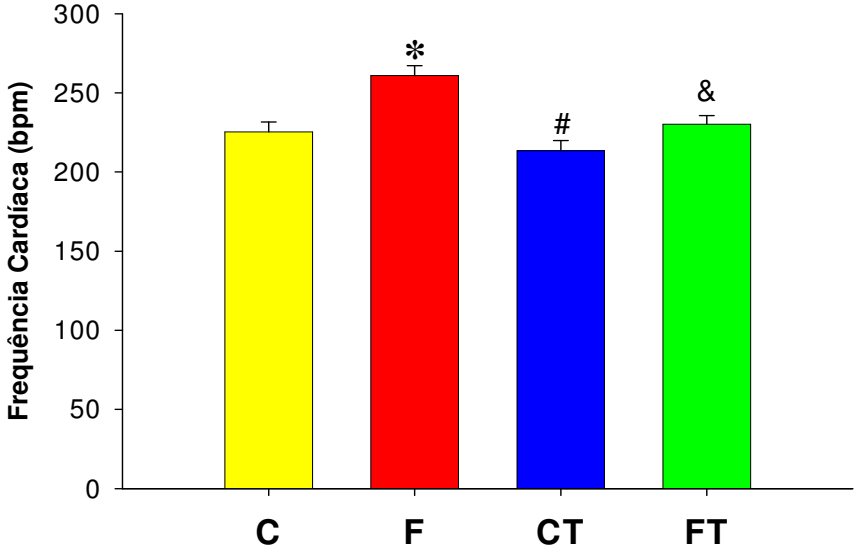

Figura 21. Valores da freqüência cardíaca dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*<0,05, efeito da EFC
#*P*<0,05, efeito do Treinamento
&*P* <0,05, influência do treinamento e da EFC

4.3 PRESSÃO INTRAVENTRICULAR DIREITA, IMEDIATAMENTE APÓS INFUSÃO

4.3.1 Pressão sistólica máxima, diastólica inicial e diastólica final

Imediatamente após a infusão foi realizado o registro do comportamento da curva pressão. Na Tabela 1, apresentamos os valores da pressão sistólica máxima do ventrículo direito (PSmáxVD), pressão diastólica inicial do ventrículo direito (PDIVD), pressão diastólica final (PDFVD. Desta forma, podemos observar em relação à variável PSmáxVD, na infusão, aumento significativo para o fator EFC (p<0,05). Não houve diferença estatística significante para o fator treinamento.

Na Tabela 2, observamos que a PSmáxVD, do grupo **FT** (37,6±1,1 com *p*=0,005) mostrou elevação significativa em relação ao grupo **CT** (32,2±1,3)**.**

Em relação à pressão diastólica inicial do ventrículo direito (PDIVD) apresentada na Tabela 1, podemos observar que houve diferenças estatísticas significantes para o fator EFC (*p*=0.025). O fator treinamento físico, não apresentou diferenças

estatísticas significantes para a PDIVD, entretanto havendo interação entre os grupos (p<0,05).

Na Tabela 2, podemos observar que houve elevação significativa da PDIVD, no grupo **F** quando comparado com o grupo **C** (4,2±0,5 e 2,9±0,5, respectivamente, com p<0,05). Houve aumento significativo também, para o grupo **FT** em relação ao grupo **CT** (5,2±0,4 e 1,8±0,5, respectivamente com p<0,001).

Houve diferença estatística significante para o fator EFC (p<0,001) quando analisada a pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD) conforme foi apresentado na Tabela 1. Os grupos fumantes (7,1±0,3) apresentaram aumento significativo quando comparados com os grupos não fumantes (3,1±0,3). A PDFVD, havendo diferenças estatísticas significantes para comparações entre o grupo **FT** em relação ao grupo **CT** (7,5±0,2 e 2,8±0,2, respectivamente, com p<0,001) e entre o grupo **F** comparado com o grupo **C** (6,6±05 e 3,4±0,2 respectivamente, com p<0,001) (Tabela 2).

Tabela 1. Valores pressóricas, PSmáxVD, PIVD e PDFVD, imediatamente após infusão, (análise entre os fatores).

	FATOR EFC		**FATOR TREINAMENTO**	
Variáveis	**Não Fumantes**	**Fumantes**	**Não Treinados**	**Treinados**
PSmáxVD (mmHg)	33,6±0,9**	36,5±0,8**	35,2±0,9	34,9±0,8
PDIVD (mmHg)	2,4±0,3** ŧ	4,7±0,3** ŧ	3,6±0,3 ŧ	3,5±0,3 ŧ
PDFVD (mmHg)	3,2±0,1**	7,1±0,1**	5,1±0,1	5,2±0,1

Pressão máxima sistólica do ventrículo direito (PSmáxVD); pressão diastólica inicial do ventrículo direito (PDIVD); pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD).
**p<0,05 indica diferença estatística para o efeito da EFC
#p<0,05 indica diferença estatística para o fator treinamento
ŧ p<0,05 indica interação entre os fatores

Tabela 2. Valores pressóricas, PSmáxVD, PIVD e PDFVD, imediatamente após infusão, (análise entre os grupos).

	GRUPOS			
Variáveis	**C**	**F**	**CT**	**FT**
PSmáxVD (mmHg)	34,9±13	35,5±1,3	32,2±1,3**	37,6±1,1**
PDI (mmHg)	2,9±0,5 #	4,2±0,5	1,8±0,5**#	5,2±0,4**
PDF (mmHg)	3,6±0,2 # &	6,6±0,2& ŧ	2,8±0,2**#	7,5±0,1** ŧ

Pressão máxima sistólica do ventrículo direito (PSmáxVD); pressão diastólica inicial do ventrículo direito (PDIVD); pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD).
p<0,05 indica diferença estatística entre o grupo **FT em relação ao grupo **CT**
#p<0,05 indica diferença estatística do grupo **CT** em relação ao grupo **C**
& p<0,05 indica diferença estatística ente o grupo **F** em relação ao grupo **C**
ŧ p<0,05 indica diferença estatística do grupo **F** em relação ao grupo **FT**

4.3.2 Derivada de pressão sobre o tempo, duração diastólica e freqüência cardíaca

Na tabela 3, podemos observar que houve diferença estatística da +dP/dtVD, para o fator EFC (p=0,004) e treinamento (p<0,001). Os grupos fumantes (965±24) apresentaram redução da +dP/dtVD em relação aos grupos não fumantes (1077±26). Nos grupos treinados (937±24) reduziu a +dP/dtVD, em comparação com os grupos não treinados (1104±26). Havendo interação estatística entre os fatores (p=0,008).

Quando analisamos especificamente os grupos (tabela 4) observamos que houve redução estatística significante da +dP/dtVD no grupo **FT** (830±55) em relação aos grupos **F** e **CT** (1100±62 e 1045±55 com valor de p<0,001, respectivamente).

O fator EFC (p=0,017) e o fator treinamento (p<0,001) apresentaram valores estatísticos significantes para derivada mínima de pressão sobre o tempo (-dP/dtVD) (Tabela 3). Os grupos não fumantes apresentaram valores reduzidos da -dP/dtVD (-1031±28) em relação aos grupos fumantes (-933±26). Ao analisar os animais que passaram pelo treinamento físico (-874,519±26,503), observamos que houve aumento significativo da -dP/dtVD quando comparados com os grupos não treinados (-1089±28).

A analisar os grupos, podemos observar que a -dP/dtVD (Tabela 4), apresentou valores estatísticos significantes do grupo **FT** comparado com o grupo **CT** (-796±35 e -952±39 respectivamente, com *p*=0,007). Houve também diferença estatística entre o grupo **F** relacionado com o grupo **TF** (-1070±39 e -796±35 respectivamente, com *p*<0,001) e do **C** comparado com o grupo **CT** (-1109±39 e -952±39, respectivamente, com p=0,010).

A duração diastólica do VD (Tabela 3) apresentou valores estatísticos aumentados para o fator treinamento físicos (p<0,05). Os grupos treinados (0,158±0,01) comparado com os grupos não treinados (0,137±0,01). Não houve diferença estatística para a EFC.

Ao analisar os grupos (Tabela 4), encontramos diferenças estatísticas significantes entre o grupo **FT** e **F** (0,163±0,01 e 0,141±0,01, respectivamente, com *p*<0,05).

Na Tabela 3, encontramos tanto diferenças estatísticas significantes para o fator EFC (*p*<0,05) como também, para o fator treinamento (*p*<0,05) no processo de infusão. A resposta da FC nos animais EFC, resultou em aumento significativo para os grupos fumantes (247±2,) em comparação com os grupos não fumantes (227±2). Em relação aos grupos treinados (225±3) houve um aumento significativo quando comparados com os grupos não treinados (249±2).

Quando analisamos a FC dos grupos (Tabela 2), encontramos aumento significativo para o grupo **F** (261,348±4 comparado com o grupo **FT** e **C** (233,017±3 e 237±4 respectivamente). E encontramos ainda, valores significativamente reduzidos da FC quando comparado o grupo **CT** (218±4, *p*<0,05) com os grupos **C** e **F** (237±4 e 261±4 respectivamente).

Em relação à Duração Sistólica do VD no momento da infusão, não houve valores com diferenças estatísticas significantes.

Tabela 3. Valores da +dP/dt, -dP/dt, DD e FC, imediatamente após infusão, (análise entre os fatores).

	FATOR EFC		FATOR TREINAMENTO	
Variáveis	**Não Fumantes**	**Fumantes**	**Não Treinados**	**Treinados**
+dP/dt (mmHg/s)	1077±26 ** ŧ	965±24 ** ŧ	1104±26 # ŧ	937±24 # ŧ
-dP/dt (mmHg/s)	-1031±28 **	-933±26 **	-1089±38 #	-874±26 #
DD (s)	0,143±0,01	0,152±0,01	0,137±0,01 #	0,158±0,01 #
FC (bpm)	227±2 **	247±2 **	249±2 #	225±2 #

Derivada máxima de pressão do ventrículo direito (+dP/dtVD); Derivada mínima de pressão do ventrículo direito (-dP/dtVD); duração diastólica (DD); frequência cárdica (FC).
**p<0,05 indica diferença estatística para o efeito da EFC
#p<0,05 indica diferença estatística para o fator treinamento
ŧ p<0,05 indica interação entre os fatores

Tabela 4. Valores da +dP/dt, -dP/dt, DD e FC, imediatamente após infusão, (análise entre os grupos).

	GRUPOS			
Variáveis	**C**	**F**	**CT**	**FT**
+dP/dT (mmHg/s)	1109±37	1100±37 ŧ	1045±37 **	830±32 ** ŧ
-dP/dT (mmHg/s)	-1109±39 #	-1070±39 ŧ	-952±39 ** #	-796±35 ** ŧ
DD (s)	0,130±0,01	0,141±0,01 ŧ	0,150±0,01	0,163±0,01 ŧ
FC (bpm)	237±4 #&	261±4 & ŧ	218±4 ** #	233±3 ** ŧ

Derivada máxima de pressão do ventrículo direito (+dP/dtVD); Derivada mínima de pressão do ventrículo direito (-dP/dtVD); duração diastólica (DD); frequência cárdica (FC).
p<0,05 indica diferença estatística entre o grupo **CT em relação ao grupo **FT**
#p<0,05 indica diferença estatística do grupo **CT** em relação ao grupo **C**
& p<0,05 indica diferença estatística ente o grupo **C** em relação ao grupo **F**
ŧ p<0,05 indica diferença estatística do grupo **F** em relação ao grupo **FT**

4.4 PRESSÃO INTRAVENTRICULAR DIREITA, DEZ MINUTOS APÓS INFUSÃO

4.4.1 Pressão sistólica máxima e diastólica final

Após os dez minutos da infusão, observamos o comportamento das seguintes variáveis: pressão sistólica máxima do ventrículo direito (PSmáxVD) e pressão

diastólica final do ventrículo direito (PDFVD). Assim ao observar os valores da PSmáxVD encontramos valores estatísticos significantes para a EFC (p<0,001), os grupos fumantes (33,4±0,6) apresentaram valores elevados em comparação com os não fumantes (25,3±0,6). Não houve diferença estatística para o fator treinamento (Tabela 5).

Na Tabela 6, podemos observar um aumento significativo na PSmáxVD no grupo **FT** quando comparado com o grupo **CT** (34,1±0,8 e 24,6±0,9 respectivamente, com p<0,001) e houve também aumento significativo da PSmáxVD do grupo **F** quando comparado com **C** (32,7±0,1 e 25±0,9 respectivamente com p=0,010).

Ao analisar a variável PDFVD obtivemos valores estatísticos significantes para o fator EFC (p<0,001) e os grupos fumantes apresentaram valores elevados (8,8±0,3) ao comparar com os não fumantes (7,5±0,4) (Tabela 5).

Em relação à PDFVD (Tabela 6), observamos que o grupo **F** (8,7±0,3) aumentou significativamente em relação grupo **C** (3,9±0,3 com p<0,001). O grupo **FT** em comparação com o grupo **CT** (8,9±0,2 e 2,9±0,3 respectivamente com p<0,001). Houve também diferença estatística do grupo do **CT** em relação ao grupo **C** (2,9±0,3 e 3,9±0,3, respectivamente com p=0,029).

Tabela 5. Valores pressóricas, PSmáxVD e PDFVD, dez minutos após infusão (análise estatística entre os fatores)

	FATOR EFC		**FATOR TREINAMENTO**	
Variáveis	**Não Fumantes**	**Fumantes**	**Não Treinados**	**Treinados**
PsmáxVD (mmHg)	25,3±0,6**	33,4±0,6**	29,3±0,6	29,4±0,6
PDF (mmHg)	3,4±0,2**	8,8±0,2**	6,3±0,2	5,9±0,2

Pressão máxima sistólica do ventrículo direito (PSmáxVD); pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD).
**p<0,05 indica diferença estatística para o efeito da EFC

Tabela 6. Valores pressóricos PSmáxVD e PDFVD nos dez minutos após infusão (análise estatística entre os grupos)

	GRUPOS			
Variáveis	**C**	**F**	**CT**	**FT**
PSmáxVD (mmHg)	25,9±0,9[&]	32,7±0,9[&]	24,6±0,9[**]	34,1±0,8[**]
PDF (mmHg)	3,9±0,3[# &]	8,7±0,3[&]	2,9±0,3[**#]	8,9±0,2[**]

Pressão máxima sistólica do ventrículo direito (PSmáxVD); pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD).
p<0,05 indica diferença estatística entre o grupo **FT em relação ao grupo **CT**
#p<0,05 indica diferença estatística do grupo **CT** em relação ao grupo **C**
& p<0,05 indica diferença estatística ente o grupo **F** em relação ao grupo **C**

4.4.2 Derivada de pressão sobre o tempo, duração diastólica e frequência cardíaca

Na avaliação da +dP/dtVD (Tabela 7) observamos diferenças estatísticas significantes em relação as médias dos animais fumantes (965±20, p<0,001) quando comparadas com os não fumantes (1088±21). O fator treinamento (949±20) reduziu a +dP/dtVD significantemente em relação aos demais grupos que não passaram pelo treinamento (1105±21). Houve interação entre os grupos (p<0,001). Podemos observar ainda (tabela 8), que houve diminuição significativa da +dP/dtVD, nos **FT** (830±27)em relação aos grupos **CT** e **F** (1067±30 e 1100±30, respectivamente com p<0,001).

Na Tabela 7, podemos observar que houveram diferenças estatísticas significantes para –dP/dt, tanto para o fator EFC (**F** e **FT**), como para o fator treinamento (**C** e **T**). Os grupos submetidos à EFC, mostraram maiores valores de -dP/dt (-829±27) em relação aos grupos não fumantes (-962±29), enquanto nos grupos treinados, houve diminuição dos valores da -dP/dt (-804±27) comparada com os grupos não treinados (-987±29).

A –dP/dt demonstrada na Tabela 8, mostra que houve redução significativa do grupo **FT** (-705±36) em relação ao grupo **F** e **CT** (-954±41 e -1021±41 respectivamente, com p<0,001). Foi observado também, aumento significativo do grupo **CT** em relação ao grupo **C** (p=0,026).

Houve diferença estatística significante na duração sistólica, para o fator treinamento (tabela 7), os grupos treinados apresentaram maior duração sistólica (0,157± 0,01 com $p<0,05$) quando comparados com não treinados (0,130±0,01).

Na análise dos grupos, a duração sistólica do VD após os dez minutos da infusão (Figura 8), observamos que o grupo **CT** (0,170±0,01 com $p=0,028$) apresentou valores significativamente maiores quando comparados com o grupo **C** (0,136±0,01).

Na Tabela 7, podemos observar valores significativos tanto para o fator EFC ($p<0,001$) como também, para o fator treinamento físico ($p=0,002$). A resposta da FC apresentou aumento significativo para os grupos fumantes (245±4) em relação aos grupos não fumantes (223,481±4,300). Nos grupos treinados (224±4) houve redução na FC em relação aos grupos não treinados (244±4).

Podemos observar também, na Tabela 8, que houve redução significativa da FC, no grupo **CT** (214±6 com $p<0,001$) quando comparado com o **C** (231±6). O grupo **FT** (234±5, com $p=0,006$) apresentou redução significativa em relação ao grupo **F** (257±6). Houve diferença estatística significante entre o grupo **CT** em relação **C** (214±6 e 231±6 respectivamente, com $p=0,029$) como também entre o grupo **F** (257±6, com $p=0,002$) em relação ao grupo **FT** (234±5).

Para as variáveis pressóricas PDVD, e Duração Diastólica não apresentaram diferenças estatísticas significantes entre os grupos.

Tabela 7. Valores da +dP/dt, -dP/dt, DS e FC dez minutos após infusão (análise estatística entre os fatores)

	FATOR EFC		**FATOR TREINAMENTO**	
Variáveis	**Não Fumantes**	**Fumantes**	**Não Treinados**	**Treinados**
+dP/dT (mmHg/s)	1088±21,7** ŧ	965±20,5** ŧ	1105±21,7# ŧ	949±20,5# ŧ
-dP/Dt (mmHg/s)	-962,3±29,05**	-829,9±27,3**	-987,8±29,05#	-804,4±27,3#
DS (s)	0,153±0,01	0,134±0,01	0,130±0,01#	0,157±0,01#
FC (bpm)	223±4,3**	245±4,05**	244,1±4,3#	224±4,05#

Derivada máxima de pressão do ventrículo direito (+dP/dtVD); Derivada mínima de pressão do ventrículo direito (-dP/dtVD); duração diastólica (DD); frequência cárdica (FC).
**$p<0,05$ indica diferença estatística para o efeito da EFC
#$p<0,05$ indica diferença estatística para o fator treinamento
ŧ $p<0,05$ indica interação entre os fatores

Tabela 8. Valores da +dP/dt, -dP/dt, DS e FC, dez minutos após infusão (análise estatística entre os grupos)

	GRUPOS			
Variáveis	**C**	**F**	**CT**	**FT**
+dP/dT (mmHg/s)	1109±30	1100±30 ŧ	1067±30 **	830±27 ** ŧ
-dP/dT (mmHg/s)	-1021±41 #	-954±41 ŧ	-903±41 **#	-705±36 ** ŧ
DS (s)	0,13±0,01 #	0,12±0,01	0,17±0,01 #	0,14±0,01
FC (bpm)	231±9 # &	257±6 & ŧ	214±6 **	234±5 ** ŧ

Derivada máxima de pressão do ventrículo direito (+dP/dtVD); Derivada mínima de pressão do ventrículo direito (-dP/dtVD); duração diastólica (DD); frequência cárdica (FC).
p<0,05 indica diferença estatística entre o grupo **CT em relação ao grupo **C**
#p<0,05 indica diferença estatística do grupo **F** em comparação ao grupo **FT**
&p<0,05 indica diferença estatística do grupo **FT** em relação ao grupo **CT**
ŧ p<0,05 indica diferença estatisticamente entre o grupo **F** em relação ao grupo **C**

4.5 PESO TOTAL DO CORAÇÃO, PULMÃO E COMPRIMENTO DA TÍBIA

Considerando o peso total do VD e VE (Tabela, 9), realizamos analises estatísticas sem correção do peso corporal e comprimento da tíbia, mesmo assim encontramos diferenças estatísticas significantes no VD, observamos que o grupo **FT** apresentou maior peso em relação ao grupo **F** (0,266±0,13 e 0,214±0,14, respectivamente, com p=0,013). O grupo **CT** apresentou aumento do VD quando comparado com o grupo **C** (0,279±0,14 e 0,207±0,14, respectivamente, com p=0,002).

Houve diferenças estatísticas significantes para no peso total úmido do VE (Tabela 09). O grupo **F** apresentou redução significativa do peso do VE em relação ao grupo **C** (0,676±0,05 e 0,762±0,05, respectivamente, p=0,028). Já o grupo **FT** quando comparado com o grupo **F** apresentou valores elevados do VE (0,847±0,05 e 0,676+0,05, respectivamente, p=0,016).

No peso total do pulmão úmido, observamos que houve aumento significativo do grupo **CT** em relação ao **FT** (2,137±0,1 e 1,740±0,1, respectivamente, p=0,022).

Realizamos também analise estatística para o comprimento da tíbia e observamos que o comprimento da tíbia apresentou aumento significativo do grupo **C** (42,4±0,3) em relação ao grupo **F** e **CT** (40,7±0,3 e 41,5±0,3, respectivamente, com p<0,05).

Tabela 9. Médias dos valores do peso total do VD, peso total do VE, peso total do pulmão e comprimento da tíbia, referentes ao para os grupos: controle, fumante, controle treinado e fumante treinado.

	GRUPOS			
Variáveis	**C**	**F**	**CT**	**FT**
VD (g)	0,207±0,014**	0,214±0,014ŧ	0,279±0,13**	0,266±0,013ŧ
VE (g)	0,762±0,053	0,676±0,053ŧ	0,864±0,053	0,847±0,050ŧ
Pulmão (g)	1,924±0,11	1,796±0,11	2,137±0,1&	1,740±0,11&
Tíbia (mm)	42,4±0,33**#	40,7±0,33#	41,5±0,33**	40,8±0,31

Ventrículo direito (VD); Ventrículo esquerdo (VE).
p<0,05 indica diferença estatística entre o grupo **CT em relação ao grupo **C.**
#p<0,05 indica diferença estatística do grupo **F** em comparação ao grupo **FT**.
&p<0,05 indica diferença estatística do grupo **FT** em relação ao grupo **CT**.
ŧ p<0,05 indica diferença estatisticamente entre o grupo **F** em relação ao grupo **C**.

4.6 PESO TOTAL DO VENTRÍCULO DIREITO E ESQUERDO CORRIGIDOS PELO PESO CORPORAL

4.6.1 Peso total do ventrículo direito corrigido pelo peso corporal

As estruturas do VD e do VE foram pesadas e corrigidas em relação ao tamanho da tíbia e, também, pelo peso corporal.

O peso total do VD corrigido pelo peso corporal (VD/PC) podemos observar na Figura 22 valores com diferença estatística significante para o fator treinamento, com aumento da massa ventricular direita nos grupos treinados (0,631±0,02) comparados com os grupos não treinados (0,507±0,02).

Na Figura 23, quando corrigido o peso total do VD/PC encontramos aumento significativo para o grupo **FT** comparado com o grupo **F** (0,623±0,036 e 0,500±0,03 respectivamente, p=0,024) e **C** em relação com **CT**(0,515±0,03 e 0,639±0,03, respectivamente, p=0,027). Não houve diferença estatística entre o grupo **C** em comparação com **F** e o grupo **CT** comparado com **TF**.

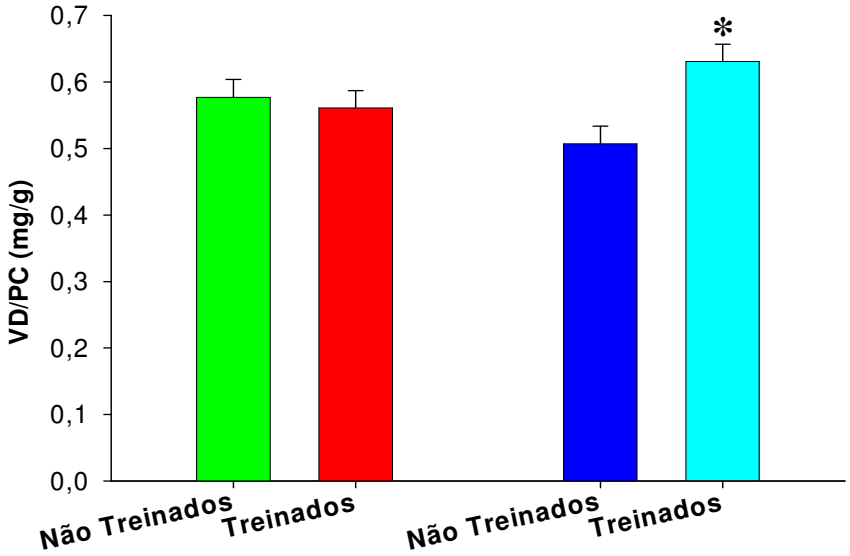

Figura 22. Valores do peso total do ventrículo direito normalizado pelo peso do corporal. Análise referente aos fatores EFC e treinamento.
* *P*<0,05, efeito do treinamento

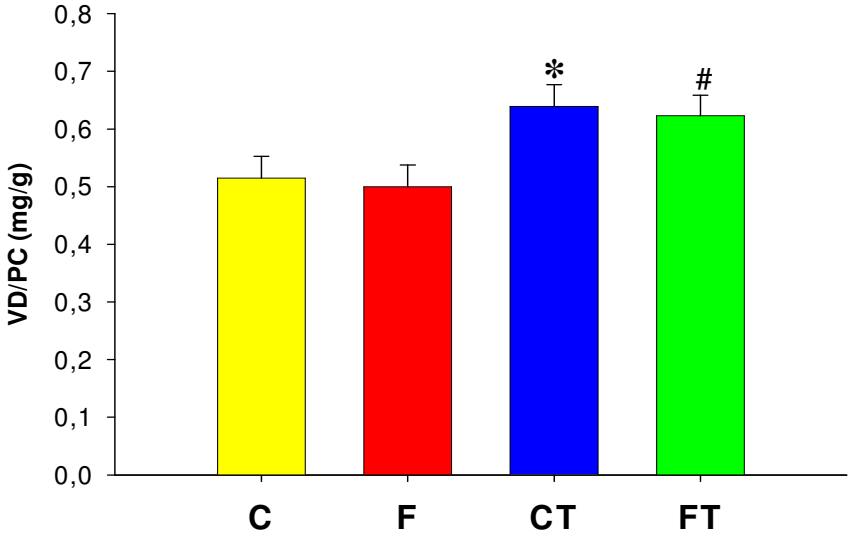

Figura 23. Peso total do ventrículo direito corrigido pelo peso corporal do animal, nos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*<0,05, efeito do treinamento
# *P*<0,05, interação estatística entre a EFC e treinamento

4.6.2 Peso total do ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal

O peso total do VE foi corrigido pelo peso corporal (VE/PC) e assim pudemos observar valor estatístico significantes para o fator treinamento físico (aumentou) em relação aos grupos não treinados. Para a EFC, não apresentou diferenças estatísticas significantes. Houve interação entre os fatores, com *p*=0,021 (Figura 24).

Em relação aos grupos, o peso total do VE/PC (Figura 25) foi observado aumento significativo do grupo **CT** em relação ao grupo **C** (2,186±0,11 e 1,674±0,11 respectivamente, com *p*=0,013). Encontramos também diferença estatística significante entre **F** (2,077±0,11) e **C** (1,674±0,11).

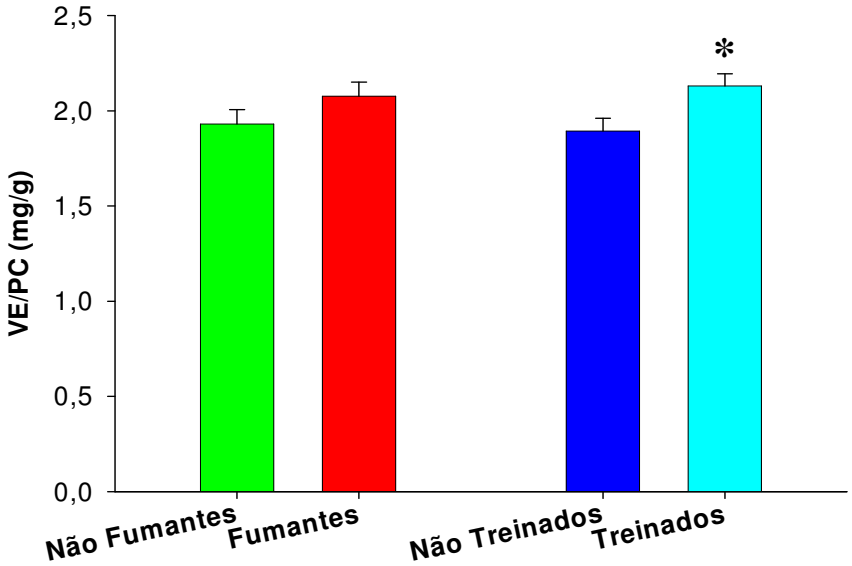

Figura 24. Peso total do ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal de cada animal, análise referente aos fatores EFC e treinamento.
* *P*<0,05, efeito do treinamento

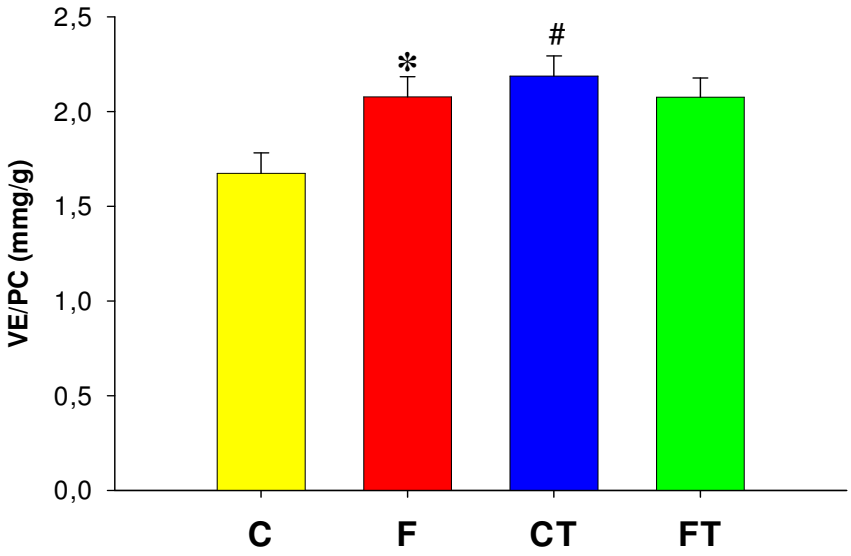

Figura 25. Peso total do ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal de cada animal nos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*<0,05, efeito do EFC
#*P*<0,05, efeito do treinamento

4.7 RETENÇÃO HÍDRICA CARDÍACA

4.7.1 Retenção hídrica do ventrículo direito

Na Figura 26, podemos observar que o VD apresentou valores significativo para o percentual de água tanto para o fator EFC (*p*<0,001) como também para o fator treinamento (*p*<0,001). Nos grupos expostos à fumaça de cigarro podemos observar que o percentual de água está elevado (82,3±0,5) em relação aos grupos não fumantes (78,3±0,5). Referente aos animais que passaram pelo treinamento foi encontrado percentual de água menor (78,8±0,4) quando comparados com os animais não treinados (81,7±0,5). Houve interação estatística entre os grupos (*p*<0,001).

Na Figura 27, encontramos valores significativos entre o grupo **F** (85±0,8) em relação aos grupos **FT** e **C** (79±0,8 e 78±0,9, respectivamente, *p*<0,001).

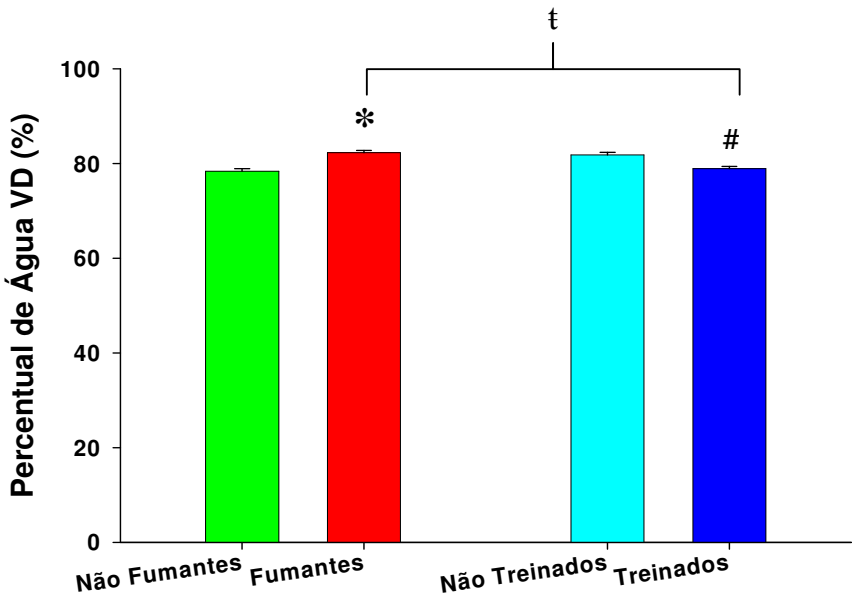

Figura 26. Percentual de água do ventrículo direito, análise referente aos fatores EFC e treinamento.
* *P*<0,001, efeito da EFC
# *P*<0,001, efeito do Treinamento
ŧ *P*<0,001 Interação estatística entre EFC e Treinamento

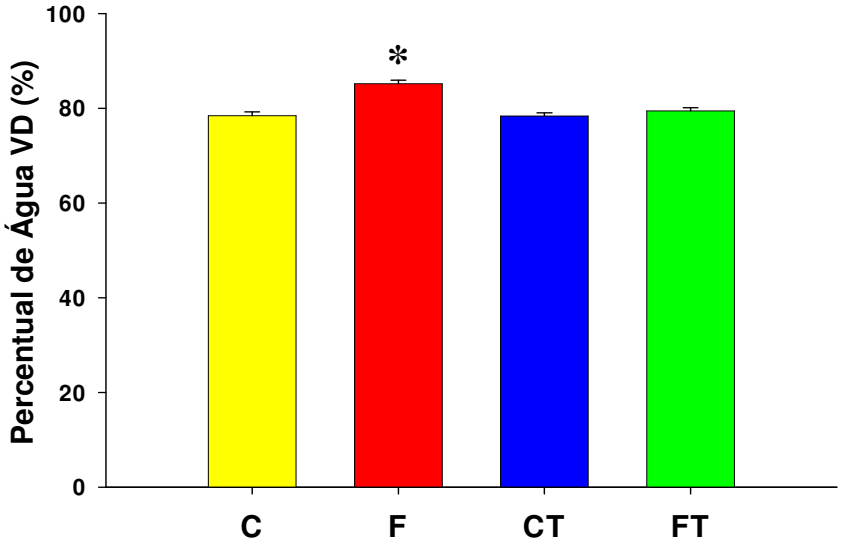

Figura 27. Percentual de água do ventrículo direito dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
**P*<0,001, efeito da EFC

4.7.2 Retenção hídrica do ventrículo esquerdo

Para percentual de água do VE, encontramos nos grupos EFC e treinamento, diferenças estatísticas significantes (Figura 28). Encontramos nos grupos fumantes, maiores percentuais de água (81±0,2) do que nos grupos não fumantes (78±0,3). No grupo treino, os animais treinados apresentaram valores maiores (78±0,2) em relação aos não treinados (81±0,3).

Encontramos diferenças estatísticas para o percentual de água do VE (Figura 29) com aumento significativo para o grupo **F** (83±0,4) quando comparado com os grupos **FT** (79±0,6) e **C** (78±0,5).

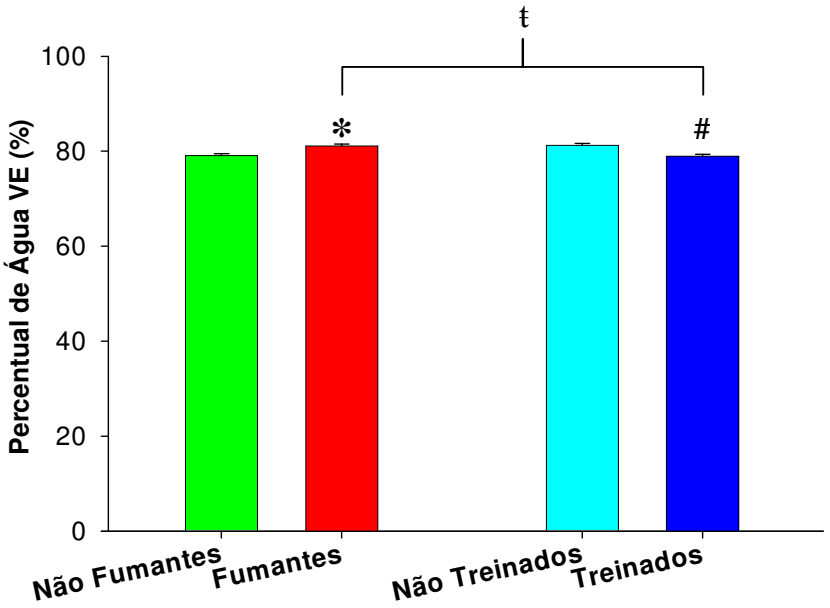

Figura 28 - Percentual de água do ventrículo esquerdo. Análise referente aos fatores EFC e treinamento.
* *P*<0,001, efeito da EFC
# *P*<0,001, efeito do Treinamento
ŧ *P*<0,001 Interação estatística entre EFC e Treinamento

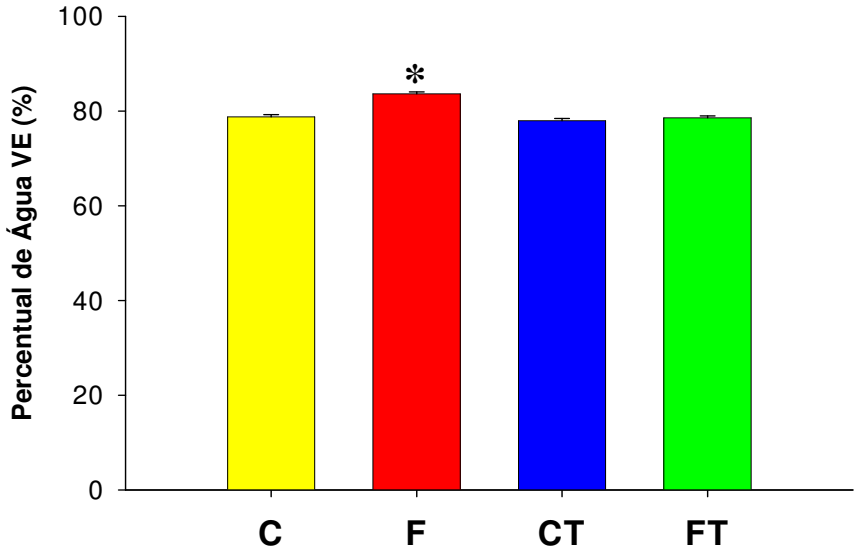

Figura 29. Percentual de água do ventrículo esquerdo dos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado *P<0,001, efeito da EFC

4.8 PESO TOTAL DO PULMÃO CORRIGIDO PELO PESO CORPORAL

Ao corrigir o peso total do pulmão pelo peso corporal (Figura 30), encontramos diferenças estatísticas significantes para o fator treinamento, os grupos treinados apresentaram maior peso (5,068±0,17) em relação aos grupos não treinados (4,416±0,17). Houve também, interação entre os grupos (p=0,011).

Ao corrigir o peso total do pulmão pelo peso corporal (Figura 31), também encontramos valores significativos para o grupo **CT** (5,563±0,2) quando comparados com os grupos **FT** (4,573±0,2) e **C** (4,239±0,2).

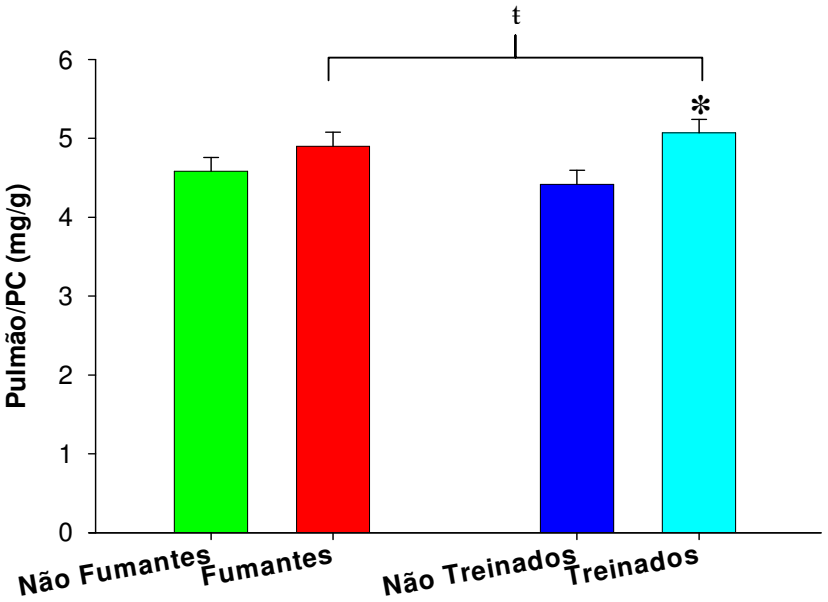

Figura 30. Peso total do pulmão corrigido pelo peso do corporal do animal, análise referente aos fatores EFC e treinamento.
* *P*<0,05, efeito do treinamento
ŧ *P*<0,001 interação estatística entre EFC e treinamento

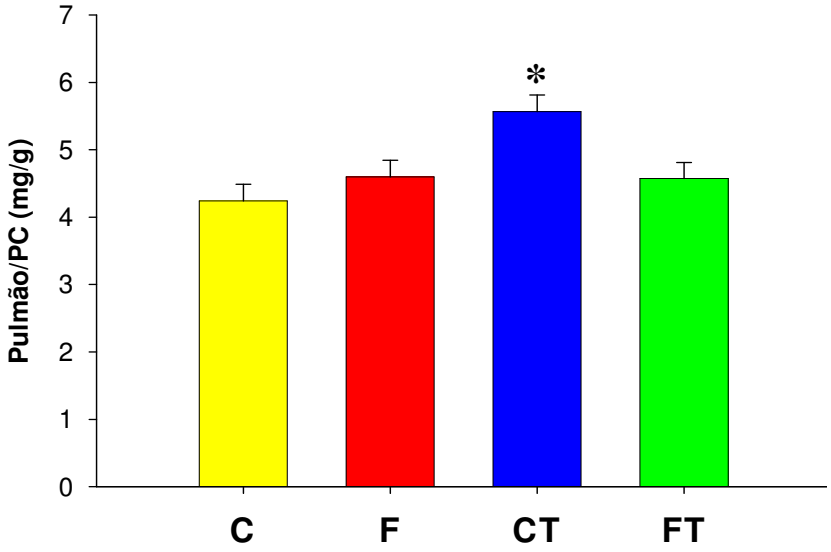

Figura 31 - Peso total do pulmão corrigido pelo peso do corporal do animal nos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*<0,05 interação estatística entre EFC e treinamento

4.9 RETENÇÃO HÍDRICA PULMONAR

Para o percentual hídrico dos pulmões, observamos diferenças significativas para o fator EFC (Figura 32) os ratos dos grupos fumantes apresentaram maiores valores percentuais (80±0,9) comparados com os grupos não fumantes (79±0,6). Encontramos também diferença estatística reduzida para o fator treinamento. Os grupos treinados apresentaram menores valores (79±0,5) em relação ao grupo não treinado (80±0,5). Houve interação entre os grupos (*p*=0,007). Não encontramos valores significativos para o fator treinamento.

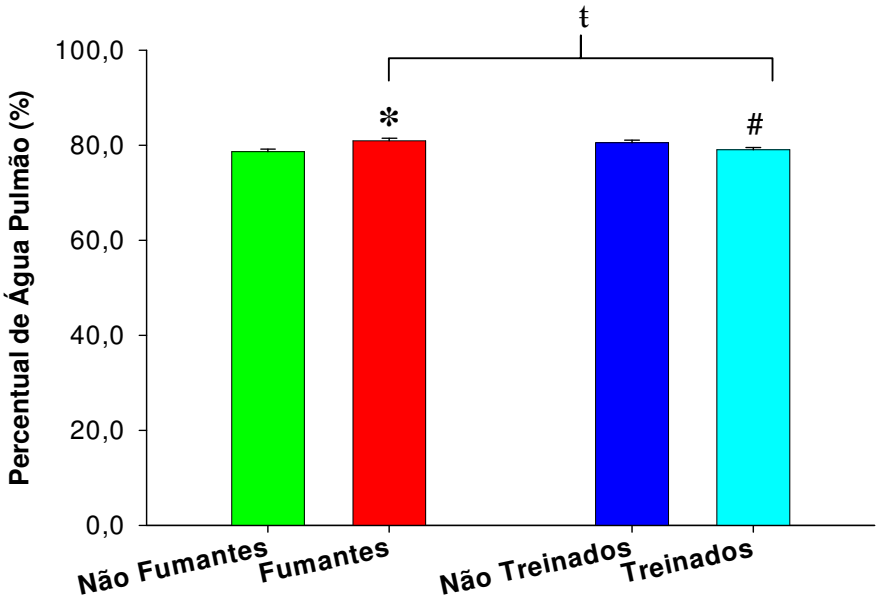

Figura 32. Percentual de água do pulmão, análise referente aos fatores EFC e treinamento.
* *P*<0,001, efeito da EFC
# *P*<0,001, efeito do Treinamento
ŧ *P*<0,001 Interação estatística entre EFC e Treinamento

Na Figura 33, encontramos valores significativos para o percentual de água do pulmão entre os grupos **F** em relação ao **FT** (82±0,7 e 79±0,7, respectivamente, com *p*<0,001) e do grupo **F** comparado com o grupo **C** (82,790±0,747 e 78,340±0,737, respectivamente, com *p*<0,001).

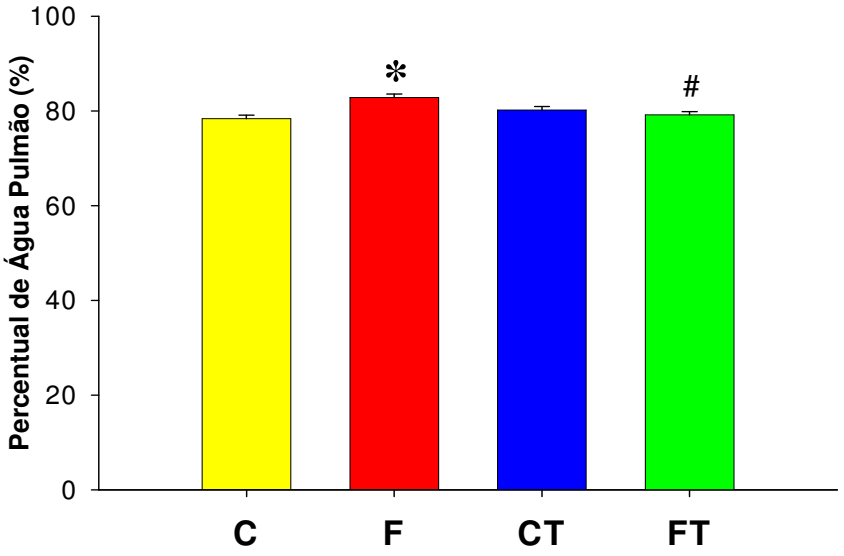

Figura 33 - Percentual de água do pulmão nos grupos controle (**C**), fumante (**F**), controle treinado (**CT**) e fumante treinado (**FT**).
* *P*<0,05, efeito da EFC
# *P*<0,05, efeito do treinamento

5 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, diversos pesquisadores utilizaram modelos experimentais de exposição crônica à fumaça de cigarro para esclarecer as agressões e respostas associadas ao organismo. O vício de fumar acarreta prejuízos funcionais e morfológicos ao sistema cardiovascular. Merece destaque o processo de remodelação cardíaca e suas diversas alterações moleculares, bioquímicas e estruturais que resultam em disfunção ventricular progressiva, e, consequentemente, no aparecimento dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e morte súbita (PFEFFER et al.,1985; PFEFFER; BRAUNWALD, 1990; COHN et al., 2000; GAUDRON et al., 2001; ZORNOFF et al., 2002; PAIVA et al.; CASTARDELI et al., 2005).

Os nossos achados mostram prejuízo das variáveis hemodinâmicas do ventrículo direito e remodelação cardíaca nos animais dos grupos fumante (**F**) e processo de compensação do músculo cardíaco dos grupos fumante treinado (**FT**). Como já descrito na literatura, a remodelação cardíaca causada pela exposição à fumaça de cigarro resulta em disfunção ventricular (CASTARDELI et al., 2005).

Os benefícios cardiovasculares promovidos pelo exercício físico, agudo ou crônico, levou muitos investigadores a indicar o treinamento físico como uma conduta não farmacológica importante no tratamento de diferentes cardiopatias (WALBERG et al., 1988; LA ROVERE et al., 2002). O treinamento físico pode promover alterações cardiovasculares importantes como bradicardia de repouso (SILVIA et al., 1997; IEMITSU et al., 2001) diminuição do estresse oxidativo (DE ANGELIS et al., 1997) e hipertrofia cardíaca fisiológica (SIGVARDSSON et al., 1977).

5.1 ANÁLISE DO PESO CORPORAL

Nesse experimento, o peso dos animais foi monitorado semanalmente e a ração ingerida foi pesada diariamente. Dessa maneira, ao analisar a curva de desenvolvimento corporal dos animais, constatou-se que o fator exposição à fumaça de cigarro (EFC), associo-se a menos ganhos de peso corporal dos animais. Dados semelhantes foram encontrados em estudos realizados por Castardeli e outros

(2005 e 2007). Vale ressaltar que, com base na oferta de ração diária, o grupo **C** recebeu a mesma quantidade de ração ingerida pelo grupo **FT** e, mesmo assim, o peso corporal do grupo **C** aumentou significativamente, indicando que a redução do peso do grupo **FT** e **F** foi induzida pela exposição crônica à fumaça de cigarro (EFC).

Uma das possíveis respostas para esse comportamento é a influência de nicotina (presente no fumo) tanto no processo de dependência química, estimulando, deprimindo ou perturbando o sistema nervoso central; como em todo o organismo, influenciando, assim, na inibição do apetite (HAXBY, 1995; MARQUES et al., 2001). No estudo com animais e nicotina houve aumento de 10% do dispêndio energético, com liberação de noradrenalina e serotonina que inibem o apetite. A supressão nicotínica resulta na queda da taxa metabólica e estes fatos podem explicar, em parte, o aumento de peso nos ex-fumantes, e também o peso mais baixo nos fumantes (NERÍN et al., 2007).

A nicotina aumenta a capacidade de consumo energético por meio da alteração do metabolismo basal e dos gastos com o exercício físico, além disso, induz o aumento da secreção de leptina pelo adipócito. Esta proteína está relacionada com a redução do apetite e com a regulação do peso corporal (NERÍN et al., 2007).

Em relação ao peso do grupo **CT,** observamos que houve redução estatística significante e, para corroborar com nossos achados, o estudo realizado por Iemitsu e outros (2001), relataram que o treinamento físico de natação no período de 13 semanas influenciou na redução do peso dos animais treinados em relação aos grupos controle e ratos espontaneamente hipertensos (SHR).

5.2 ANÁLISES PRESSÓRICAS DO VENTRÍCULO DIREITO

5.2.1 Pressão sistólica máxima

Os resultados do presente estudo, mostraram que a exposição crônica à fumaça de cigarro (EFC), promoveu alterações estatísticas significativas estruturais e funcionais cardiovasculares. As alterações hemodinâmicas promovidas pela EFC e pelo exercício físico, foram avaliadas pela medida direta das pressões no ventrículo direito (VD). Em relação ao VD, observamos elevação estatística significante da

pressão sistólica máxima (PSmáxVD) nos grupos fumante (**F)** e fumante treinado (**FT),** se comparados com os grupos controle (**C**) e controle treinado (**CT**), respectivamente.

A elevação da PSmáxVD acima de 25 mmHg é definida como hipertensão pulmonar (HERMMES; CHAMPION, 2008). Portanto, a PSmáxVD dos grupos **F** e **FT** (Figura 9), apresentaram valores elevados que indicam o desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP). Como possível consequência desse processo, parte do aumento da pós-carga do VD em decorrência do aumento da resistência vascular arterial pulmonar. A pós-carga em condições elevadas, exige do VD maior trabalho para que o sangue possa ser ejetado para a circulação pulmonar. Com a pressão dos vasos pulmonares alta, o VD bombeia o sangue com mais força para dentro dos pulmões para que assim se realize as trocas gasosas. Como resultado deste processo, pode ter o aumento do gasto energético do miocárdio.

Com o desenvolvimento da hipertensão pulmonar, o VD dos animais EFC sofreu adaptações induzidas pelo aumento da pós-carga ventricular, essa característica alterou a pressão sistólica do VD, aumentando-a. Estas alterações acarretam em hipertrofia ventricular direita, e, consequentemente, resulta no processo de remodelação cardíaca até levar à falência do VD (CHEN et al., 1998; SZABO et al., 2006). Os nossos resultados referentes ao grupo **F**, configuraram com maior percentual de água no VD, indicando remodelação cardíaca. Isso influenciou no aumento da sobrecarga do VD e elevação da PSmáxVD .

Em nossos estudos encontramos aumento estatístico significante para retenção hídrica nos pulmões dos ratos **F**, sendo indicativo de congestão pulmonar (PORTES; TUCCI, 2006). Esses achados podem corroborar para o aumento da PSmáxVD e implicar no processo de remodelação cardíaca.

Outra possível influência para a elevação da PSmáxVD, seria em decorrência da hipóxia, acarretada pelo monóxido de carbono (SMITH; FISHER, 2001) que é produzido durante a queima do cigarro. O estudo realizado por Loennechen e outros (1999), mostraram que a exposição crônica ao monóxido de carbono (CO) manteve os níveis de carboxiemoglobina similar ao observado em fumantes, elevando, por

isso, a expressão de endotelina-1, ou seja, a exposição crônica à fumaça de cigarro resulta no processo de remodelação cardíaca devido ao aumento do CO.

Quando analisamos os dados da PSmáxVD do grupo **FT**, comparando-o com o grupo **CT**, podemos observar que o treinamento não influenciou na redução da PSmáxVD. Isto indica que a carga/intensidade de exercício não foi suficiente para atenuar os efeitos deletérios da EFC no grupo **FT**. Entretanto, os benefícios promovidos pelo exercício foram significativos no grupo **FT** para a redução do teor de água do VD e no pulmão.

Estudos anteriores documentaram que ratos espontaneamente hipertensos (SHR) sedentários e ratos SHR treinados (natação), demonstraram que o treinamento físico foi capaz de atenuar os efeitos do processo de remodelação cardíaca induzido pela hipertensão, reduzindo, dessa forma, a pressão arterial sistólica e ainda desenvolvendo a hipertrofia com melhoramento funcional. No entanto, os animais SHR sedentários desenvolveram remodelação cardíaca (IEMITSU et al., 2001). Em decorrência dos nossos achados e na tentativa de descobrir os prováveis mecanismos que podem estar envolvidos no processo de remodelação cardíaca induzida pela EFC, podemos levantar três possíveis mecanismos :Primeiro, a EFC pode provocar aumento da pressão na circulação sistêmica, desse modo, o coração trabalha com maior sobrecarga e desenvolve remodelação cardíaca. Já o segundo possível mecanismo de remodelação cardíaca induzido pela EFC pode ter iniciado na agressão do músculo miocárdico e, consequentemente, desenvolveu a hipertensão. No terceiro mecanismo, a soma dos dois possíveis mecanismos acima citados, pode agredir o coração e os vasos simultaneamente, resultando em remodelação cardíaca.

5.2.2 Pressão diastólica inicial, diastólica final e derivada de pressão sobre o tempo (dP/dt)

No presente estudo observamos que houve a instalação da hipertensão pulmonar, este processo pode ser verificado pela alteração da PSmáxVD, que foi aumentado nos grupos **F** e **FT**, assim como as pressões diastólicas iniciais e finais do ventrículo direito (PDIVD e PDFVD).

Encontramos em nossos estudos, o aumento estatístico significante da PDIVD nos animais EFC (**F** e **FT**) indicando alterações na capacidade de relaxamento do ventrículo direito. Com base na literatura a exposição à fumaça de cigarro, essas características resultam nas alterações morfológicas e funcionais cardíacas (PAIVA et al., 2003; CASTARDELI et al., 2005, 2007, 2008; ZORNOFF et al., 2006). Diante dessas informações, observamos que as alterações da função hemodinâmica induzida pela EFC influenciavam no processo de remodelação cardíaca, que causou mudanças na câmara ventricular direita, alterando a pressão de enchimento e relaxamento.

Diversos pesquisadores mostram que a função sistólica do VD é inicialmente preservada com a sobrecarga de pressão, porém, a disfunção diastólica ocorre em consequência da remodelação cardíaca (GAYNOR et al., 2005; MARUYAMA et al., 2007). O estudo realizado por Gaynor e outros (2007), monstrou que a resposta compensatória do VD para sobrecarga pressórica crônica aumenta a contratilidade, mas prejudica a função diastólica. Além disso, o treinamento físico, na intensidade realizada não foi capaz de atenuar os efeitos da EFC e na taxa tabágica utilizada da variável hemodinâmica PDIVD. No entanto, já se sabe que as alterações promovidas pelo exercício físico crônico de baixa intensidade provocam redução do tônus simpático no coração e benefícios como bradicardia de repouso, diminuição do débito cardíaco e da pressão (IEMITSU et al., 2001; NEGRÃO et al., 2001; SCHEUER, 2007). Estudos com ratos espontaneamente hipertensos, mostraram que houve efeitos benéficos do treinamento crônico, o que provocou na diminuição significativa, tanto da pressão sistólica, como na pressão diastólica (NEGRÃO et al., 2001; IEMITSU et al., 2001).

O impacto do aumento da resistência vascular pulmonar sobre a função ventricular, foi confirmado tanto pelo aumento da PSmáxVD, como pelo aumento da PDIVD e PDFVD nos grupos **F** e **FT**. Deste modo, a EFC aumenta da PDFVD e a PSmáxVD e a associação do aumento destas duas variáveis sobrecarrega o VD e resulta na disfunção hemodinâmica do ventrículo direito e consequentemente no desenvolvimento da remodelação cardíaca.

A disfunção ventricular direita não é causada apenas pela sobrecarga pressórica (SANTAMORE; GRAY, 1995), mas também pela redução da oxigenação do

miocárdio que pode causar isquemia com agravamento da disfunção cardiovascular (BRITO et al., 2011; KREIT, 2004). Conforme descrito em literatura, a EFC provoca hipóxia (SMITH; FISHER, 2001), em consequência da redução do oxigênio no miocárdio devido a produção de monóxido de carbono durante a combustão do cigarro, levando a disfunção ventricular direita.

Outro aspecto importante, a ser considerado, é a avaliação da pré-carga que atinge o seu ápice no final da diástole, no momento em que se registra a PDF, ou seja, quando o VD encontra-se com sua capacidade máxima de volume e obtém a pré-carga, que indica determinado grau de estiramento da fibra miocárdica (BRITO et al., 2011; TUCCI et al., 2001). O estiramento pode ser influenciado por fatores que aumentam ou diminuem o volume do retorno venoso, assim como, a pressão de enchimento diastólico. O que sugere que a EFC pode alterar o retorno venoso ou a capacidade de distensão da parede ventricular durante a diástole. Além disso, observou-se que o treinamento físico não influenciou na redução da PDFVD. Embora seja demonstrado que o exercício promove benefícios para redução da PDF (IEMITSU et al., 2001; SCHEUER, 1973), nosso dados indicam que a EFC pode influenciar em possíveis alterações do débito cardíaco, no fluxo e na concentração de oxigênio inadequado.

Podemos observar, no trabalho, que houve redução significativa na derivada máxima de pressão do ventrículo direito (+dP/dtVD). No grupo **FT** em relação aos grupos **F** e **CT** indicando que a EFC, associada ao treinamento físico, promoveu prejuízo da função contrátil do VD do **FT**. A +dP/dtVD é um indicativo de contratilidade miocárdica (OKOSH et al., 1996 e 1999). Além disso, o aumento encontrado da PDFVD nos grupos **FT** pode ser reflexo não somente da possível disfunção da PSmáxVD, mas um provável prejuízo na contratilidade cardíaca (OKOSHI, 1999), demonstrado pela redução da +dP/dt no grupo **FT**.

A derivada mínima de pressão do ventrículo direito (-dP/dtVD) indica o relaxamento miocárdico, por isso, observamos que a -dP/dtVD aumentou significativamente no grupo **FT**, quando comparados com os grupos **F** e **T**. Entendemos, então, que submeter os animais ao treinamento físico e a EFC reduz a capacidade de relaxamento do VD.

5.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA

Encontramos redução significativa da frequência cardíaca (FC) no grupo **CT** em relação ao grupo **C**, isto indica que o treinamento foi capaz de promover adaptações cardíacas e redução da FC, como foi descrito em literatura (SCHEUER, 1973; NEGRÃO, 2001; MEDEIROS et al., 2004). Além disso, observamos que EFC elevou a FC dos grupos **F** e **FT**, relacionados ao grupo **C** e **CT,** respectivamente. No entanto, o aumento da FC apresentado pelo grupo **FT** foi menor diferença estatística do que no grupo **F**. O treinamento físico foi capaz de atenuar os efeitos da EFC e ainda reduziu a FC em mais de 30 batimentos por minuto (bpm) quando comparado com o grupo **FT**. Citaremos um exemplo para ilustrarmos os efeitos: a FC reduz durante uma hora aproximadamente 1.800 batimentos, em um dia 43.200 batimentos, na semana 302.400 batimentos, durante um mês 9.072.000 batimentos, até ao final do experimento (três meses), a redução foi de aproximadamente 27.216.000 batimentos.

Em estudo com ratos normotensos treinados, utilizando a natação, por 15 semanas, comparados com ratos espontaneamente hipertensos, é observado nos ratos treinados a melhora da função cardíaca, a redução da freqüência cardíaca e o desenvolvimento da hipertrofia fisiológica. Entretanto, os ratos espontaneamente hipertensos desenvolveram hipertrofia cardíaca pela hipertensão caracterizada como patológica, tendo uma diminuição na função cardíaca, além do aumento da FC de repouso e aumento no volume de ejeção (IEMITSU et al., 2001).

5.4 ANÁLISES PRESSÓRICAS, IMEDIATAMENTE APÓS INFUSÃO E DEZ MINUTOS APÓS INFUSÃO

Quando submetemos os animais à infusão, a intenção foi verificar a capacidade funcional do coração em ajustar as variáveis hemodinâmicas na infusão e após dez minutos do final da infusão.

Percebemos que houve aumento estatístico significante da PSmáxVD no grupo **FT** quando comparado com os demais grupos. O comportamento da variável PSmáxVD, no grupo **FT**, manteve-se elevada em todos os momentos do registro hemodinâmico, como observado na figura 08 e na tabela 2 e 5. Isto indica a

dificuldade em ajustar a PSmáxVD na infusão e também após os dez minutos da infusão, o que gera uma provável disfunção sistólica do VD no grupo **FT**. Estudos realizados por Castardeli e outros (2007) mostram que a pressão isovolumétrica sistólica reduziu a capacidade de desenvolver força nos animais EFC. Em relação à influência do treinamento sobre a variável hemodinâmica, na PSmáxVD não foi evidenciado efeitos benéficos em relação a EFC.

Outro aspecto relevante de nosso estudo foi na infusão, o comportamento da pressão diastólica inicial do ventrículo direito (PDIVD) aumentou estatisticamente para o fator EFC. Quando analisamos somente os grupos, encontramos aumento significativo para o grupo **FT** superior ao grupo **F** e **T**. Vale ressaltar que, no momento anterior a infusão a PDIVD, apresentava-se com valores maiores em relação ao grupo **F**. Um possível indicativo para este comportamento da PDIVD é que o VD esteja apresentando dificuldade de ajustar a sua capacidade de relaxamento ao aumento do volume.

O treinamento reduziu a PDIVD no grupo **CT**, quando comparamos com o grupo **C**, contribuindo com alguns estudos (SCHEUER, 1973; ALMEIDA, 2003; NEGRÃO et al., 2001). Vale ainda destacar que, apesar de evidenciar que o exercício promove melhora da capacidade do VD em ajustar no aumento do volume por meio da infusão, o mesmo não aconteceu com o grupo **FT**, que foi submetido ao mesmo protocolo de treinamento, e, por sua vez, não foi suficiente para atenuar o EFC para a PDIVD. Não encontramos diferença estatística significante para PDIVD após dez minutos da infusão .

Na análise realizada dos dados hemodinâmicos da pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD) da infusão, encontramos aumento significativo para os animais EFC (**F** e **FT**), indicando, portanto, que a capacidade do VD em ajustar o aumento de volume durante a infusão e, concomitantemente, após dez minutos da infusão esteja prejudicada. Vale destacar que os ratos **FT** apresentaram aumento da PDFVD e da PsmáxVD. Esta elevação constante da pressão intraventricular, promove prejuízo na contratilidade cardíaca, demonstrado pela redução da +dP/dt (OKOSHI et al., 1996) na infusão. O comportamento da +dP/dt, após os dez minutos da infusão, manteve-se também reduzida, indicando que a capacidade de contração do VD permaneceu prejudicada.

A –dP/dt, dos grupos **FT**, apresentou redução durante e após a infusão,, sugerindo que a EFC associada ao exercício, diminuiu a capacidade de relaxamento do grupo **FT**, implicando assim, em um desajuste na PDFVD. As relações entre o estiramento em repouso e o desempenho mecânico ventricular, indicam que o estiramento miocárdico interfere na intensidade da ativação do fenômeno contrátil, isto é, na contratilidade miocárdica com interação funcional entre o mecanismo de Frank-Starling e a contratilidade miocárdica (LITTLE; DOWNES, 1990).

O grupo **F** apresentou redução significante para FC na infusão em relação ao grupo **FT**. A resposta do treinamento físico na infusão promoveu benefícios com redução da FC sobre os efeitos deletérios da EFC. Chama-nos a atenção o comportamento do grupo **F** e **FT**, pois apresentaram a FC aumentada estatisticamente, no momento da infusão e após os dez minutos da infusão, indicando prejuízo do VD para regulação da FC nos animais EFC.

5.5 ANÁLISES MORFOMÉTRICAS

5.5.1 Alterações morfológicas cardíacas e retenção hídrica

Os resultados apontaram alterações morfológicas frente às agressões propostas (tabagismo e treinamento físico), para corrigir este déficit, utilizamos como fator de correção o peso corporal dos animais. Desta forma, ao aplicar o fator de correção pelo peso corporal em relação ao peso total do VD (VD/PC), encontramos um aumento estatístico do grupo **FT** em relação ao grupo **F**.

Os nossos resultados, referentes aos animais do grupo **F**, configuraram um aumento significativo do teor de água no VD. Confirmamos, devido ao fator anteriormente explicitado, que houve remodelação cardíaca no grupo **F** corroborando com os achados de Castardeli e outros (2005, 2007 e 2008). A remodelação cardíaca promovida pela EFC causa os efeitos deletérios ou patológicos (ZORNOFF et al., 2002; CASTARDELI et al., 2005; PAIVA et al., 2005), confirmando os nossos achados em relação ao grupo **F**, e o consequente desenvolvimento da remodelação cardíaca pela EFC, porém, observamos que o treinamento reduz a retenção hídrica do VD como apresentado pelos grupos **CT** e **FT**. Sugerimos que VD do grupo **FT**

esteja apresentando um processo compensatório, pois mesmo com as alterações hemodinâmicas apresentadas nestes grupos, não houve aumento do teor de água quando comparado com o grupo **F**, indicando remodelação cardíaca.

No estudo realizado por Azevedo e outros (2010), sobre padrão de remodelação cardíaca, evidenciou que animais EFC apresentaram pelo menos um dos quatros padrões de alterações geométricas: normal, hipertrofia excêntrica, hipertrofia concêntrica e remodelação concêntrica. Este mesmo fenômeno é observado em estudos clínicos, no modelo de hipertensão arterial (DÁVILA et al., 2008). Evidência que fundamenta nossos achados a respeito das relações entre alterações hemodinâmicas observadas em nossos estudos (PSmáxVD, PDIVD, PDFVD) com o desenvolvimento do processo de remodelação cardíaca induzida pela EFC.

Como resultados encontramos, o aumento estatístico significante de massa do VD nos grupos **CT** e **FT** e redução teor de água. Os achados indicam que no grupo **CT** configura-se o desenvolvimento de hipertrofia cardiaca e ainda indica que os animais do grupo **FT** estão em processo compensatório, pois mesmo sofrendo alterações hemodinâmicas os corações não apresentaram remodelação cardíaca (IEMITSU et al., 2001). A hipertrofia desenvolvida pelo treinamento aeróbico é de caráter fisiológico, pois apresenta características de melhoramento da atividade contrátil do miocárdio, ademais é um mecanismo adaptativo do coração em resposta ao aumento da atividade miocárdica e do aumento de sobrecarga funcional do músculo cardíaco (MILL; VASSALLO, 2001; IEMITSU et al., 2001). Entretanto, como já foi relatado por outros autores, o modelo de EFC tem caráter patológico, promovendo remodelamento cardíaco (ZORNOFF et al., 2002; CASTARDELI et al., 2005; PAIVA et al., 2005),

Ao submeter os animais a EFC, associado ao treinamento físico (grupo **FT**), podemos verificar a ocorrência do desenvolvimento de hipertrófica cardíaca, pois apresentou massa do VD aumentada, valores próximos ao grupo **CT** e teor de água semelhante aos grupos **C** e **CT**. Contudo, ao relacionar nossos achados morfológicos, massa de VD com as alterações hemodinâmicas, sugere que a hipertrofia desenvolvida no VD do grupo **F** seja, pelo menos, um dos quatro formatos de remodelação induzido pela EFC, como: padrão normal, hipertrofia excêntrica, hipertrofia concêntrica e remodelação concêntrica (AZEVEDO et al., 2010); o que resulta em disfunção ventricular (CASTARDELI et al., 2005).

Em relação ao peso total do ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal (VE/PC), encontramos aumento estatístico significante para o grupo **F** em relação ao **C**, e o teor elevado de água no grupo **F**. Estes dados sugerem que a EFC provocou remodelação cardíaca, contribuindo com os achados de Castardeli e outros (2005). Entretanto, é importante ressaltar que, o grupo **FT** apresentou massa do VE e redução do teor de água semelhante ao grupo **CT**, estes dados indicam que nos ratos do grupo **FT** o treinamento atenuou os efeitos de retenção hídrica pela EFC no VE.

5.5.2 Alterações morfológicas pulmonares e retenção hídrica

Para análise do peso total do pulmão foi utilizado, como fator de correção, o peso total do pulmão corrigido pelo peso corporal (Pulmão/PC). Encontramos aumento estatístico significante do Pulmão/PC no grupo **F**, ao relacioná-lo com os grupos **FT** e **C**, isto pode ser indicativo de prejuízo pulmonar induzido pela EFC. Sugerimos, então, que o fator EFC, aumenta a retenção de água nas células pulmonares, indicando, desse modo, que as alterações hemodinâmicas sofrem influência do efeito da EFC nos pulmões. Contrariamente ao que ocorreu com os animais **F,** os animais treinados (**CT** e **FT** não apresentaram aumento do conteúdo hídrico nos pulmões, aludindo ao benefício funcional possibilitado pela intensidade proposta do protocolo de exercício físico a atenuar o efeito da EFC.

6 CONCLUSÕES

Diante das informações geradas neste estudo, podemos concluir que:

1. A exposição crônica à fumaça de cigarro provocou disfunção ventricular direita com desenvolvimento de hipertensão pulmonar, alteração das variáveis hemodinâmicas e remodelação cardíaca.

2. A intensidade e a carga de treinamento físico estipulada no protocolo de natação não foram suficientes para atenuar os efeitos agressivos da exposição crônica à fumaça de cigarro para os parâmetros funcionais, entretanto houve influencia benéfica para os parâmetros morfométricos do coração e pulmão. O fator treinamento foi capaz de atenuar os efeitos da exposição crônica à fumaça de cigarro para a variável frequência cardíaca e para as variáveis morfológicas do ventrículo direito, ventrículo esquerdo e pulmão.

7 REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, R. D.; KASINSKI, N.; SOUZA, B. F. Classificação e diagnostico da hipertensão pulmonar. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.21, n.3, 2011.

2. ALMEIDA, R. D.; KASINSKI, N.; SILVEIRA, A. J. Hipertensão pulmonar no tromboembolismo pulmonar crônico. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.21, n.3, 2011.

3. ARCHER, S. L, MICHELAKIS, E. D. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. **New England Journal of Medicine**, v.361, p. 1864-71, 2009.

4. ARONOW, W. S.; DENDINGER, J.; ROKAW, S. N. Heart rate and carbon monoxide level after smoking hight, low non nicotine cigarette. **Pakistan Institute of Medical Sciences**, v.74, p.697-702, 1971.

5. AZEVEDO, S. P. et al. Padrão de remodelação cardíaca e função ventricular em ratos expostos à fumaça de cigarro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.94, n.2, p.224-228, 2010.

6. BACAL, F.; FREITAS, A. Hipertensão pulmonar na insuficiência cardíaca. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.21, n.3, 2011.

7. BARBOSA, C.E. et al. Repolarização precoce no eletrocardiograma do atleta. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.82, n. 1, p.103-7, 2004.

8. BARUZZI, C. A. Função do ventrículo direito **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.47, n.6, p.435-442, 1976.

9. BOEIRA, S. L. **Atrás da cortina de fumaça tabaco, tabagismo e meio ambiente**. Itajaí, Editora UNIVALI, 2002.

10. BREGAGNOLLO, E. A. et al. Papel relativo da remodelação geométrica do ventrículo esquerdo, morfológica e funcional do miocárdio na transição da hipertrofia compensada para a falência cardíaca em ratos com estenose aórtica supravalvar. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.88, n.2, p.225-233, 2007.

11. BRITO, F. F. et al. Hemodynamic effects of experimental acute right ventricular overload. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.96 n.4, p:284-292, 2011.

12. Carvalho, Mario Cesar Carvalho. **O Cigarro**. Publifolha. São Paulo, 2001.

13. CASTARDELI, E. Chronic cigarette smoke exposure results in cardiac remodeling and impaired ventricular function in rats. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.84, p.320-4, 2005.

14. CASTARDELI, E. Exposure time and ventricular remodeling induced by tobacco smoke exposure in rats. **Medical Science Monitor**, v.14, n.6, 2008.

15. CHARLTON, A. Medicinal uses of tobacco in history. **Journal of the royal society of medicine**, v. 97, p. 292–296, 2004.

16. CHEN, E. P. et al. Pharmacological strategies for improving diastolic dysfunction in the setting of chronic pulmonary hypertension. **Journal of the American Heart Association Circulation**, v.97, p.1606-12, 1998.

17. CHRISTOU, H. et al. Prevention of hypoxia-induced pulmonary hypertension by enhancement of endogenous heme oxigenase-1in the rat. **Journal of the American Heart Association Circulation**, v.86, p.1224-9, 2000.

18. CICOGNA, A. C.; OKOSHI, M. P.; OKOSHI, K. História natural da remodelação miocárdica: da agressão aos sintomas. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado São Paulo**, v.1, p.6-16, 2000

19. DÁVILA, D. F. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: should echocardiografhy guide the pharmacological treatment. **International Journal of Cardiology**, v,124, p.134-8, 2008.

20. Committee on Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the care and use of laboratory animals. Bethesda: **National Institute of Health,** 1985.

21. De ANGELIS, et al. Exercise training in aignig: hemodynamis, metabolic and oxidative stress evolution. **American Heart Association**, v.30, n.3, 1997.

22. DENIPOTE, F. et al. Influence of taurine on cardiac remodeling induced by tobacco smoke exposure. **Journal Cellular Physiology and Biochemistry**, v.27, p.291-298, 2011.

23. DÓREA, L. E.; LOTUFO, A. P. Framingham Heart Study e a teoria do contínuo de Pickering: duas contribuições da epidemiologia para a associação entre pressão arterial e doença cardiovascular. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.8, n.2, 2001.

24. DUBE, M.; GREEN, C. R. Methods of collection of smoke for analytical purpose. **Recent Advances in Tobacco Science**; v.2, n.42, 1982.

25. FARBER, H. W.; LOSCALZO J. Pulmonary arterial hypertension. **New England Journal of Medicine**, v.351, p.1655-65, 2004.

26. FRIEDEN, T. R. Adult tobacco use levels after intensive tobacco control measures: New York City, 2002–2003. **American Journal of Public Health**, v.95, p.1016–23, 2005.GLANTZ, S. A.; PARMLEY, W. W. Passive Smoking and Heart Disease**:** Mechanisms and Risk, **Journal American Medical Association**, v.273, n.13,p.1047-1053, 1995.GAUDRON, P. et al. Time course of cardiac structural, functional and electrical changes in asymptomatic patients after myocardial infarction: their interrelation and prognostic impact. **Journal of the American College of Cardiology**, v.38, p.33-40, 2001.

29. GAYNOR, S. L. et al. Right atrial and ventricular adaptation to chronic right. **Journal of the American Heart Association Circulation**, v.97, n.3, 2005.

30. GHORAYEB, N. et al. Avaliação cardiológica pré-participação do atleta. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.2, n.97, p.98-104, 2005.

31. GHORAYEB, N. et al. Hipertrofia ventricular esquerda do atleta. Resposta adaptativa fisiológica do coração. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v.85, n.3, p.85-90, 2005.

32. GIDDING, S. S, et al. Cardiac function in smokers and nonsmokers: the cardiac study. **American College of Cardiology**, v.26, n.1, p.211-6, 1995.

33. GONÇALVES, G. et al. O bloqueio do sistema renina-angiotensina atenua a remodelação cardíaca de ratos submetidos a estenose aórtica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.84, n 4, 2005.

34. GREEN, C. R.; RODGMAN, A. The tobacco chemist research for conference a half-century forum for advances analytical methodology of tobacco and produs. **Recent Adv Tobacco Scienc**, v.22, p.1311-15, 996.

35. GREENSPAN, K. Some effects of nicotine on cardiac automaticity, conduction, and inotropy. **Archives of Internal Medicine**, v.6, p.707-12, 1969.

36. HAAK, T. et al. Elevated endothelin-1 levels after cigarette smoking. **Archives Internal of Medicine**, v.43, p.267-9, 1994.

37. HAXBY, D. G. Treatment of nicotine dependence. **American Society of Health System Pharmacists**, v.52, p.265-81, 1995.

38. HEMMES, A. R.; CHAMPION, H. C. Right heart function and hemodynamic in pulmonary hypertension. **International Journal of Clinic Practice**, v.160, n.62, 2008.

39. HOUDI, A. A. et al. Cardiovascular responses to cigarette smoke exposure in restrained conscious rats. **Journal Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.27, n.5, p.646-53, 1995.

40. HOWARD, G. et al. Tabagismo e progressão da aterosclerose. **JAMA Brasil**, v.2, n.3, 1998.

41. IEMITSU, M. et al. Cardiac Hypertrophy by hypertension and exercise training exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism**. Archives of Internal Medicine**, v.5, p.612-19, 2001.

42. JANSSENS S. et al. Pressure overload-induced right ventricular dysfunction and remodeling in experimental pulmonary hypertension: the right heart revisited. **European Society of Cardiology**, v.12, 2007.

43. KAWUT, S. M. et al.; Determinants of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension. **The American College of Chest Physicians**, v.135, p.752-759, 2009.

44. KHOSLA, S. et al. Cardiovascular effects of nicotine: relation to deleterious effects of cigarette smoking. **American Heart Journal**; v.127, p.1669-72, 1994.

45. KREIT, J. W. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. **The American College of Chest Physicians**, v:125, n.4, p:1539-45, 2004.

46. La ROVERE, M. T*. et al.* Shot-term heart rate variability strongly predicts death in chronic heart failure patients. **Journal of the American Heart Association Circulation**, v.107, n.9, 2003.

47. LATERZA, M. et al. Exercício físico regular e controle autonômico na hipertensão arterial. **Revista Sociedade de Cardiologia do Rio de Janeiro**, v.21, n.5, 2008

48. LITTLE, W. C.; DOWNES, T. R. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.32, n.273, 1990.

49. LOENNECHEN, J. P. et al. Chronic carbon monoxide exposure in vivo induces myocardial endothelin-1 expression and hypertrophy in rat. **Journal Pharmacologic Toxicoligic**, v.85: p.192-7 1999.

50. MARANO, G. et al. Sympathectomy inhibits the vasoactive effects of nicotine in conscious rats. **Research Cardiovascular**, v.42, p.201-5, 1999.

51. MARQUES, P. A. et al. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.23, n.4 p.200-14, 2001.

52. MARUYAMA, H. et al. Granulocyte colony-stimulating factor prevents progression of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats. **Journal of the American Heart Association Circulation**, v.71, n.1, p.138-43, 2007.

53. MATSUBARA, L. S. Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão ou de volume no coração de ratos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, n.2, 2006.

54. MATSUO, S. et al. Cardiac sympathetic dysfunction in an athlete's herat detected by 123 i-metaiodobenzy iguanidine scintigraphy. **Japanese Circulation Journal**, v.65, p.371-4, 2001.

55. MEDEIROS, A. et al. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. **Revista Educação Física**, v.14, n.1, 2000.

56. MEDEIROS, A. et al. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. **Brazilian Journal of Medical and Biologic**, v.37, n. 12, 2004.

57. MENDES, et al. Remodelamento cardíaco e estenose aórtica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.94, n.1, p. 62-70, 2010.

58. MENEGALI, T. B. **Efeitos terapêuticos do exercício físico no dano oxidativo pulmonar de camundongos expostos à fumaça do cigarro**. Dissertação (Mestrado em Fisiologia) Criciúma, Janeiro, 2009.

59. MICHELAKIS, E. D. et al. Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. **Journal of the American Heart Association Circulation**, v.118, p.1486-95, 2008.

60. MILL, G. J; VASSALO, V. D. Hipertrofia cardíaca. **Revista Brasileira Hipertensão**, v. 8, p. 63-75, 2001.

61. MUSK, A. W.; KLERK, N. H. History of tobacco and health, **Journal of Respirology**, v.8, p.286–290, 2003.

62. NEGRÃO, E. C. Exercício físico, hipertensão e controle barorreflexo da pressão arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.8 n.1, 2001.

63. NUNES, W. S.; MELLO, R. A. Metabolismo glicídico em ratos submetidos a desnervação do músculo esquelético e ao exercício de natação**. Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.15, n.1, 2009.

64. OKOSHI, M. P, et al. Mechanical, biochemical, and morphological changes in the heart from chronic food-restricted rats. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v.79, n.9, p.754-60, 2001.

65. PAIVA, S. R. et al. Comportamento de variáveis cardíacas em animais expostos à fumaça de cigarro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.81, n.3, p.221-4, 2003.

66. PAIVA, S. A. et al. B-carotene attenuates the paradoxical effects of tobacco smoke on the mortality of rats after experimental myocardial infarction. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.21, n.135, p.2109-13, 2005.

67. PIÑA, I. L. et al. Exercise and heart failure: a statement from the american heart association committee on exercise, rehabilitation, and prevention. **Journal of the American Heart Association Circulation**, v.04, p.1210-1225, 2003.

68. PINTER, C. C. R. Cardiovascular adaptative responses in rats submitted resistance training. Laboratory de bioquímica. **Escola de Educação Física e Esportes**, v.16, 2008.

69. PINTO, B. et al. Análise da função ventricular esquerda por métodos invasivos e não-invasivos. **Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 8, n.2, 1998.

70. PORTES, L. A.; TUCCI, P. J. F. O treinamento físico por natação atenua o remodelamento miocárdico e congestão pulmonar em ratas wistar com insuficiência cardíaca secundária a infarto do miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.12, 2005.

71. OLIVEIRA, R. H.; SCHETTINO, G. Avaliação da pré-carga e preditores de resposta à expansão volêmica durante a ventilação mecânica. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v.17, n.4, 2005

72. OSHI, K.; TUCCI, F. J. P. Mecanismos de Frank-Starling e a primeira derivada temporal de pressão ventricular (DP/DT). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.66, n.04, 1996.

73. OSHI, K. et al. Influência da elevação da pressão diastólica do ventrículo esquerdo sobre os valores da primeira derivada temporal da pressão ventricular (dp/dt). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.73, n.1, 1999.

74. RAFACHO, P. B et al. Tobacco smoke induces remodeling associated with na increase in NADPH oxidase activity. **Journal Cellular Physiology and Biochemistry**, v.27, p.305-312, 2011.

75. RAMOS, P. R.; FERREIRA, M.E.; ARAKAKI, O. J. Benefícios e limitações do tratamento atual da hipertensão arterial pulmonar. **Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.21, n.3, 2011.

76. RUBIN LJ, SIMONNEAU G, GALIE N ET AL. Clinical classification of pulmonary hypertension. **Journal of the American College of Cardiology**, v.43, p.5-12, 2004.

77. RUNO, J. R.; LOYD, J. E. Primary pulmonary hypertension. **The Lancet**, v.361, p.1533-44, 2003.

78. SANTAMORE, W. P.; GRAY, L. J. Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. Mechanism and clinical implications. **The American College of Chest Physicians**, v.107, n.4, p.1134-45, 1995.

79. SANTOS, B. M. R. et al. Influence of physical exercise and sodium intake on arterial pressure and cardiac hypertrophy in rats. **Revista Hospital das Clínicas**, v.4, n.4, p-114, 1999.

80. SCHEUER J. Physical training and intrinsic cardiac adaptations. **Journal of the American Heart Association Circulation**, v.47, p.677-80, 1973.

81. SIGVARDSSON, K. *et al.* Role of the adrenergic nervous system in development of training-induced bradycardia. **Acta Physiololigica Scandinavica**, v.101, n.04, 1977.

82. SHANCER, E. R. Health Effects of Light and Intermittent Smoking. **Journal American Heart Association**, v.121, p.1518-1522, 2010.

83. SMITH, J. C.; FISCHER, H. T. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. **Resist Atherosclerosis,** v.158, p.257-256, 2001.

84. SOUZA, R. Analise contemporânea da história natural da hipertensão arterial pulmonar, **Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.21, n.3, 2011.

85. SUGISAKI, M. M. et al. Myocardial dysfunction induced by food restriction is related to morphological damage in normotensive middle-aged rats. **Journal Biomedical Science**, **v.**12, n.4, 2005.

86. SYLVESTRE, G. L. et al. Effects of physical training on B-adrenergic receptors in rat myocardial tissue. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v.16, p.530-7, 1982.

87. SZABO, G. et al. Adaptation of the right ventricle to increased after load in the chronically volume overload heart. **Asian cardiovascular & thoracic annals**, v. 82, p. 989-95, 2006.

88. SILVIA, C. J.; BRUM, P. C.; NEGRÃO, C. E. Acute e chronic effect of exercise or baroreflex in spontaneously hypertensive rats. **Revisit Hypertension**, v.30, p.714-719, 1997.

89. TODIERE, G. Right ventricular remodeling in system is hypertension: a cardiac MRI study. **American Society of Health System Pharmacists**, v.97 2011.

90. TUCCI, P. J. F. et al. Caracterização funcional da hipertrofia miocárdica induzida pelo isoproterenol e de sua regressão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.77, n.1, p.51-8, 2001.

91. UEHARA, C.; JAMNIK, S.; SANTORO, I. L. Câncer de pulmão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.31, p.266-276, 1998.

92. VALENÇA, S. S.; PORTO, C. L. Estudo imunohistoquímico do remodelamento pulmonar em camundongos expostos à fumaça de cigarro. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.34, n.10; p.787-795, 2008.

93. VILLARREAL, F. J, HONG D, OMENS J. Nicotine-modified postinfarction left ventricular remodeling. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory hysiology,** v.6, p.1103-6, 1999.

94. WALBER, J. L. et al. Exercise capacity and nitrogen loss during a high or low carbohydrate diet. **Medicine & Science in Sports Exercise**, v. 20, n.1, 1988.

95. WISLOFF, U. et al. Intensity-controlled treadmill running in rats: (VO_2 max.) and cardiac hypertrophy. **American Journal Physiology-Heart Circulatory Physiology**, v.280, n.3, 2001.

96. YOUNES, R. N. **O câncer**. Folha Explica, 1ªedição, 2001.

97. ZORNOFF, A. M. L. et al. Remodelamento e seu impacto na progressão da disfunção ventricular. **Revista Sociedade Brasileira de Cardiologia,** v.3, p.371-8, 2002.

98. ZORNOFF, M. A L. et al. Cigarette smoke exposure intensifies ventricular remodeling process following myocardial infarction. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.86, p.276-82, 2006.

APÊNDICE A – Valores do peso corporal, hemodinâmicos e frequência cardíaca.

Peso corporal final

RATOS nº	C (n=10)	F (n=10)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	475	425	310	410
R#2	435	360	450	350
R#3	465	390	425	485
R#4	485	415	315	395
R#5	455	430	365	400
R#6	440,	385	400	345
R#7	420	350	440	405
R#8	465	355	385	360
R#9	405	410	450	430
R#10	465	415		
MÉDIA	451*	393	393	397

*P<0,001, efeito da EFC

Pressão sistólica máxima do ventrículo direito (PSMáxVD) ao final de três meses de tratamento de EFC e ao treinamento (Natação).

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	25,800	34,928	34,928	24,533
R#2	25,817	33,5521	33,5521	22,790
R#3	26,2672	33,9383	33,9383	24,0555
R#4	25,200	33,7582	33,7582	24,7921
R#5	26,744	32,5636	32,5636	24,0555
R#6	25,097	34,6644	34,6644	23,5012
R#7	26,239	31,0772	31,0772	22,7899
R#8			34,1177	
R#9			38,3993	
MÉDIA	25,881	33,497*	33,721**	23,788&

*P<0,001, efeito da EFC;**P<0,001, influência do treinamento e da EFC; **&** P<0,001, efeito do treinamento.

Pressão inicial do ventrículo direito (PDIVD) ao final de três meses de tratamento de EFC e ao treinamento (Natação).

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	2,0891	3,3526	2,9425	0,1654
R#2	2,5710	3,8779	3,7794	-1,0075
R#3	-2,2466	3,8542	2,2406	-1,0340
R#4	-0,1939	3,4969	3,0010	2,3685
R#5	1,4420	2,4947	2,5428	2,3685
R#6	-1,9320	2,9653	4,3740	0,8991
R#7	0,2876	3,5753	2,0123	-1,1340
R#8			2,0100	
R#9			2,0240	
MÉDIA	0,2882	3,3742*	2,7656**	0,3741

* P<0,001, efeito da EFC; **P<0,001,influência do treinamento e da EFC.

Pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD) ao final de três meses de tratamento de EFC e ao treinamento (Natação).

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	3,221	8,290	9,182	3,433
R#2	3,221	8,9699	8,2969	3,010
R#3	3,746	8,5449	9,2835	3,2642
R#4	4,012	7,4004	7,542	2,5141
R#5	4,012	8,6595	8,1992	3,6337
R#6	4,388	7,7868	7,3200	3,0688
R#7	4,746	8,2314	7,8593	3,8354
R#8			8,4170	
R#9			3,6069	
MÉDIA	3,907	8,269*	7,745**	3,251

* *P*<0,001, efeito da EFC;***P*<0,001, influência do treinamento e da EFC

Derivada máxima de pressão do ventrículo direito (+dP/dtVD) ao final de três meses de tratamento de EFC e ao treinamento (Natação).

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	994,283	1206,73	714,439	1107,690
R#2	1114,870	1053,77	825,007	1107,690
R#3	825,915	1074,07	765,47	949,446
R#4	912,445	1046,17	743,358	949,447
R#5	1166,390	1053,75	805,956	949,447
R#6	933,903	1185,47	756,816	1181,61
R#7	1089,550	1103,15	864,468	949,446
R#8			45,2536	
R#9			985,308	
MÉDIA	1005,337	1103,301	722,897*	1027,825

* *P*=0,004, interação estatística entre EFC e treinamento

Derivada mínima de pressão (-dP/dtVD)ao final de três meses de tratamento de EFC e ao Treinamento (Natação).

-dP/dt (mmHg/s)				
RATOS nº	**C (n=07)**	**F (n=07)**	**FT (n=09)**	**CT (n=07)**
R#1	-877,308	-1189,740	-697,428	-1107,690
R#2	-942,144	-1019,77	-739,954	-1107,690
R#3	-825,916	-996,239	-654,903	-949,446
R#4	-912,445	-1046,17	-688,584	-949,489
R#5	-1360,790	-806,777	-594,686	-949,44676
R#6	-933,902	-1103,15	-618,473	-844,008
R#7	-1400,850	-1004,36	-734,333	-949,446
R#8			-573,438	
R#9			-957,422	
MÉDIA	-1036,194	-1023,744	-695,469*	-979,602

* *P*<0,001, interação estatística entre EFC e treinamento

Duração sistólica ao final de três meses de tratamento de EFC e ao Treinamento (Natação).

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	0,163	0,1305	0,126	0,147
R#2	0,141	0,1293	0,1083	0,147
R#3	0,1105	0,1368	0,1314	0,1415
R#4	0,128	0,1400	0,1109	0,149
R#5	0,154	0,1396	0,1538	0,149
R#6	0,157	0,1393	0,1215	0,1025
R#7	0,142	0,1203	0,1384	0,1415
R#8			0,1261	
R#9			0,0953	
MÉDIA	0,142	0,133*	0,123**	0,140

*P= 0,020, efeito da EFC;**P<0,001, influência do treinamento na EFC.

Frequência cardíaca ao final de três meses de tratamento de EFC e ao Treinamento (Natação).

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	T (n=07)
R#1	228,2200	259,8730	231,0240	215,7040
R#2	223,9470	274,8200	234,5820	219,7040
R#3	217,1880	258,9970	220,3320	201,1890
R#4	243,5740	259,6810	240,4840	219,4770
R#5	229,8760	257,9740	240,0000	213,4770
R#6	226,0650	258,9770	223,5180	210,7910
R#7	206,7420	255,6190	170,4850	217,1890
R#8			280,8090	
R#9			229,5390	
MÉDIA	225,0874	260,8487*	230,0859**	213,9330&

*P<0,05, efeito da EFC; **P <0,05, influência do treinamento e da EFC; **&** P<0,05, efeito do treinamento.

APÊNDICE B – Valores hemodinâmicos e frequência cardíaca, imediatamente após infusão e dez minutos após infusão.

Pressão sistólica do ventrículo direito (PSMáxVD) imediatamente após infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	33,4780	43,3807	41,9814	32,8038
R#2	32,9884	35,2557	36,5382	34,3496
R#3	39,0576	34,8745	35,8693	31,3944
R#4	31,1244	30,4338	34,4407	29,2512
R#5	38,7583	39,5069	42,3068	33,8548
R#6	34,6319	34,8905	30,7274	32,8281
R#7	34,8806	30,3172	37,6757	31,3905
R#8			38,6259	
R#9			40,8803	
MÉDIA	34,9885	35,5228	37,6717*	32,2675**

* $P<0,05$, efeito do treinamento; ** $P=0,005$, interação estatística entre EFC e treinamento

Pressão inicial do ventrículo direito (PDIVD) imediatamente após infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	2,159	4,662	5,494	2,000
R#2	2,513	4,34675	5,07025	2,540
R#3	2,98577	3,10881	5,63252	1,4010
R#4	-1,741	4,67455	5,708	1,2488
R#5	3,200	5,0173	6,06414	1,52295
R#6	6,579	3,46356	3,98147	1,41138
R#7	5,129	4,68776	5,29419	2,73992
R#8			4,88773	
R#9			4,99196	
MÉDIA	2,975	4,280*	5,236**	1,838

* $P<0,05$, efeito da EFC; ** $P<0,001$, interação estatística entre EFC e treinamento

Pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD) imediatamente após infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	3,3957	6,4892	7,1043	1,5438
R#2	3,9747	6,5895	7,2582	2,3877
R#3	3,3464	6,5896	7,2186	3,6428
R#4	4,0157	6,6279	8,4229	3,5384
R#5	3,3250	7,6550	7,7895	3,9562
R#6	4,1622	6,1458	7,5529	2,7128
R#7	3,6463	6,2487	7,8320	2,2796
R#8			7,8846	
R#9			7,2974	
MÉDIA	3,3605	6,6208*	7,5636**	2,866

* $P<0,05$, efeito da EFC; ** $P<0,05$, interação estatística entre EFC e treinamento

Derivada máxima de pressão do ventrículo direito (+dP/dtVD) imediatamente após infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	1135,490	1227,450	835,836	1044,2100
R#2	1052,600	1112,85	844,517	1040,6800
R#3	1251,13	1095,17	806,09	1125,91
R#4	1125,910	965,622	722,348	1216,9010
R#5	1166,780	1157,12	806,573	975,6940
R#6	1036,780	1175,31	744,712	1101,6700
R#7	999,293	968,241	847,549	814,3250
R#8			872,574	
R#9			990,804	
MÉDIA	1109,712	1100,252*	830,111**	1045,6271

* *P*=0,003, interação estatística entre EFC e treinamento;** *P*<0,018, efeito do treinamento.

Derivada mínima de pressão do ventrículo direito (-dP/dtVD) imediatamente após infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	T (n=07)
R#1	-1127,530	-1254,050	-838,773	-1044,210
R#2	-1078,250	-1053,1	-779,809	-1016,230
R#3	-1284,59	-1064,5	-781,245	-973,105
R#4	-1142,100	-947,178	-699,037	-831,412
R#5	-1189,770	-1139,56	-844,348	-977,216
R#6	-948,028	-1082,63	-661,419	-1090,46
R#7	-999,063	-949,043	-820,94	-736,91
R#8			-828,601	
R#9			-912,049	
MÉDIA	-1109,904	-1070,009*	-796,247**	-952,792

P*<0,05, efeito da EFC; *P*<0,05, interação estatística entre EFC e treinamento

Duração diastólica imediatamente, imediatamente após infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	T (n=07)
R#1	0,123	0,141	0,137	0,133
R#2	0,122	0,125	0,138383	0,139
R#3	0,0978194	0,142	0,156471	0,16603
R#4	0,127	0,141	0,209573	0,170835
R#5	0,142	0,170	0,146143	0,204353
R#6	0,187	0,128	0,17845	0,134712
R#7	0,139	0,140	0,203497	0,119751
R#8			0,164303	
R#9			0,135992	
MÉDIA	0,134	0,141	0,163*	0,152

* *P*<0,05, interação estatística entre EFC e treinamento

Frequência cardíaca no momento da infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	T (n=07)
R#1	230,6400	260,9510	223,8080	237,8200
R#2	233,8420	250,3240	238,9440	204,6760
R#3	267,9440	260,2830	229,3450	227,6100
R#4	238,6440	252,3270	235,8710	200,4850
R#5	221,2760	265,6820	236,8200	216,9010
R#6	240,0600	265,5810	232,3590	218,1040
R#7	226,9540	274,2910	236,4830	221,3160
R#8			239,2660	
R#9			223,8080	
MÉDIA	237,0514	261,3484*	233,856**	218,1303&

*P<0,05, Efeito da EFC;**P <0,05, influência do treinamento e da EFC,& P<0,05, efeito do treinamento

Pressão sistólica máxima do ventrículo direito (PSMáxVD) após dez minutos da infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	25,609	36,398	36,9814	25,340
R#2	26,698	33,6342	34,5382	24,106
R#3	25,3542	31,5	33,0093	23,7729
R#4	26,321	30,8663	34,4407	24,3178
R#5	25,497	33,9989	33,3068	25,0445
R#6	26,448	33,1437	34,7274	25,3467
R#7	25,775	29,4704	34,0057	24,8633
R#8			36,6259	
R#9			34,1203	
MÉDIA	25,957	32,716*	34,1405**	24,684

*P<0,05, efeito da EFC;**P <0,05, influência do treinamento e da EFC

Pressão diastólica final do ventrículo direito (PDFVD) após dez minutos da infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	3,3957	7,4892	10,1043	1,5438
R#2	3,9747	9,5895	9,2582	2,3877
R#3	3,3464	9,3896	9,2186	3,6428
R#4	5,0157	9,3279	8,4229	3,5384
R#5	4,3250	9,5450	9,7895	3,9562
R#6	4,1422	7,1458	7,5529	2,7128
R#7	3,6463	9,1456	8,8320	2,1796
R#8			8,8846	
R#9			10,2974	
MÉDIA	3,9780	8,8047*	9,1512**	2,8516

* P<0,05, efeito da EFC;**P<0,010, interação estatística entre EFC e treinamento

Derivada máxima de pressão do ventrículo direito (+dP/dt) após dez minutos da infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	1135,4900	1227,4500	835,8360	1044,2100
R#2	1052,6000	1112,8500	844,5170	1040,6800
R#3	1251,1300	1095,1700	806,0900	1125,91
R#4	1125,9100	965,6220	722,3480	1216,9010
R#5	1166,7800	1157,1200	806,5730	975,6940
R#6	1036,7800	1175,3100	744,7120	1101,6700
R#7	999,2930	968,2410	847,5490	1014,3250
R#8			872,5740	
R#9			990,8040	
MÉDIA	1109,7119	1100,2519	830,1114*	1074,1986

* *P*<0,001, interação estatística entre EFC e treinamento

Derivada mínima de pressão do ventrículo direito (-dP/dt) após dez minutos da infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	-1074,550	-1009,560	-652,298	-902,570
R#2	-1102,840	-986,12	-608,591	-981,719
R#3	-1001,51	-986,096	-705,313	-925,562
R#4	-1048,970	-930,082	-605,091	-788,258
R#5	-1205,460	-822,911	-860,453	-966,347
R#6	-842,159	-1011,13	-645,468	-1069,49
R#7	-875,662	-932,87	-666,385	-688,407
R#8			-719,729	
R#9			-888,522	
MÉDIA	-1021,593	-954,110*	-705,761**	-903,193&

* *P*<0,05, interação estatística entre EFC e treinamento;***P*<0,05, efeito do treinamento.

Duração sistólica após dez minutos da infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	0,159	0,155	0,155	0,146
R#2	0,137	0,135	0,121609	0,134
R#3	0,1278	0,120	0,155738	0,174237
R#4	0,128	0,117	0,152271	0,30263
R#5	0,125	0,113	0,14496	0,156015
R#6	0,125	0,121	0,143866	0,165134
R#7	0,148	0,110	0,154675	0,111551
R#8			0,140163	
R#9			0,131117	
MÉDIA	0,136	0,124	0,144	0,170*

* *P*<0,05, efeito do treinamento

Frequência cardíaca, após dez minutos da infusão.

RATOS nº	C (n=07)	F (n=07)	FT (n=09)	CT (n=07)
R#1	209,4940	273,0850	225,5200	200,7480
R#2	230,3450	241,5700	226,5040	211,6980
R#3	247,5040	259,0040	228,7610	216,0500
R#4	217,1320	265,0760	229,8670	203,8420
R#5	277,8150	261,1780	255,7210	216,8140
R#6	221,2760	259,5300	230,2040	217,6240
R#7	220,2210	244,0800	252,1930	238,1680
R#8			210,6410	
R#9			249,2190	
MÉDIA	231,97	257,65*	234,29**	214,99&

* P<0,05, efeito da EFC;** P <0,05, influência do treinamento e da EFC; & P<0,05, efeito do treinamento

APÊNDICE C – Valores das variáveis morfométricas do ventrículo direito, ventrículo esquerdo e pulmão.

Variáveis morfométricas do ventrículo direito corrigido pelo peso corporal (VD/PC)

RATOS nº	C (n=08)	F (n=08)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	0,5891	0,5280	0,7574	0,5089
R#2	0,5191	0,5736	0,6918	0,7293
R#3	0,4753	0,5086	0,6706	0,5648
R#4	0,4227	0,5221	0,5794	0,6133
R#5	0,5215	0,5614	0,6263	0,9754
R#6	0,4151	0,5293	0,5985	0,6114
R#7	0,6030	0,4561	0,4348	0,6633
R#8	0,5753	0,3178	0,6018	0,4463
R#9			0,6489	
MÉDIA	0,5151	0,5001	0,6233*	0,6391**

* P<0,05, efeito da EFC;** P <0,05, influência do treinamento e da EFC.

Variáveis morfométricas do ventrículo esquerdo corrigido pelo peso corporal (VE/PC)

RATOS nº	C (n=08)	F (n=08)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	1,6088	1,6311	2,3768	1,9740
R#2	1,2039	1,9215	2,2793	2,0522
R#3	1,7355	1,8086	1,9181	2,1719
R#4	1,7635	2,0117	2,2657	2,4133
R#5	1,7314	2,1786	2,1238	2,4255
R#6	1,8230	2,8245	2,3465	2,0738
R#7	1,8504	2,0432	2,3152	2,1664
R#8	1,6763	2,1961	1,9468	2,2070
R#9			1,1031	
MÉDIA	1,6741	2,0769*	2,0750	2,1855**

* P<0,05, efeito da EFC;** P<0,05, efeito do treinamento.

Variáveis morfométricas do pulmão corrigido pelo peso corporal (Pulmão/PC)

RATOS nº	C (n=08)	F (n=08)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	3,9421	3,7282	5,0823	5,3971
R#2	3,8315	3,6731	5,4916	4,4672
R#3	3,9871	3,6777	3,8993	5,8203
R#4	4,2268	4,2488	5,2825	5,0750
R#5	4,0011	6,0743	4,1247	5,9936
R#6	5,0381	4,9259	4,1500	4,5669
R#7	4,8311	5,3856	4,1477	6,5378
R#8	4,0559	5,0357	4,2696	6,6435
R#9			4,7073	
MÉDIA	4,2392	4,5937	4,5728	5,5627*

*P<0,05, efeito do treinamento

APÊNDICE D –Valores de retenção hídrica do ventrículo direito, ventrículo esquerdo e pulmão.

Retenção hídrica do VD

RATOS nº	C (n=08)	F (n=08)	FT (n=09)	CT (n=08)
R#1	77,7	84,7	79,2	79,3
R#2	80,5	84,5	79,6	71,1
R#3	79,5	84,7	80,1	78,6
R#4	79,8	87,6	78,8	78,5
R#5	78,1	81,7	79,7	78,7
R#6	78,4	86,9	79,1	79,4
R#7	74,9	85,6	78,6	81,1
R#8	78,4	85,6	79,1	79,6
R#9			80,1	
MÉDIA	78,4	85,2*	79,4	78,3

* P<0,05, efeito da EFC

Retenção hídrica do VE

RATOS nº	C (n=08)	F (n=07)	FT (n=09)	T (n=07)
R#1	77,7	82,1	78,7	77,5
R#2	79,5	81,7	78,5	77,8
R#3	79,8	81,5	78,5	77,9
R#4	79,8	82,0	78,5	77,9
R#5	79,1	84,1	77,9	78,4
R#6	78,4	84,8	80,1	77,9
R#7	77,1	86,1	78,6	78,7
R#8	78,2	86,4	77,8	77,3
R#9			78,1	
MÉDIA	78,7	83,6*	78,5	77,9

* P<0,05, efeito da EFC

Retenção hídrica do pulmão

RATOS nº	C (n=08)	F (n=08)	FT (n=09)	T (n=08)
R#1	79,0	82,7	80,2	83,0
R#2	79,8	82,1	78,2	79,7
R#3	74,6	81,3	79,7	81,2
R#4	78,8	81,7	78,7	78,2
R#5	79,6	84,9	79,7	74,4
R#6	77,2	84,1	78,7	74,4
R#7	80,8	85,8	78,8	80,7
R#8	76,7	79,5	79,3	79,7
R#9			78,7	
MÉDIA	78,3	82,79*	79,1	78,9

* P<0,05, Efeito da EFC

ANEXO I

Fórmula exemplifica da correção do alfa

Verificação do número de comparações possíveis.

Ex:	**C** vs **F**	**F** vs **CT**	**CT** vs **TF**
	C vs **CT**	**F** vs **TF**	
	C vs **TF**		

Controle **(C)**, Fumante **(F)**, Fumante treinado **(FT)** e Controle treinado **(CT)**

Total: seis comparações

ANOVA de 2 vias do Sigmastart apresenta apenas quatro interações.

Ex:	**C** vs **F**	**CT** vs **TF**
	C vs **CT**	**F** vs **TF**

Total: quatro comparações

As interações que não são realizadas:

C vs **TF** **F** vs **CT**

Total: duas comparações

Quando usa o controle: São realizadas seis comparações a 5%

Com a retirada do grupo controle: São realizadas duas comparações a 5% (no entanto, ao corrigir o valor de *p* para o número de comparações que quero observar, ou seja, apenas duas comparações).

<u>1ª Correção (acertar o valor para o número de comparações</u>)

Exemplo da PDF, a interação entre FT X CT o valor de *p* é = <u>0,058</u>

Cálculo para descobrir o alfa

4 comparações —— 0,05 (5%)

2 comparações —— X

X= $\frac{0,05 \times 2}{4} = 0,025$

<u>2º Cálculo da correção do p encontrado:</u>

4 comparações —— 0,05 (5%) —— (valor de *p* encontrado no teste já realizado)

2 comparações —— 0,05 (5%) —— (0,058)

Correção:

6 comparações —— 0,05 (5%) —— (0,058)

2 comparações —— 0,025 (calculado anteriormente) —— X

0,05 (5%) —— 0,058 (valor de *p* encontrado no teste já realizado)

0,025 —— X

X= $\frac{0,058 \times 0,025}{0,05}$

X= 0,029 (novo valor do p)

Neste exemplo, podemos observar que antes o valor de p era 0,058 (não há diferença estatística) e, agora, com o valor de *p* corrigido existe diferença estatística (p= 0,029).