

Implicações do tabagismo sobre o controle autônomo cardíaco

Smoking implications on cardiac autonomic control

Beatriz Martins Manzano¹, Luiz Carlos Marques Vanderlei², Ercy Mara Cipulo Ramos², Dionei Ramos².

¹Programa de pós-graduação em Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT – UNESP, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

²Departamento de Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT – UNESP, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

Resumo O tabagismo é considerado um dos principais fatores de risco modificáveis de doenças cardiovasculares e suas complicações. Além disso, o fumo promove modificações na modulação autonômica a qual pode ser avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), uma ferramenta de aplicação simples, não-invasiva e de baixo custo que descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos e reflete a atividade da divisão autônoma do sistema nervoso sobre o nó sinusal. Esse estudo pretende reunir informações sobre VFC e tabagismo e descrever os possíveis mecanismos de atuação do tabagismo sobre o controle autonômico cardíaco. As evidências dos estudos demonstram que o tabagismo está fortemente associado à ocorrência de eventos cardiovasculares e à disfunção autonômica, a qual compromete o adequado funcionamento do coração e, embora os estudos sobre tabagismo e índices de VFC ainda apresentem resultados conflitantes, em geral demonstram que o tabagismo crônico leva a ativação simpática e redução da modulação vagal, o que promove diminuição da VFC, condição considerada de alta morbidade e mortalidade cardíaca. Os estudos apontam ainda que a interrupção do fumo pode levar à restauração da função autonômica cardíaca, principalmente em indivíduos jovens e, portanto, medidas que visem à cessação do tabagismo devem ser consideradas como forma de prevenir danos irreversíveis à saúde.

Palavras-chave tabagismo, divisão autônoma do sistema nervoso, frequência cardíaca.

Abstract Smoking is considered an important modifiable risk factor for cardiovascular disease and its complications. Moreover, smoking leads to autonomic dysfunction that can be evaluated by heart rate variability (HRV) an easy application, non invasive and low cost tool, which describes the oscillations in the interval between consecutive heart beats and reflects the autonomic nervous system (ANS) activity on the sinus node. This study intends to give information about HRV and smoking and to describe the possible mechanisms by which smoking act on cardiac autonomic control. Evidence show that smoking is strongly related with cardiac events and autonomic dysfunction, which implicate in suitable cardiac function and, even so, the smoking effects on ANS and HRV indices in some studies are still conflicting, in general demonstrated that chronic smoking causes sympathetic activation and reduces vagal modulation leading to the decrease of HRV indices, which is considered a cause of increased cardiac morbidity and mortality. Studies also point out that the smoking cessation can lead to cardiac autonomic recovery, mainly in young and, therefore, smoking cessation devices should be considered to prevent irreversible damage to health.

Keywords smoking, autonomic nervous system, heart rate.

Introdução

O tabagismo é considerado um dos principais fatores de risco modificáveis de doenças cardiovasculares e suas complicações¹, dentre as quais doença vascular aterosclerótica, hipertensão, infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita².

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial adulta, isto é, um bilhão e 200 milhões de pessoas, seja fumante. O total de mortes por doenças associadas

ao tabaco é de cinco milhões por ano. No Brasil, estima-se que aproximadamente um terço da população seja fumante³.

Alguns dos componentes do tabaco são apontados como responsáveis pela associação entre tabagismo e doenças cardiovasculares, como por exemplo, os metais pesados, dissulfato de carbono, ácido cianídrico, óxido de nitrogênio, dentre outros. Porém, das 4720 substâncias que compõem o cigarro, duas se destacam pelos efeitos danosos a este sistema: a nicotina e o monóxido de carbono (CO)².

Segundo Benowitz et al (1997)⁴ e Hass & Külber (1996)⁵ os efeitos cardiovasculares promovidos pela nicotina ocorrem, principalmente, devido ao aumento da atividade simpática, decorrente do estímulo à liberação de catecolaminas, por meio da ativação dos receptores nicotínicos localizados nas terminações nervosas simpáticas pós-ganglionares periféricas e medula adrenal.

A exposição crônica à nicotina induz à disfunção endotelial vascular, a qual acarreta redução da síntese de óxido nítrico, com conseqüente vasoconstrição, estímulo à adesão de leucócitos no endotélio e subseqüente aterosclerose⁶.

Adicionalmente, a nicotina leva à hipertensão pelo aumento da síntese de catecolaminas⁷ e contribui para arritmias pelo aumento da automaticidade do nó sinoatrial e da condução átrio-ventricular⁸. Outros eventos desencadeados por essa substância são ativação plaquetária, aumento dos níveis de fibrinogênio e aumento da viscosidade sanguínea que levam a doença arterial coronariana⁹.

Em relação ao CO, o principal mecanismo pelo qual atua nas doenças cardíacas é a produção de hipóxia¹⁰. Em estudo recente, Min et al (2009)¹¹ observaram que a exposição ao CO acarreta alterações na função autonômica, principalmente em indivíduos suscetíveis e com riscos de doenças cardiovasculares.

Os mecanismos responsáveis pelos eventos cardiovasculares decorrentes do tabagismo incluem: disfunção endotelial, aterosclerose acelerada, agregação plaquetária aumentada, vasoconstrição coronária e aumento nos níveis de CO¹².

As evidências mostram ainda que o tabagismo leva à disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA), um dos principais fatores de risco para surgimento de eventos cardíacos adversos, como fibrilação ventricular, morte súbita¹³ e arritmias¹ que associadas aos muitos outros danos causados pelo tabaco no sistema cardiovascular, aumentam consideravelmente os índices de morbi-mortalidade em tabagistas.

Em função da importância do adequado funcionamento do SNA devido a sua participação no controle de parte das funções internas do corpo, as condições que produzem desequilíbrio deste sistema, como o tabagismo, pode representar um fator negativo importante e, neste sentido, merece atenção. Estudos referentes ao tema poderão fornecer subsídios tanto para pesquisadores quanto para clínicos que atuam nas diversas áreas da saúde com indivíduos tabagistas.

Desta forma, no sentido de inserir elementos na literatura referente ao tema exposto pretendemos neste estudo reunir informações e descrever os possíveis mecanismos por meio do qual o tabagismo atua sobre o controle autonômico cardíaco.

TABAGISMO e SNA

A maior parte dos efeitos do tabagismo na regulação autonômica cardíaca é atribuída à nicotina¹⁴, agente ativo do cigarro que desencadeia respostas cardiovasculares agudas e crônicas, por meio de ativação simpática, decorrente da liberação de catecolaminas plasmáticas⁶.

Conseqüentemente há um aumento da frequência cardíaca (FC) e da pressão sistêmica (PS), além de espasmo das coronárias, aumento do trabalho do miocárdio e da demanda de oxigênio

com concomitante redução no suprimento deste, o que aumenta a propensão a arritmias e eventos cardíacos¹. Em indivíduos saudáveis, estas alterações são atenuadas pelos bloqueios alfa e beta adrenérgicos, o que indica que esses efeitos são derivados da ativação simpática¹⁵.

Adamopoulos et al (2008)¹⁶ relataram que os efeitos excitatórios simpáticos agudos do cigarro são parcialmente mediados por liberação de catecolaminas, excitação nervosa simpática muscular e aumento da sensibilidade de quimioceptores periféricos, consecutivo à estimulação dos receptores nicotínicos no SNA.

Apesar das evidências, os mecanismos da excitação simpática relacionados ao tabagismo não são claros. Shinozaki et al (2008)¹⁵ e Haass e Kübler (1996)⁵ sugerem três diferentes mecanismos possíveis para essa excitação: 1) estimulação direta do sistema nervoso central; 2) um efeito estimulatório na transmissão simpática ganglionar que leva a um subseqüente aumento na atividade nervosa simpática eferente pós-ganglionar; 3) efeito direto nas terminações nervosas simpáticas periféricas. Grassi et al (1994)¹⁷ observaram ainda que, além da estimulação adrenérgica periférica, há uma perda parcial da habilidade barorreflexa em contê-la.

O tabagismo aumenta ainda a estimulação simpática miocárdica que promove mecanismos responsáveis por quadros de fibrilação ventricular, além de prolongar o intervalo QT que está associado a um aumento da incidência de angina, infarto e morte súbita¹³.

Hering et al (2006)¹⁸ apontaram que as respostas autonômicas ao cigarro são dependentes da idade. Indivíduos jovens respondem ao tabagismo com aumento importante de FC e supressão da atividade simpática central, enquanto que em indivíduos de meia-idade, a elevação da FC é menos acentuada, porém a atividade constritora simpática não é suprimida.

Além da hiperatividade simpática, o tabagismo está associado a uma diminuição do tônus vagal¹⁹, o que foi constatado também por Hayano et al (1990)²⁰ ao avaliarem fumantes pesados, moderados e não fumantes, durante respiração controlada por cinco minutos em supino e em pé, concluindo que tanto o tabagismo agudo quanto o crônico estão associados à redução da atividade parassimpática, com diminuição das respostas posturais na regulação autonômica cardíaca.

A diminuição da modulação vagal parece estar associada ao efeito do cigarro na automaticidade do nodo sinusal¹. Esta redução do tônus vagal é reversível, pois Minami et al (1999)²¹ mostraram que houve aumento da atividade parassimpática uma semana após a cessação do tabagismo. Esse achado reflete a importância e efeitos benéficos imediatos da interrupção do fumo, os quais podem ser favoráveis mesmo em indivíduos expostos cronicamente ao cigarro o que, segundo Najem et al (2006)²², reduz consideravelmente o risco de doenças cardiovasculares.

TABAGISMO e VFC

A disfunção autonômica acarretada pelo tabagismo pode ser avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) termo convencionalmente aceito para descrever as oscilações

dos intervalos entre batimentos consecutivos (intervalos RR), a qual reflete a atividade do SNA sobre o nódulo sinusal, sendo uma importante ferramenta clínica para avaliar e identificar comprometimentos na saúde²³.

A análise da VFC pode ser realizada por meio de métodos lineares, no domínio do tempo (DT) e de frequência (DF)²⁴ e por métodos não lineares (domínio do caos)²⁵.

A análise em DT expressa os resultados de registros contínuos do ECG, em unidade de tempo (milissegundos), medindo-se cada intervalo RR normal, isto é, resultantes da despolarização sinusal, no qual os índices RMSSD (raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes), pNN50 (percentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos) e SDNN (desvio padrão de todos os intervalos RR normais)²⁶ são os mais utilizados. No DF são empregados os componentes espectrais de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF), em unidades normalizadas, e a razão entre estes componentes (LF/HF)²⁷.

Uma variedade de índices não-lineares tem sido utilizada para análise da dinâmica dos intervalos RR em diferentes situações clínicas, tais como: Análise de Flutuações Depuradas de Tendências (a1 DFA), Expoente de Lyapunov, Dimensão de Correlação, Entropia (-ApEn)²⁵ e *plot* de Poincaré²⁸, no entanto, são escassos os estudos que avaliam os efeitos do tabagismo por esses métodos.

Estudos demonstram que o tabagismo crônico leva a ativação simpática e redução da modulação vagal^{29,30} que se caracterizam pela diminuição dos índices de VFC em fumantes³¹.

Eryonucu et al (2000)³² mostraram que os índices de VFC no DT apresentam uma variação circadiana e que são significativamente mais baixos em fumantes em comparação a não-fumantes, principalmente durante o dia. Lucini et al (1996)³³ verificaram aumento de LF que corresponde a ativação simpática e redução de HF que remete a retirada vagal, além de redução de VFC em tabagistas quando comparados a indivíduos controles. Em seu estudo, Kupari et al (1993)³⁴ avaliaram o efeito do número de cigarros sobre índices de VFC e observaram que a VFC era mais baixa em indivíduos que fumavam 10 cigarros ou mais por dia quando comparados a não-fumantes ou àqueles que fumavam menos de 10 cigarros por dia.

Barutcu et al (2005)¹⁴ analisaram a VFC durante manobras de respiração controlada e teste de força muscular e mostraram que a modulação vagal está diminuída em fumantes e quando comparados a não fumantes, nestas condições.

Alyan et al (2008)³⁵ avaliaram os efeitos do cigarro na modulação autonômica por meio da VFC e dos níveis de peptídeo natriurético tipo B n-terminal plasmático (NT pro-BNP) e uma possível relação entre essas variáveis e concluíram que o cigarro causa um aumento em LF, na razão LF/HF, PA, níveis de NT pro-BNP, concomitante com uma redução nos índices SDNN, SDANN, RMSSD e HF.

Apesar de inúmeros estudos apontarem para uma redução da VFC em fumantes crônicos, há ainda resultados conflitantes¹⁴. Kageyama et al (1997)³⁶, não encontraram associação entre tabagismo e VFC, contudo, observaram que a modulação parassimpática em fumantes tende a ser menor do que em não

fumantes e Levin et al (1992)³⁷ encontraram uma tendência a um aumento da FC e diminuição da VFC em tabagistas, quando analisados pelo índice SDNN, mas não encontraram diferenças significantes em LF e HF.

Os efeitos agudos do tabagismo sobre o controle autonômico cardíaco foram também avaliados. No estudo de Hayano et al (1990)²⁰ com fumantes jovens foram observados um aumento na FC, um decréscimo no índice HF três minutos após o fumo e um aumento no índice LF 10 a 17 minutos após o fumo.

Kobayashi et al (2005)³⁸ observaram em taxistas elevação da razão LF/HF durante os primeiros cinco minutos após fumar e tendência à redução de HF, o que sugere ativação simpática aguda, ou retirada vagal ou ambos como consequência do fumo. Em seu estudo, Arosio et al (2006)³⁰ investigaram o balanço simpatovagal de fumantes antes e após o tabagismo e de não-fumantes por meio de teste de estimulação de barorreceptores. A razão LF/HF apresentou uma diminuição durante essa estimulação em ambos os grupos, o que sugere que o tabagismo promoveu estimulação simpática, com consequente aumento na razão LF/HF em repouso e durante estimulação.

Karakaya et al (2007)³⁹ avaliaram o efeito instantâneo do cigarro na VFC em indivíduos não-fumantes e constataram que houve redução dos índices da VFC tanto no DT quanto no DF imediatamente após fumarem um cigarro.

Mais recentemente, métodos não-lineares associados a lineares para avaliação dos efeitos do tabagismo sobre a VFC foram utilizados. Nabors-Oberg (2002)⁴⁰ avaliaram o efeito do tabagismo na função cardíaca por meio de índices lineares (LF, HF e LF/HF) e não-lineares (Entropia) e observaram redução da atividade parassimpática.

Shi et al (2009)⁴¹ examinaram as diferenças no SNA entre fumantes e não-fumantes utilizando métodos lineares e o *plot* de Poincaré e observaram reduções significantes nos valores de HF nos fumantes, bem como dos índices SD1 e SD2, o que sugere que o tabagismo aumenta a atividade simpática. Além disso, a característica concentrada do *plot*, que lhe confere um aspecto de torpedo⁴² implica em VFC reduzida, o que está associada com uma condição cardiovascular ruim.

Estes métodos de análise não-linear têm mostrado uma nova visão sobre as anormalidades do comportamento da FC em várias condições, fornecendo informações prognósticas adicionais quando comparadas com os métodos tradicionais, no entanto, sua utilidade clínica necessita ainda de maiores investigações com grandes populações⁴³.

A VFC pode ser alterada também pelo tabagismo passivo, como demonstrado por Pope et al (2001)⁴⁴ que avaliaram os índices de indivíduos não-fumantes expostos à fumaça do cigarro e observaram que a exposição ao fumo altera a função autonômica cardíaca, refletida por redução da VFC.

Dietrich et al (2007)³¹ sugeriram que essa exposição passiva pode afetar o controle autonômico do coração por meio da ativação de receptores neurais do trato respiratório e pela alteração dos reflexos barométricos. A consequência da disfunção autonômica desencadeada pela exposição ao tabaco pode ser o aumento do risco para arritmias ventriculares e instabilidade vascular plaquetária, o que eventualmente pode

levar à morte por problemas cardíacos.

A redução da VFC é considerada uma condição de alta morbidade e mortalidade cardíaca^{27,45}. No entanto, alguns estudos apontam que a cessação do tabagismo pode levar a restauração da função autonômica. Sucharita et al. (2006)⁴⁶ verificaram que após 12 horas de abstinência a VFC de fumantes jovens e idosos assemelha-se a de não-fumantes e Munjal et al. (2009)⁴⁷ observaram aumento de VFC três dias após a cessação do hábito de fumar.

Yotsukura et al. (1998)⁴⁸ avaliaram a VFC antes e, de um dia a um mês após a cessação do tabagismo. Verificaram que a VFC aumenta já no primeiro dia após a interrupção do hábito e reduz gradualmente ao longo do tempo, o que sugere que os efeitos do cigarro na atividade autonômica são revertidos com a cessação.

Lewis et al (2009)⁴⁹ examinaram a influência da cessação e da terapia de reposição de nicotina (TRN) sobre a FC e série QT durante 30 dias de abstinência e observaram redução dessas variáveis, além de aumento de VFC, mesmo utilizando-se TRN. Contudo, o estudo de Stein et al (1996)⁵⁰ investigaram os efeitos da TRN e cessação sobre a VFC e constataram redução na FC e aumento dos índices no DT e DF na transição do fumo para os adesivos. Após quatro semanas de interrupção sem presença de nicotina, a FC média permaneceu mais alta e a VFC mais baixa do que os valores esperados para adultos saudáveis.

Segundo estudo de Khoury et al (1996)⁵¹ a TRN não representa risco para eventos cardiovasculares em indivíduos saudáveis. Dessa forma, parece ser uma alternativa segura para ampliar o sucesso de intervenções anti-tabagismo, contribuindo significativamente para o restabelecimento da função autonômica e diminuição de doenças cardíacas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da VFC tem se tornado uma importante ferramenta, de aplicação simples, não-invasiva, de baixo custo e eficaz para avaliação do controle autonômico cardíaco, aumentando a utilização clínica desta avaliação, particularmente para estratificação de risco cardíaco em diversas condições, como por exemplo, em tabagistas.

As evidências confirmam que o tabagismo está fortemente relacionado à ocorrência de eventos cardiovasculares e à disfunção autonômica, a qual compromete o adequado funcionamento do coração. No entanto, é importante salientar que a interrupção do tabagismo pode levar à restauração da função autonômica cardíaca, uma vez que a hiperatividade simpática e a redução da modulação vagal são rapidamente revertidas, principalmente em indivíduos jovens e, portanto, medidas que visem à cessação devem ser consideradas como forma de prevenir danos irreversíveis a esses sistemas.

Referências bibliográficas

1. Katz A, Grosbard A. Does it all go up in smoke? Cigarette smoking and tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(9):937-9.
2. Hanna ST. Nicotine effect on cardiovascular system and ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(3):348-58.

3. Planeta CS, Cruz FC. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. *Rev Psiq Clín* 2005;32(5):251-8.
4. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(7):1422-31.
5. Hass M, Kübler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;10(6):657-65.
6. Balakumar P, Kaur J. Is nicotine a key player or spectator in the induction and progression of cardiovascular disorders? *Pharmacol Res* 2009;60(5):361-8.
7. Czernin J, Waldherr C. Cigarette smoking and coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45(5):395-404.
8. Volosin KJ, Brachfeld C, Beaugregard LA, Fabiszewski R. Effect of cigarette smoke on sinus node automaticity. *Am J Cardiol* 1990;65(3):243-5.
9. Ludvig J, Miner B, Eisenberg BJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;149(4):565-72.
10. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(6):1633-8.
11. Min JY, Paek D, Cho S, Min KB. Exposure to environmental carbon monoxide may have a greater negative effect on cardiac autonomic function in people with metabolic syndrome. *Sci Total Environ* 2009;407(17):4807-11.
12. Narkiewicz K, Van de Borne PJH, Hausberg M, Cooley PL, Winniford MD, Davison DE, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998;98(6):528-34.
13. Singh K. Effect of smoking on QT interval, QT dispersion and rate pressure product. *Indian Heart J* 2004;56(2):140-2.
14. Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, et al. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005;10(3):324-9.
15. Shinozaki N, Yuasa T, Takata S. Cigarette smoking augments sympathetic nerve activity in patients with coronary heart disease. *Int Heart J* 2008;49(3):261-72.
16. Adamopoulos D, Van de Borne P, Argacha JF. New insights into the sympathetic, endothelial and coronary effects of nicotine. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(4):458-63.
17. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994;90(1):248-53.
18. Hering D, Somers VK, Kara T, Kucharska W, Jurak P, Bieniaszewski L, et al. Sympathetic neural responses to smoking are age dependent. *J Hypertens* 2006, 24(4):961-5.
19. Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, Zukowska-Grojec Z, Goldstein DS, Eckberg DL. Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 1993;88(2):562-71.
20. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, et al. Short- and long- term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1990;65(1):84-8.
21. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension* 1999;33(1 Pt 2): 586-90.

22. Najem B, Houssière A, Pathak A, Janssen C, Lemogoum D, Khaët O, et al. Acute cardiovascular and sympathetic effects of nicotine replacement therapy. *Hypertension* 2006;47(6):1162-7.
23. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009;24(2):205-17.
24. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996;93(5):1043-65.
25. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde* 2005;12(4):167-71.
26. Ribeiro JP, Moraes Filho RS. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Hipertens* 2005;12(1):14-20.
27. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput* 2006;44(12):1031-51.
28. Voss A, Schroeder R, Truebner S, Goernig M, Figulla HR, Schirdewan A. Comparison of nonlinear methods symbolic dynamics, detrended fluctuation, and Poincaré plot analysis in risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy. *Chaos* 2007;17(1):015120.
29. Gerhardt P, Vorneweg P, Riedasch M, Hohage H. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. *J Auton Pharmacol* 1999;19(2):105-8.
30. Arosio E, Marchi Rigoni A, Prior M, Lechi A. Effects of smoking on cardiopulmonary baroreceptor activation and peripheral vascular resistance. *Eur J Clin Invest* 2006;36(5):320-5.
31. Felber Dietrich D, Schwartz J, Schindler C, Gaspoz JM, Barthélémy JC, Tschopp JM, et al. Effects of passive smoking on heart rate variability, heart rate and blood pressure: an observational study. *Int J Epidemiol* 2007;36(4):834-40.
32. Eryonucu B, Bilge M, Guler N, Uzun K, Gencer M. Effects of cigarette smoking on the circadian rhythm of heart rate variability. *Acta Cardiol* 2000;55(5):301-5.
33. Lucini D, Bertocchi F, Malliani A, Pagani M. A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects. *Cardiovasc Res* 1996;31(4):633-9.
34. Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, Tikkanen MJ. Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 1993;72(12):897-903.
35. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, Ozbakir C, et al. Effects of cigarette smoking on heart rate variability and plasma N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide in healthy subjects: is there the relationship between both markers? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008;13(2):137-44.
36. Kageyama T, Nishikido N, Honda Y, Kurokawa Y, Imai H, Kobayashi T, et al. Effects of obesity, current smoking status, and alcohol consumption on heart rate variability in male white-collar workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69(6):447-54.
37. Levin FR, Levin HR, Nagoshi C. Autonomic functioning and cigarette smoking: heart rate spectral analysis. *Biol Psychiatry* 1992;31(6):639-43.
38. Kobayashi F, Watanabe T, Akamatsu Y, Furui H, Tomita T, Ohashi R, et al. Acute effects of cigarette smoking on the heart rate variability of taxi drivers during work. *Scand J Work Environ Health* 2005;31(5):360-6.
39. Karakaya O, Barutcu I, Kaya D, Esen AM, Saglam M, Melek M, et al. Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability. *Angiology* 2007;58(5):620-4.
40. Nabors-Oberg RE, Niaura RS, Sollers JJ, Thayer JF. The effects of controlled smoking on heart period variability. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2002;21(4):65-70.
41. Shi P, Zhu Y, Allen J, Hu S. Analysis of pulse rate variability derived from photoplethysmography with the combination of lagged Poincaré plots and spectral characteristics. *Med Eng Phys* 2009;31(7):866-71.
42. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol* 1998;274(2 Pt 2):H424-9.
43. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol* 2003;36(Suppl):95-9.
44. Pope CA, Eatough DJ, Gold DR, Pang Y, Nielsen KR, Nath P, et al. Acute exposure to environmental tobacco smoke and heart rate variability. *Environ Health Perspect* 2001;109(7):711-6.
45. Lauer MS. Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med* 2009;76(Suppl 2):S18-22.
46. Sucharita S, Srinivasan K, Vaz M. Is resting heart rate variability following 12 hours of abstinence from smoking similar to that of non smokers? *Indian J Physiol Pharmacol* 2006;50(1):87-9.
47. Munjal S, Koval T, Muhammad R, Jin Y, Demmel V, Roethig HJ, et al. Heart rate variability increases with reductions in cigarette smoke exposure after 3 days. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2009;14(3):192-8.
48. Yotsukura M, Koide Y, Fujii K, Tomono Y, Katayama A, Ando H, et al. Heart rate variability during the first month of smoking cessation. *Am Heart J* 1998;135(6 Pt 1):1004-9.
49. Lewis MJ, Balaji G, Dixon H, Syed Y, Lewis KE. Influence of smoking abstinence and nicotine replacement therapy on heart rate and QT time-series. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30(1):43-50.
50. Stein PK, Rottman JN, Kleiger RE. Effect of 21 mg transdermal nicotine patches and smoking cessation on heart rate variability. *Am J Cardiol* 1996;77(9):701-5.
51. Houry Z, Comans P, Keren A, Lerer T, Gavish A, Tzivoni D. Effects of transdermal nicotine patches on ambulatory ECG monitoring findings: a double-blind study in healthy smokers. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10(2):179-84.

Correspondência

Beatriz Martins Manzano
 Rua José Bonifácio Mori, 239 - Centro
 19200-000 – Pirapozinho – São Paulo.
 E-mail: biamanzano@hotmail.com
