

# Tabagismo e Hipertensão arterial: como o tabaco eleva a pressão

*Smoking and High Blood Pressure: how the tobacco raises the pressure*

Márcio Gonçalves de Sousa<sup>1</sup>

## RESUMO

A doença cardiovascular causa 29% das mortes por doenças tabaco-relacionadas. A relação entre o tabagismo e a hipertensão arterial provém de uma complexa interação entre fatores hemodinâmicos, sistema nervoso autonômico e múltiplos mediadores vasoativos (disfunção endotelial). De forma aguda, a nicotina gera ativação do sistema nervoso simpático e provoca aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e contratilidade miocárdica com redução da oferta de oxigênio aos vasos e miocárdio. Os efeitos em longo prazo do tabagismo na pressão arterial são complexos e os achados contraditórios. Hipertensos fumantes possuem pior prognóstico cardiovascular mesmo quando tratados para hipertensão por um provável efeito farmacológico deletério aos compostos do cigarro. Esse pior prognóstico com essa associação torna fundamental reconhecer o tabagismo como doença, entender a abordagem aos fumantes e oferecer tratamento adequado para esta difícil dependência, notadamente negligenciada por clínicos e cardiologistas.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial; endotélio; sistema nervoso simpático.

## ABSTRACT

The relationship between smoking and high blood pressure comes from a complex interaction between hemodynamic factors, autonomic nervous system and multiple vasoactive mediators (endothelial dysfunction). Acutely, nicotine generates activation of the sympathetic nervous system and causes increased heart rate, blood pressure and myocardial contractility with reduced oxygen supply to the vessels and myocardium. The long-term effects of smoking on pressure blood are complex and have contradictory findings. Hypertensive smokers have worse cardiovascular prognosis even when treated for hypertension by a possible pharmacological deleterious effect to the cigarette compounds. This worse prognosis is fundamental to recognize smoking as a disease, understand the approach to smokers and offer appropriate treatment for this difficult addiction, notably neglected by clinicians and cardiologists.

## KEYWORDS

Hypertension; endothelium; sympathetic nervous system.

Recebido em 17/07/2015. Aprovado em 30/08/2015.

<sup>1</sup>Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência para: Márcio Gonçalves de Sousa – Ambulatório de Hipertensão Arterial / Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Avenida Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – CEP 04012-909 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: marciosousa@cardiol.br, marciogsousa@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar.

## VISÃO GERAL

Estudos epidemiológicos já bem demonstraram que tabagismo em homens e mulheres aumenta a incidência de infarto do miocárdio e doença arterial coronariana.<sup>1-4</sup> A doença cardiovascular causa 29% das mortes por doenças tabaco relacionadas.<sup>5</sup> Mesmo cigarros de baixo teor de alcatrão, tabaco sem fumo e tabagismo de segunda mão (dito, passivo) aumentam o risco de eventos cardiovasculares em comparação a não fumantes.<sup>6,7</sup> Atualmente, estudos sobre tabagismo de terceira mão (depósito de partículas derivadas do fumo ou recirculação após esse depósito) deixam claro que não existe nível seguro de exposição ao cigarro,<sup>8,9</sup> gerando uma necessidade urgente de campanhas de saúde pública dos riscos sobre as crianças e os membros da família de se fumar em casa (qualquer tipo de derivado de tabaco), sendo alvo de discussão inclusive com implicação legal sobre os pais que expõem seus filhos à poluição tabágica.

A evidência que liga a exposição à fumaça do cigarro com doença cardiovascular está bem sedimentada no estudo INTERHEART,<sup>10</sup> que avaliou o peso de cada fator de risco isolado e em associação, globalmente e em cada região estudada (52 países). Verificaram-se os novos casos de infarto comparados com grupo controle, caso a caso, pareados com dados demográficos, história clínica e estilo de vida. O segundo maior preditor de risco foi o tabagismo: fumar um a cinco cigarros/dia resultou num aumento do risco relativo de 38%, enquanto acima de quarenta cigarros/dia, o risco é multiplicado por 9,16. Uma redução no tabagismo foi correlacionada com acentuada redução do risco cardiovascular. Os componentes exatos do cigarro ou da sua combustão e os mecanismos responsáveis por essa associação não foram claramente elucidados.

## FASES DO CIGARRO

Convencionalmente, o fumo do cigarro é dividido em duas fases: uma fase particulada (alcatrão) e uma fase gasosa. A fase particulada é definida como o material que fica aprisionado quando o fumo corrente passa através do filtro de fibra que retém 99,9% de todo o material de tamanho maior que 0,1  $\mu\text{m}$ . A fase gasosa é o material que passa através do filtro. A fumaça da fase particulada do cigarro contém  $> 10^{17}$  radicais livres/g, e a fase gasosa contém  $> 10^{15}$  radicais livres/g a cada inalação (tragada).<sup>11</sup> Os radicais associados com a fase particulada são de longa duração (horas a meses), enquanto que os radicais associados com a fase gasosa têm uma meia-vida mais curta (segundos).<sup>12</sup> O fumo do cigarro, que é puxado pela boca de um fumante ativo é conhecida como corrente primária. A corrente secundária do cigarro é a fumaça emitida a partir da queima da extremidade do cigarro. A corrente primária compreende 8% de alcatrão e 92% de gases.<sup>11</sup> O ambiente de exposição ao tabagismo é uma combinação da corrente secundária (85%) e uma pequena fração

do exalado da corrente primária (15%).<sup>13</sup> A corrente secundária contém uma concentração gasosa tóxica mais elevada que a corrente primária.<sup>14</sup> De todos os componentes conhecidos, a nicotina, componente da fase particulada, é a substância aditiva da fumaça do cigarro.<sup>15</sup> Após uma tragada, a nicotina alcança o cérebro entre 10 e 20 segundos, mais rápida que a infusão intravenosa, produzindo grande reforço comportamental.<sup>16</sup> A rapidez do pico de nicotina permite que o fumante titule o nível de nicotina e module seus efeitos enquanto fuma (ele manipula a dose tragada a tragada, maior ou menor volume, profundidade da inalação e frequência/intensidade da tragada), assim, esse mecanismo faz do tabagismo a maior forma de reforço e dependência da administração de nicotina.<sup>17</sup> Essa é a forma de entender bem a doença tabagismo e não simplesmente um hábito.

## MECANISMOS DA ATIVAÇÃO SIMPÁTICA

O sistema nervoso simpático é composto de fibras nervosas aferentes por todo o corpo, incluindo pulmões, coração e vasos. Essas fibras são sensíveis a estímulos mecânicos e metabólicos (químicos), com o propósito de promover a homeostasia. Quando estimuladas, essas fibras mandam impulsos de volta ao sistema nervoso central, onde eles terão efeitos excitatórios ou inibitórios. Por exemplo, para prevenir grandes flutuações de pressão, baroreceptores arteriais, nervos aferentes localizados no arco aórtico e seio carotídeo, são sensíveis a estímulos mecânicos; quando um aumento na pressão sanguínea resulta em distensão e distorção, eles enviam sinais inibitórios de volta ao SNC que reduzem a descarga eferente simpática central e aumentam a descarga vagal. Forte evidência corrobora o conceito que o tabagismo altera o balanço do sistema nervoso autonômico, e especificamente, a exposição à fumaça do cigarro leva a uma ativação do sistema nervoso simpático (SNS).<sup>18</sup>

O sistema nervoso simpático tem papel central nas alterações agudas da pressão arterial e sua ativação pode contribuir na elevação crônica da pressão arterial por sua ação nos rins, na estrutura dos vasos e na supressão do baroreflexo.

## ESTIMULAÇÃO DAS FIBRAS C AFERENTES PULMONARES

As vias aéreas são revestidas com fibras nervosas aferentes vagais, e quando expostas a irritantes (como a fumaça do cigarro e seus componentes), liberam neuropeptídeos resultando em uma resposta inflamatória local. Esta resposta inflamatória é caracterizada pelo reflexo de tosse, secreção de muco e broncoconstrição, assim é a forma de defesa aos tóxicos inalatórios.<sup>19,20</sup> Essa inflamação neurogênica cria um processo de inflamação oxidativa sustentada, que estimula as fibras C aferentes pulmonares e, em reflexo, ocorre ativação do sistema nervoso simpático eferente. Essa ativação também estimula o SNS cardíaco com susceptibilidade a arritmias e outros eventos cardiovasculares.<sup>21,22</sup>

## EFETOS DIRETOS E INDIRETOS DA NICOTINA

Estudos que explicam as alterações crônicas no Sistema Nervoso Central (SNC) pelo fumo do tabaco têm-se centrado em dois mecanismos potenciais (Figura 1):

1. um efeito direto da nicotina em receptores no sistema nervoso central, e
2. a inibição mediada pela nicotina sobre a óxido nítrico sintase neuronal, o que diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico, eliminando assim o seu efeito tônico inibitório do efluxo simpático central. A importância destes mecanismos em seres humanos permanece incerta.<sup>18</sup>

## ATENUAÇÃO DA SENSIBILIDADE DO BARORREFLEXO E A RUPTURA DO FEEDBACK NEGATIVO

A atenuação da sensibilidade do barorreflexo pode levar a ativação do sistema nervoso simpático cronicamente, com picos a cada momento em que se fuma, caso a ativação dos barorreceptores falhe em suprimir adequadamente o efluxo nervoso simpático central. Na maioria dos estudos do barorreflexo em fumantes, eles permaneceram sem fumar por várias horas, durante este tempo os níveis de nicotina e a tolerância diminuíram. O tabagismo foi, então, reintroduzido assim como o estímulo da pressão arterial para testar o barorreflexo, potencialmente confundindo qualquer deficiência crônica do barorreflexo com os efeitos da exposição à fumaça aguda. Com esta abordagem, o controle barorreflexo da frequência cardíaca foi consistentemente atenuado em fumantes comparados aos não fumantes.<sup>18,23-25</sup>

Middlekauff et al.<sup>26</sup> demonstraram em mulheres fumantes habituais que o controle barorreflexo da SNS muscular foi significativamente atenuado comparado as que nunca fumaram. Curiosamente, verificou-se que em mulheres que haviam parado de fumar há mais de 1 ano, o controle barorreflexo do músculo SNS não foi diferente das que nunca fumaram, em consonância com a reversibilidade deste efeito adverso do tabagismo. A atenuação do barorreflexo em fumantes pode decorrer dos seguintes mecanismos mais plausíveis:

1. estresse oxidativo;
2. disfunção endotelial; e/ou
3. a neuroplasticidade.

Em resumo, sustentada atenuação da inibição do barorreflexo ao fluxo simpático central, mediada por Particulate matter 2,5 (PM2,5), e, possivelmente pela nicotina, desempenha provavelmente um papel permissivo, permitindo maior efluxo simpático em fumantes habituais e assim, gerando estímulo crônico do sistema nervoso simpático com maior propensão a aumentos pressóricos, que podem ou não culminar com hipertensão arterial sistêmica.

## EXPOSIÇÃO AGUDA AO CIGARRO

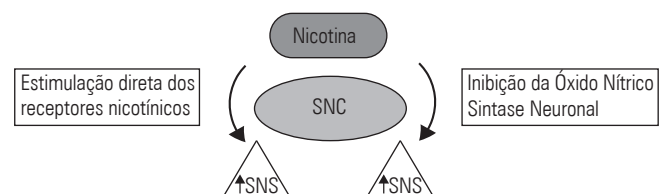
A nicotina não é o único componente da fumaça do cigarro que medeia um aumento do SNS; em estudos de curto prazo, PM2,5 (partículas em suspensão < 2.5 µm diâmetros hidrodinâmicos) também aumentou o tônus simpático.<sup>27</sup> Estudos sobre os efeitos da poluição atmosférica na função autonômica ajudaram a elucidar o papel do PM2,5 versus nicotina sobre SNS. A poluição do ar gerada pela combustão de materiais orgânicos (especificamente combustíveis fósseis) é comparável em tamanho de partículas e constituintes ao fumo do tabaco, que é gerado de forma semelhante pela combustão de materiais orgânicos (folha do tabaco), mas com duas diferenças importantes.<sup>28,29</sup> Primeiro, a dose diária (em mg) de partículas inaladas a partir da poluição do ar é geralmente várias ordens de grandeza menor do que a de fumar um maço de cigarros por dia e está parelho com a de um não fumante exposto ao fumo passivo quando se vive com um fumante.<sup>28</sup>

É importante lembrar que o risco cardiovascular decorrente da exposição a PM2,5 tem uma íngreme curva dose-resposta, de modo que mesmo baixos níveis de exposição à PM2,5 são potencialmente perigosos.<sup>28</sup> Em segundo lugar, a poluição atmosférica não contém nicotina. Esta última diferença permite fazer inferências sobre os efeitos da PM2,5 sobre o sistema nervoso autônomo, independente dos de nicotina.

O fumo causa um aumento agudo da pressão arterial e da frequência cardíaca, provavelmente mediada pela nicotina que age como um agonista adrenérgico, promovendo a liberação local e sistêmica de catecolaminas (dopamina, norepinefrina, vasopressina).<sup>30,31</sup> Esse aumento tem um pico dentro de 5 a 10 minutos após a exposição.<sup>32</sup>

Apesar dos níveis plasmáticos de nicotina continuar a crescer com o aumento da exposição, a tolerância à nicotina desenvolve rapidamente, e os efeitos hemodinâmicos estabilizam ou declinam.<sup>31</sup>

O efeito líquido agudo da exposição aguda ao tabaco e nicotina sobre Sistema nervoso autônomo (SNA) depende do equilíbrio



SNC: sistema nervoso central; SNS: sistema nervoso simpático.

**Figura 1.** Efeitos diretos e indiretos da estimulação nicotínica do sistema nervoso central pela exposição à fumaça do cigarro.

relativo entre os efeitos excitatórios simpáticos diretos do tabaco e o inibidor simpático opondo aos efeitos mediados pelos barorreceptores. Esse equilíbrio está prejudicado em pacientes com insuficiência cardíaca, Doença Arterial Coronariana (DAC) e arritmias sendo potencialmente mais grave nestas condições. Sousa e Benowitz verificaram uma clara associação do aumento da frequência cardíaca, mediada pela nicotina, em fumantes que durante internação de três semanas, onde na primeira semana fumaram um maço de cigarros ao dia, na segunda utilizaram adesivo de nicotina (21 ou 42 mg) ou placebo e, na terceira semana não fumaram. Houve também uma redução estatisticamente significativa dos níveis da Pressão Arterial Diastólica (PAD) nas 24 horas, vigília e sono, quando permaneceram sem fumar (Dados não publicados).

### EXPOSIÇÃO CRÔNICA AO CIGARRO

Potenciais mecanismos subjacentes à exposição crônica do tabagismo com aumento da carga simpática incluem:

1. ativação das fibras C aferentes pulmonares, que têm uma influência excitatória no fluxo simpático central, pelas PM2.5, quer diretamente ou através da geração de espécies reativas de oxigênio;
2. interação direta da nicotina com os receptores nicotínicos, bem como um efeito da nicotina mais duradouro na depleção do óxido nítrico no sistema nervoso central, ambos excitatórios;
3. atenuação persistente do barorreflexo inibitório, de modo que ele desempenha um papel permissivo; e
4. a ativação dos quimiorreceptores arteriais periféricos, também excitatórios.<sup>18</sup>

Paradoxalmente, alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado que os níveis pressóricos entre os tabagistas são os mesmos ou até menores que indivíduos não tabagistas.<sup>33,34</sup>

Primatesta et al.<sup>35</sup> demonstraram, por meio de um grande estudo epidemiológico, não haver diferença independente consistente nos valores pressóricos entre tabagistas e não tabagistas, provavelmente explicados pelas complexas interações metabólicas entre tabagismo, álcool e obesidade. Assim como verificado por Niskanen et al.,<sup>36</sup> que estudaram a correlação entre inflamação, obesidade e tabagismo, demonstrando que a hipertensão é precedida de inflamação, independente do fumo e de outros aspectos da síndrome metabólica, porém a redução do tabagismo não reduziu o risco de hipertensão e gerou um aumento do ganho de peso, interferindo, assim, nessa redução de risco.

Assim, não existem evidências dessa relação positiva, ou seja, o tabagismo não aumenta as chances do indivíduo se tornar hipertenso.

### ENDOTÉLIO E CIGARRO

Do ponto de vista fisiopatológico, o comprometimento da função vasodilatadora é uma das primeiras manifestações ateroscleróticas em um vaso, ou seja, a doença aterosclerótica é dependente de uma disfunção endotelial. Em ambos os modelos, animais e humanos, vários estudos têm demonstrado que a exposição ativa e passiva à fumaça do cigarro foram associados a uma diminuição da função vasodilatadora.<sup>37-41</sup> Nos seres humanos, a exposição à fumaça de cigarro prejudica a vasodilatação endotélio-dependente em leitos macrovasculares (coronárias e artérias braquiais) e em leitos microvasculares.<sup>42,43</sup> O óxido nítrico (NO) é o principal responsável pela função vasodilatadora do endotélio. Utilizando-se extrato de cigarro ou seus componentes isolados, tais como a nicotina, vários estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o cigarro está associado à diminuição da biodisponibilidade de Óxido Nítrico (NO).<sup>44-46</sup> Devido à existência inúmeros componentes conhecidos e desconhecidos do cigarro cujo destino metabólico no corpo humano é desconhecido, um modelo *in vitro* apropriado de exposição ao cigarro ainda não foi estabelecido. Apesar disto, estudos com culturas de células progenitoras endoteliais demonstraram redução na biodisponibilidade do NO quando expostos a soros de indivíduos fumantes e, estudos com vasodilatação mediada pelo fluxo, que avaliam não invasivamente a função vascular, dependente e não dependente do endotélio, também demonstraram clara relação com esta redução.<sup>37,45,46</sup> Mais que isso, também evidenciaram que a suspensão do tabagismo, rapidamente reverte essa disfunção endotelial,<sup>47</sup> colocando o tratamento do tabagismo como medida essencial para melhora da homeostase vascular, pois o NO não possui apenas função vasomotora, como também regula a ativação plaquetária, inflamação, adesão de leucócitos e trombose.

### IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

A cessação do tabagismo traz benefícios a qualquer tempo ou idade. Mesmo pessoas com mais de 65 anos que interromperam o hábito mostraram uma mortalidade inferior à daquelas que mantiveram o vício após cinco anos de seguimento.<sup>48</sup> Indivíduos fumantes sem coronariopatia manifesta que cessam o hábito mostram rápida redução do risco de infarto do miocárdio após o primeiro evento e igualam esse risco após cinco anos de abstinência.<sup>49</sup> Tabagistas coronariopatas que interrompem o hábito também têm efeitos benéficos traduzidos por 40% menos óbitos por causas cardíacas após um infarto<sup>50</sup> e menores taxas de reestenose após angioplastia.<sup>51</sup>

Ainda em relação ao tabagismo e hipertensão, Journath et al.<sup>52</sup> demonstraram que fumantes hipertensos têm um perfil de risco cardiovascular pior que os não fumantes, apesar de tratamento otimizado. Compararam os fatores de risco cardiovasculares em fumantes *versus* não fumantes a partir de uma amostra

nacional de hipertensos tratados. Foram coletados dados sobre tabagismo, controle da pressão arterial, dislipidemia, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e microalbuminúria (MA), a partir de registros de 4.424 pacientes consecutivos de 189 médicos. Hipertensos tratados que fumavam tinham microalbuminúria significativamente mais frequente que não fumantes, 26,2 *versus* 20,5% ( $p < 0,05$ ) e uma maior proporção de fumantes estavam menos controlados ( $PAD \geq 90$  mmHg), 32,7 *versus* 25,0% ( $p < 0,01$ ). Fumantes do sexo masculino apresentaram maior prevalência de HVE (25,7 *versus* 20,1%,  $p < 0,05$ ), microalbuminúria (29,7 *versus* 24,7%,  $p < 0,01$ ) e uma maior proporção de indivíduos com pressão arterial sistólica não controlada ( $\geq 140$  mmHg) (72,8 *versus* 68,9%,  $p < 0,01$ ). Um aumento da prevalência de HVE e microalbuminúria foi independentemente associado com o tabagismo, levando a seguinte conclusão do estudo: fumantes com hipertensão tratada mostraram uma maior proporção de HVE (homens), microalbuminúria e pior controle da pressão arterial diastólica que não fumantes refletindo menos adesão ao tratamento medicamentoso em fumantes ou que fumar prejudica os efeitos farmacológicos de medicamentos anti-hipertensivos.

Outro estudo que corrobora com esta última afirmação diz respeito ao tratamento das dislipidemias em fumantes, Milinois et al.<sup>53</sup> observaram que o tabagismo aumentou significativamente o risco de eventos nos grupos placebo e tratamento com estatinas. Nos ensaios de prevenção primária, esse risco foi 74 a 86% maior quando os fumantes foram comparados a não fumantes no grupo placebo. Os valores correspondentes para prevenção secundária foram 23 a 61% maiores nos fumantes. O risco de eventos em não fumantes não tratados foi de uma ordem semelhante à observada nos fumantes que tomam estatinas. Embora o tratamento com estatina tenha sido associado com uma redução significativa nos eventos em fumantes, o melhor resultado foi observado em não fumantes tratados com estatinas (prevenção primária: lovastatina ou pravastatina; prevenção secundária: pravastatina ou sinvastatina). O maior risco de eventos em todo o grupo estava em fumantes que receberam placebo. Esta informação pode aumentar a sensibilização ao paciente do efeito prejudicial de fumar em relação à eficácia do tratamento.

Resumindo as evidências acima, comprovam que tanto hipertensos como dislipidêmicos em uso de medicação, quando fumantes, têm pior prognóstico cardiovascular, gerando informação importante na estratificação de risco cardiovascular e munificando clínicos para uma melhor compreensão e abordagem no tratamento do tabagismo.

#### APOIO FINANCEIRO

FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo).

#### REFERÊNCIAS

- Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976;2(6051):1525-36.
- World Health Organization (WHO). The Tobacco Atlas. [cited 2013 Sep 5] Available from: <http://www.tobaccoatlas.org/>
- Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987;317:1303-9.
- Price JF, Mowbray PJ, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery study. *Eur Heart J*. 1999;20(5):344-53.
- Centers for Disease Control and Prevention. Annual smoking attributable mortality, years of potential life lost, and economic costs—United States, 1995–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(14):300-3.
- Negri E, Franzosi MG, La Vecchia C, Santoro L, Nobili A, Tognoni G. Tar yield of cigarettes and risk of acute myocardial infarction: GISSI-EFRIM Investigators. *BMJ*. 1993;306(6892):1567-70.
- Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health*. 1994;84(3):399-404.
- Escoffery C, Bundy L, Carvalho M, et al. Third-hand smoke as a potential intervention message for promoting smoke-free homes in low-income communities. *Health Educ Res*. 2013;28(5):923-30.
- Wong G, Youdan B, Wong R. Misuse of the Official Information Act by the tobacco industry in New Zealand. *Tob Control*. 2010;19(4):346-7.
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
- Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyacetaldehyde, and peroxyacetaldehyde. *Ann NY Acad Sci*. 1993;686:12-28; discussion 27-8.
- Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;158(2):257-67.
- Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: a position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation*. 1992;86(2):699-702.
- Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology and biochemistry. *Circulation*. 1991;83:1-12.
- Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med*. 1998;3:21-8.
- Benowitz NL. Clinical pharmacology of inhaled drugs of abuse: implications in understanding nicotine dependence. *NIDA Res Monogr*. 1990;99:12-29.
- Henningfield JE, Keenan RM. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J Consult Clin Psychol*. 1993;61:743-50.
- Middlekauff HR, Park J, Moheimani RS. Adverse effects of cigarette and noncigarette smoke exposure on the autonomic nervous system: mechanisms and implications for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1740-50.
- Ghelfi E, Rhoden CR, Wellenius GA, Lawrence J, González-Flecha B. Cardiac oxidative stress and electrophysiological changes in rats exposed to concentrated ambient particles are mediated by TRP-dependent pulmonary reflexes. *Toxicol Sci*. 2008;102(2):328-36.
- Veronesi B, Oortgiesen M. Neurogenic inflammation and particulate matter (PM) air pollutants. *Neurotoxicology*. 2001;22(6):795-810.
- Rhoden CR, Wellenius GA, Ghelfi E, Lawrence J, González-Flecha B. PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1725(3):305-13.
- Hazari MS, Haykal-Coates N, Winsett DW, et al. TRPA1 and sympathetic activation contribute to increased risk of triggered cardiac arrhythmias in hypertensive rats exposed to diesel exhaust. *Environ Health Perspect*. 2011;119(7):951-7.
- 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.
- Mancia G, Gropelli A, Di Rienzo M, Castiglioni P, Parati G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. *Am J Physiol*. 1997;273(3 Pt 2):H1555-60.
- Gerhardt U, Vornweg P, Riedasch M, Hohage H. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. *J Auton Pharmacol*. 1999;19(2):105-8.
- Middlekauff HR, Park J, Agrawal H, Gornbein JA. Abnormal sympathetic nerve activity in women exposed to cigarette smoke: a potential mechanism to explain increased cardiac risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(10):H1560-7.
- Pope CA 3rd, Hansen ML, Long RW, et al. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ Health Perspect*. 2004;112(3):339-45.
- Pope CA 3rd, Burnett RT, Krewski D, et al. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*. 2009;120(11):941-8.



29. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.
30. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med*. 1976;295(11):573-7.
31. Haass M, Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;10(6):657-65.
32. Benowitz NL, Jacob P 3rd, Jones RT, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;221(2):368-72.
33. Berglund G, Wilhelmson L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand*. 1975;198(4):291-8.
34. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J*. 1974;87(5):558-64.
35. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure. Evidence from the health survey for England. *Hypertension*. 2001;37(2):187-93.
36. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*. 2004;44(6):1-7.
37. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation*. 2001;104(16):1905-10.
38. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996;334(3):150-4.
39. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol*. 1996;81:1996-2003.
40. Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S, et al. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cigarette smoke extract—role of free radicals and attenuation by captopril. *Atherosclerosis*. 1997;131(2):195-202.
41. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol*. 1996;78(6):668-72.
42. Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest*. 2004;125(3):823-30.
43. Ijzerman RG, Serne EH, van Weissenbruch MM, van Weissenbruch MM, de Jongh RT, Stehouwer CD. Cigarette smoking is associated with an acute impairment of microvascular function in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2003;104:247-52.
44. Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, Ohgushi M, Matsumura T, Yasue H. Does passive smoking impair endothelium-dependent coronary artery dilation in women? *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:811-5.
45. Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol*. 1996;81(5):1996-2003.
46. Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol*. 1997;272(5 Pt 2):H2337-42.
47. Moreno Jr H, Chalon S, Urae A, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol*. 1998;275(3 Pt 2):H1040-5.
48. Samet JM. The health benefits of smoking cessation. *Med Clin North Am*. 1992;76(2):399-414.
49. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Eng J Med*. 1985;313:1511-4.
50. Vlietstra RE, Kronmal RA, Oberman A, Frye RL, Killip T 3rd. Effect of cigarette smoking on survival of patients with angiographically documented coronary artery disease: report from the CASS registry. *JAMA*. 1986;255(8):1023-7.
51. Galan KM, Deligonul U, Kern MJ, Chaitman BR, Vandormael MG. Increased frequency of restenosis in patients continuing to smoke cigarettes after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*. 1988;61(4):260-3.
52. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, Paradis BA, Theobald H, Erhardt L. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment—a national study in Sweden. *Blood Press*. 2005;14(3):144-50.
53. Milionis HJ, Rizos E, Mikhailidis DP. Smoking diminishes the beneficial effect of statins: observations from the landmark trials. *Angiology*. 2001;52(9):575-87.