

REBECA NUNES SILVA

**IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO TABAGISMO: ASPECTOS FUNCIONAIS E
PSICOFISIOLÓGICOS**



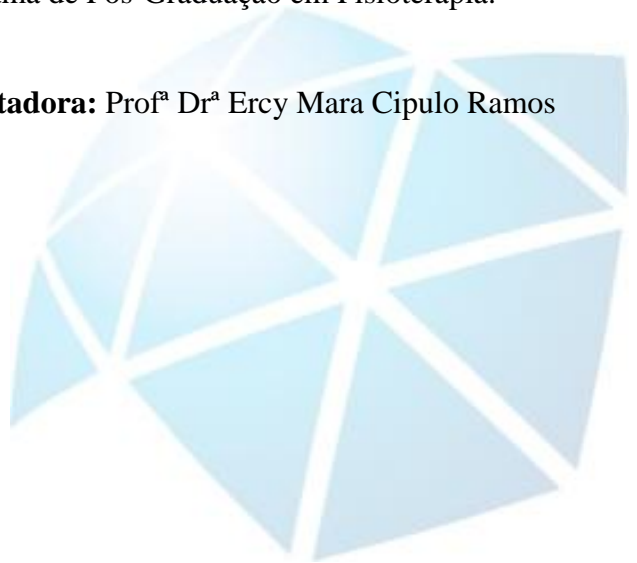
**Presidente Prudente
2018**

REBECA NUNES SILVA

**IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO TABAGISMO: ASPECTOS FUNCIONAIS E
PSICOFISIOLÓGICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Ercy Mara Cipulo Ramos



**Presidente Prudente
2018**

S586i Silva, Rebeca Nunes
Implicações clínicas do tabagismo: aspectos funcionais e psicofisiológicos / Rebeca Nunes Silva. -- Presidente Prudente, 2018
86 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente
Orientadora: Ercy Mara Cipulo Ramos

1. Tabagismo. 2. Exercício. 3. Dispneia. 4. Fadiga. 5. Depuração mucociliar. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Presidente Prudente

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

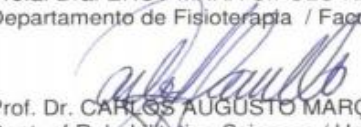
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO TABAGISMO: ASPECTOS FUNCIONAIS E PSICOFISIOLÓGICOS

AUTORA: REBECA NUNES SILVA

ORIENTADORA: ERCY MARA CIPULO RAMOS

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em FISIOTERAPIA, área: Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:


Prof. Dra. ERCY MARA CIPULO RAMOS
Departamento de Fisioterapia / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente


Prof. Dr. CARLOS AUGUSTO MARÇAL CAMILLO
Dept. of Rehabilitation Sciences / University Hospital Leuven


Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI
Departamento de Fisioterapia e Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia / UNESP - Campus de Presidente Prudente - SP

Presidente Prudente, 24 de agosto de 2018

Dedicatória

Dedico este trabalho à toda a minha família, por sempre me encorajar, acreditar em meu potencial e não medir esforços para eu chegar até aqui, e para que eu possa ir muito mais além.

Agradecimentos

Neste espaço de um momento tão importante de minha vida, aproveito para agradecer, em primeiro lugar, à toda a minha família. Agradeço imensamente a vocês por todo o apoio prestado nos melhores e piores momentos de minha jornada pessoal e acadêmica. Obrigada pela força, pelos conselhos, por me ouvirem (mesmo que as mesmas histórias por diversas vezes), por me apoiarem e perdoarem meus momentos de estresse, ansiedade, ausência, tristeza e por sentirem e comemorarem junto comigo os diversos momentos de alegria. Certamente, eu não chegaria aqui sem a participação de cada um de vocês!

Registro aqui um agradecimento especial aos meus pais e irmãos. Mãe e pai, eu jamais terei palavras para expressar toda a gratidão que sinto por todo o apoio e incentivo que me deram e dão nessa e em todas as outras etapas da minha vida! Obrigada por me ouvirem e aconselharem sempre, e principalmente por me mostrarem todo dia o que é o amor! Obrigada por regarem o meu jardim da vida com muito caráter, coragem e força para seguir sempre adiante! Tenho muito orgulho da pessoa que sou e, como ser em evolução constante, que me torno a cada dia, e devo muitíssimo disso a vocês dois. Obrigada por absolutamente tudo! Eu amo vocês.

Pedro, a você, que é o meu melhor e mais velho amigo, agradeço pela parceria singular e por todo o apoio. Obrigada por sempre participar de todos os momentos de minha vida de forma tão presente, principalmente nos mais difíceis dessa jornada, quando eu estava a dez mil quilômetros de casa, em um país diferente, morando com pessoas diferentes, falando uma língua diferente, vivendo culturas totalmente diferentes e sofrendo assédio constante. A sua presença foi fundamental para que eu não esmorecesse. Obrigada pela preocupação, pelo apoio e por ser PRESENTE, em todos os sentidos da palavra. Você é presente em minha vida! Eu te amo muito.

Minha pequena gigante irmã Alice, talvez ainda não compreendas, mas você é fonte abundante de força! Obrigada por todo o apoio e compreensão de minha ausência em todos esses anos, e também por toda a felicidade que você proporciona à nossa família. Você é alicerce, pequenina e tão gigante ao mesmo tempo! Eu amo você. Obrigada por ser luz em nossas vidas e iluminar nossos caminhos.

À minha orientadora, Professora Dr^a Ercy Ramos, obrigada por ser fundamental em minha trajetória acadêmica, por acreditar em meu potencial e me permitir chegar onde estou. Sei que por vezes é difícil conviver com meu gênio um tanto forte, mas isso é parte da coragem dos meus 22, de minha formação e da busca incessante por descobrir quem sou e qual é o meu papel aonde estou, portanto, agradeço pela paciência e orientação desde os meus 16. Sem você, nada disso teria sido possível. Serei sempre grata por ter cruzado meu caminho com o seu.

Aos membros da banca, Professores Luiz Carlos e Guto, obrigada pelo aceite para participar de mais um marco em minha trajetória acadêmica. Agradeço a participação e as contribuições neste trabalho e também em outros passos de minha trajetória. Meu crescimento acadêmico tem bastante de vocês.

Às minhas amigas-irmãs Camila e Yasmim, obrigada por todas as conversas, força, apoio, risadas e por todos os momentos que permanecemos juntas. Mesmo por vezes estando tão longe fisicamente, mantemos nossa amizade em constante crescimento. Vocês são pessoas pelas quais tenho um apreço imenso, pois me mostram o real sentido da palavra "amigo". Jamais terei palavras para descrever a gratidão que sinto por tê-las comigo. Obrigada por tudo, minhas irmãzinhas.

À minha amiga Isabela, obrigada por me encorajar sempre e me fazer enxergar que sou capaz. Obrigada pelos puxões de orelha, conselhos, gargalhadas, festas, abraços, todos os momentos que compartilhamos e por ser parte da minha família prudentina.

Ao LEAMS e à todos os meus amigos que tive o enorme prazer de conhecer no laboratório, muito obrigada por todo o conhecimento, risadas, estresses, conversas e dias compartilhados. Em especial, àqueles com quem tive um vínculo mais próximo e pude compartilhar mais de meus dias: Isis, Dani, Gui, Fabiano, Jú e Bruna, obrigada por tudo! Obrigada por me acolherem no laboratório e por estarem sempre ao meu lado para ouvir minhas angústias e compartilhar também os momentos de alegria. Obrigada por fazerem com que a nossa amizade ultrapassasse as paredes do ambiente de trabalho. Isis e Dani, obrigada por cada conversa e por me proporcionarem a tranquilidade de saber que, independente do que acontecesse, vocês estariam sempre ao meu lado! Gui e Jú, obrigada por se disponibilizarem e não medirem esforços para ajudar nos trâmites do meu intercâmbio, vocês foram essenciais nesse processo.

À UCLA, ao LABioMed e às amizades que tive o enorme prazer de construir e que me acolheram incrivelmente bem quando estive tão longe de casa: Asghar Abbasi, Min Cao, Alessandra Adami, Fang, William Stringer, Janos Porszasz, Harry Rossiter, Richard Casaburi, Robert, April, Charlene, Tess e todos os demais professores e técnicos de laboratório: eu jamais esquecerei da importância de cada um de vocês em minha vida acadêmica. Deixo aqui um agradecimento especial ao Dr. Stringer por acreditar em meu potencial e aceitar ser meu orientador durante o estágio no exterior, me dando a oportunidade de viver essa experiência, além de me encorajar diversas vezes a continuar na carreira acadêmica. Todos vocês são fonte de inspiração para mim, e até hoje me custa acreditar que tive o privilégio de passar seis meses ao lado de pessoas tão incríveis como

vocês! Serei eternamente grata pelos seis meses mais intensos e ricos de minha vida. Obrigada por tudo!

Às alunas de iniciação científica Mari Akemi e Taynara, e à todas as demais alunas do PROCAT, obrigada por todo o conhecimento compartilhado nesse processo e por me permitirem crescer com vocês. Espero ter contribuído na jornada acadêmica de vocês de alguma forma.

Aos pacientes do PROCAT e demais voluntários que participaram desse estudo, obrigada por contribuírem de forma crucial para a construção desse trabalho e também para o meu crescimento profissional e pessoal.

Aos funcionários da FCT-UNESP e do CEAFiR, obrigada por cuidarem tão bem de nosso ambiente de trabalho. Vocês são essenciais neste meio.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), obrigada por contribuir financeiramente para o meu crescimento acadêmico desde a iniciação científica, possuindo papel essencial na construção desse trabalho, além de ter me proporcionado a rica experiência de viver a ciência no exterior, com culturas diferentes e pessoas incríveis.*

À todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a minha formação pessoal, profissional e para a realização deste trabalho, meu muito obrigada.

Encerro meus agradecimentos sendo grata à vida, por ter colocado pessoas tão importantes e amáveis em meu caminho. Nesse momento em que o tempo passa em minha cabeça como um filme, vejo que nunca estive desamparada, e me sinto muitíssimo privilegiada por isso. Portanto, expresso aqui minha enorme gratidão e espero conseguir retribuir todo o amor, carinho, confiança e apoio que cada um de vocês me proporcionou. MUITO OBRIGADA!!!

**As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da FAPESP (Processo FAPESP: 2016/11954-3).*

Epígrafe

*“(...) Contudo, peço licença
Ao majestoso recinto
Para dizer o que sinto,
Para expor o que escrevi...
São retalhos diferentes,
Bordados de várias cores,
Linhas de risos e dores
Do que gozei... e sofri!*

*Rabisquei de pena solta,
Ora inquieta, ora tranquila,
Sem fazer questão de estilo,
Sem polir, sem burilar...
Que preconceito de escolas!!!
Arre, com tanta exigência!!!
O que me veio à cadência
Deixei correr, transbordar... (...)*

*(...) Como caixeiro viajante
De “drogas” do Pensamento,
- Ora em cima de um jumento,
Ora dentro dum avião -
Eu tenho corrido terras
Durante meses a fio,
Desde Los Angeles à Prudente,
Do Litoral ao Sertão!*

*Eis a razão do eclétismo
Deste conjunto de “plantas”!
São tão diversas e tantas
As que eu “enxertei” aqui,
Que neste jardim selvagem
O visitante se engana
Entre a flor de jitirana
E o botão de bogari!...*

*Finalmente, este volume
De tão fraca ressonância
Tanto tem risos de infância
Quanto guerra, fome e amor...*

*Numa palavra, senhores,
O livro que vos entrego
É como saco de cego:
- Tem feijão de toda cor!...”*

Rogaciano Leite – Aos Críticos (adaptado) – Livro Carne e Alma

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	23
2. ARTIGO I: “INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS E TRANSPORTE MUCOCILIAR NA FUNCIONALIDADE DE TABAGISTAS LEVES”.....	29
3. ARTIGO II: “SMOKERS’ PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHANGES DURING EXERCISE RELATED TO NICOTINE DEPENDENCE”.....	47
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
5. REFERÊNCIAS – CONTEXTUALIZAÇÃO.....	75
6. PRODUÇÃO CIENTÍFICA.....	81

Apresentação

APRESENTAÇÃO

Este modelo de dissertação é composto de uma contextualização e dois artigos científicos, sendo um originado do projeto de pesquisa intitulado “*Efeitos do fumo na capacidade aeróbia e recuperação do consumo excessivo de oxigênio pós-esforço físico máximo de tabagistas*”, e o outro, construído a partir de dados coletados no Programa de Orientação e Conscientização Antitabagismo (PROCAT), realizados no Laboratório de Estudos do Aparelho Mucossecretor (LEAMS) do Departamento de Fisioterapia da FCT/UNESP – Presidente Prudente.

Em consonância com as regras do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, o presente material está dividido nas seguintes sessões:

- *Resumo*;

- *Abstract*;

- *Contextualização do tema pesquisado*;

- **Artigo I:** Isis Grigoletto Silva, Rebeca Nunes Silva, Diego Giulliano Destro Christofaro, Ana Paula Coelho Figueira Freire, Dionei Ramos, Ercy Mara Cipulo Ramos. “*Influência de variáveis espirométricas e transporte mucociliar na funcionalidade de tabagistas leves*”. *Conscientiae Saúde*, 2018; 17(1):3-10.

- **Artigo II:** Rebeca Nunes Silva, Ercy Mara Cipulo Ramos, Isis Grigoletto Silva, Fabiano Francisco de Lima, Carlos Augusto Camillo, William Warner Stringer. “*Smokers’ psychophysiological changes during exercise related to nicotine dependence*”. Será submetido ao periódico *Medicine & Science in Sports & Exercise* (MSSE). Normas: <http://edmgr.ovid.com/msse/accounts/ifauth.htm>

- *Considerações finais*: obtidas a partir das pesquisas realizadas;

- *Referências*: referentes ao texto introdutório;

- *Produção científica*: produções realizadas pela aluna durante o período do mestrado.

RESUMO

Introdução: O tabagismo constitui um problema de saúde pública global e seu uso a longo prazo compromete o estado de saúde geral, acarretando em prejuízos no sistema cardiorrespiratório e, portanto, na capacidade funcional, além de também causar efeitos psicológicos importantes.

Objetivos: Analisar o impacto do tabagismo nos aspectos funcionais, incluindo transportabilidade mucociliar nasal, função pulmonar e capacidade funcional submáxima, bem como avaliar a correlação entre essas variáveis; analisar os efeitos agudos do fumo na cinética de variáveis cardiorrespiratórias e na percepção subjetiva dos sintomas de dispneia e fadiga durante o exercício, abordando o grau de dependência a nicotina e os efeitos psicológicos causados pela abstinência tabagística e pelo fumo imediato. **Métodos:** Artigo I: Estudo transversal com 78 indivíduos tabagistas, idade entre 40 e 60 anos, no qual foram avaliadas a função pulmonar (espirometria), capacidade funcional submáxima (TC6) e a transportabilidade mucociliar nasal (TTS); Artigo II: Estudo em modelo *cross-over* no qual tabagistas com função pulmonar preservada foram estratificados em dois grupos de acordo com o grau de dependência a nicotina, sendo baixo e alto grau de dependência (LND e HND, respectivamente), e foram submetidos ao teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) em duas condições: abstinência tabagística (controle) e imediatamente após fumar. **Resultados:** Artigo I: A amostra apresentou carga tabagística leve e função pulmonar e valores de TTS normais. A capacidade funcional submáxima apresentou-se normal e as variáveis espirométricas apresentaram correlação positiva com o TC6, enquanto o TTS não apresentou correlação com o TC6; Artigo II: Os valores das variáveis ventilatórias foram menores ao longo dos estágios do TCPE no grupo LND controle. Os valores da FC foram mais baixos no momento controle nos dois grupos (LND e HND) quando comparado ao exercício após o fumo. As sensações subjetivas de dispneia e fadiga de membros inferiores apresentaram aumento significativo no grupo HND controle quando comparado ao fumo, e comportamento oposto foi observado no grupo LND. **Conclusões:** Tabagistas leves apresentaram função pulmonar, TMC e capacidade funcional submáxima normais. A função pulmonar apresentou correlação com a capacidade funcional, no entanto o mesmo não aconteceu com o TTS em indivíduos tabagistas leves. Além disso, as sensações subjetivas de dispneia e fadiga de membros inferiores durante o exercício são diferentes entre fumantes com alta e baixa dependência a nicotina, sugerindo que o fumo pode ocultar os sintomas durante o exercício em fumantes com alta dependência.

Palavras-chave: Tabagismo, depuração mucociliar, espirometria, exercício, dispneia, fadiga.

ABSTRACT

Introduction: Smoking habit is a global public health problem and its long-term use deteriorates overall health, leading to damage to the cardiorespiratory system and therefore to functional capacity, as well as causing significant psychological effects. **Aims:** To analyze the impact of smoking on functional aspects (nasal mucociliary transportability, pulmonary function and submaximal functional capacity) evaluating the correlation between these variables; to analyze the acute effects of smoking on the cardiorespiratory kinetics and the subjective perception of symptoms during exercise, addressing the psychological effects caused by smoking cessation and immediate smoking. **Methods:** Article I: A cross-sectional study with 78 smokers, age between 40 and 60 years old, in which pulmonary function (spirometry), functional capacity (six-minute walk test – 6MWT) and nasal mucociliary transportability (Saccharin Transport Time Test – STT) were evaluated; Manuscript II: Non-COPD smokers were stratified in groups according to their nicotine dependence level as low and high nicotine dependence (LND and HND, respectively), and performed treadmill exercise tests in two conditions: smoking abstinence (control) and immediately after smoking. **Results:** Article I: The sample presented low pack-years and so low smoking history and normal values for pulmonary function and STT. Submaximal functional capacity were normal and spirometry variables related to the pulmonary function had a positive correlation with 6MWT, while STT did not present any correlation with 6MWT; Manuscript II: Ventilatory variables were lowest across the last stages for LND control. HR were lower on control days for LND and HND when comparing to smoking days. Dyspnea and leg fatigue presented a significant increase for HND control when comparing to smoking day and the opposite was observed in LND smokers. **Conclusion:** Light smokers presented normal values for pulmonary function, mucociliary clearance and submaximal functional capacity. Pulmonary function presented positive correlation with functional capacity, however it did not happen with between STT and TC6 in light smokers; Besides that, the perceived symptoms of dyspnea and leg fatigue during exercise were different between low and high nicotine dependent smokers, suggesting that smoking may hide the symptoms during exercise in smokers with higher nicotine dependence.

Key-words: Smoking, mucociliary clearance, spirometry, exercise, dyspnea, fatigue.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

O tabagismo constitui um problema de saúde pública global, sendo altamente deletério ao organismo e estabelecido como o maior causador de doenças e mortes evitáveis. Neste cenário, a Organização Mundial da Saúde estima que haja 6 milhões de mortes/ano em todo o mundo, gerando um gasto de meio trilhão de dólares anualmente¹⁻³.

Por ser altamente prejudicial ao organismo, o tabagismo a longo prazo apresenta potencial para afetar todos os sistemas do corpo humano⁴, comprometendo o estado de saúde geral do indivíduo, podendo causar efeitos locais (pulmonares) e sistêmicos (extrapulmonares) (Figura 1). Este fato está relacionado às alterações provocadas pelas mais de 8700 substâncias tóxicas inaladas no momento da combustão⁵.



Fonte: <https://electriccigaretterevier.com/smoking-can-affect-organs-find-alternative/>

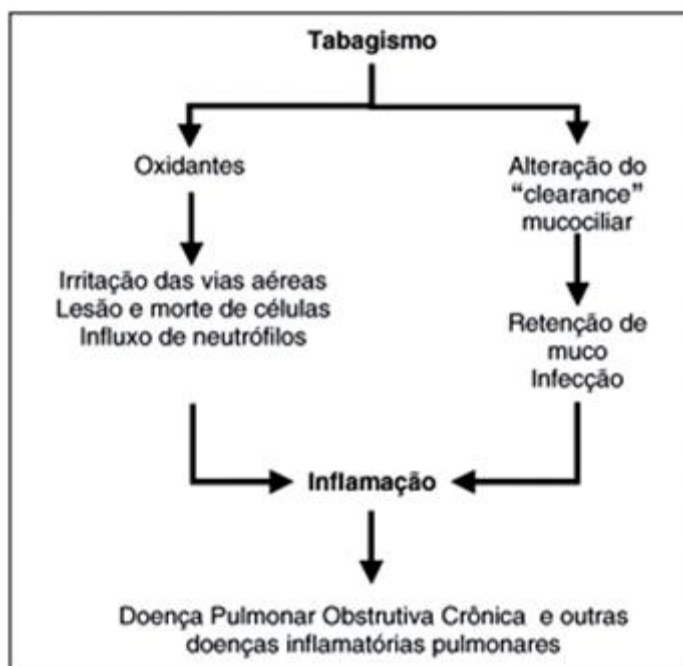
Figura 1. Órgãos afetados pelo tabagismo.

Além de deteriorar a estrutura e função do sistema respiratório, desde as vias aéreas superiores⁶ até a função pulmonar⁷, levando ao comprometimento do sistema respiratório como um todo, são consistentes as evidências de que o hábito de fumar também está associado a

prejuízos sistêmicos, que levam às alterações cardiopulmonares e redução do condicionamento físico^{8,9}, dentre outros.

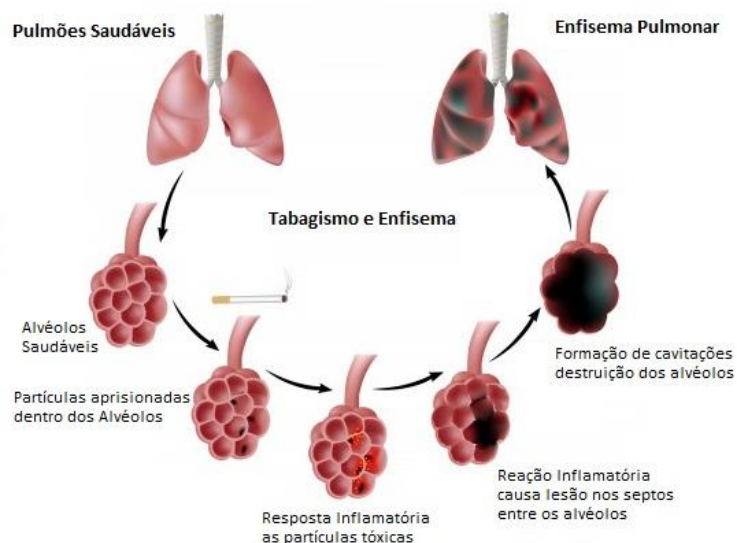
Em relação as alterações provocadas no sistema respiratório, estudos apontam que o tabagismo altera o transporte mucociliar (TMC) nasal, que se trata de um epitélio ciliado que tem a função de carregar e expelir agentes nocivos do trato respiratório e constitui a defesa primária desse sistema. Assim, o tabagismo a longo prazo altera a estrutura e função ciliar, lentificando e, portanto, prejudicando a mecânica do batimento ciliar nasal, reduzindo a eficácia do TMC^{10,11}. Ao comparar a efetividade do TMC nasal de tabagistas e não tabagistas, Baby et al. verificaram tempo de efetividade prolongado no TMC de tabagistas, estando associado ao histórico tabagístico desses indivíduos¹². Em um estudo longitudinal Utiyama et al. concluíram que a cessação tabagística induz a reversão dos danos causados no TMC¹³, apontando para os benefícios da cessação. O mesmo foi observado por Ramos et al. ao analisar reversibilidade do TMC nasal de tabagistas em abstinência tabagística, demonstrando que os benefícios podem ser observados a partir de 15 dias de abstinência.¹⁴

Ainda, em relação ao comprometimento da função pulmonar, estudos mostram que a exposição crônica às partículas nocivas inaladas na combustão do cigarro leva à inflamação pulmonar (Figura 2)¹⁵ e insuficiência respiratória¹⁶ e pode causar limitação crônica do fluxo aéreo e destruição da parede alveolar, característicos à patogênese da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Figura 3), que é uma doença de caráter persistente e progressivo¹⁷ e tem o tabagismo como maior fator de risco^{6,16}, de modo que 80% dos casos dessa doença estão associados ao cigarro¹⁸, sendo esta a doença respiratória mais importante do mundo, cujo número de casos continua a aumentar¹⁹.



Fonte: Diretrizes para Cessação do Tabagismo, 2004.

Figura 2. Mecanismo de inflamação pulmonar induzida pelo tabagismo.

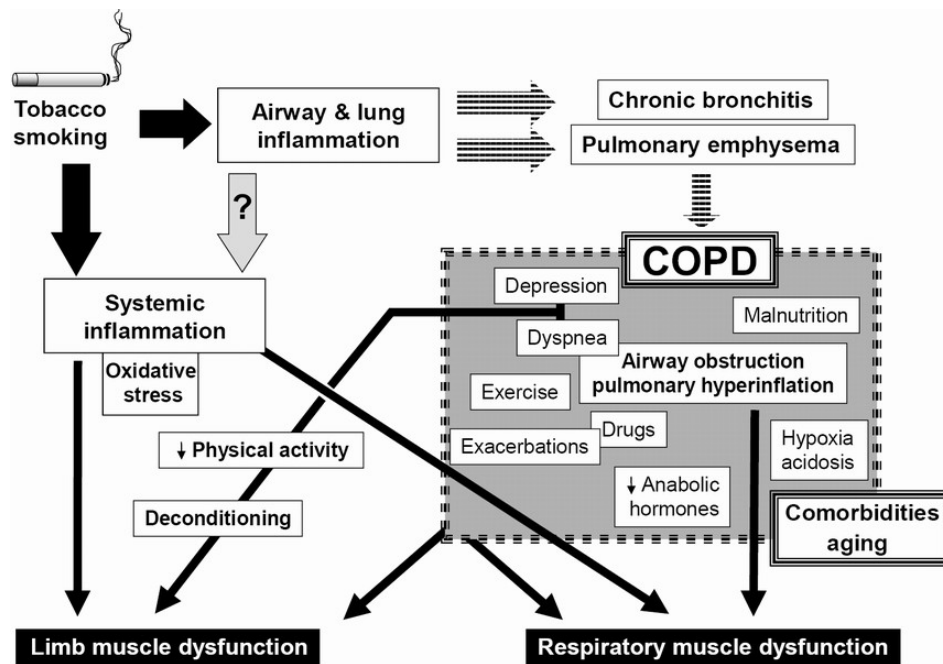


Fonte: <http://www.animavita.com.br/index.php/equipe-animavita-brasil/104-por-que-parar-de-fumar?-por-equipe-animavita-bras%ADlia>

Figura 3: Evolução da destruição alveolar causada pela inalação de partículas tóxicas derivadas do cigarro.

Além das complicações respiratórias, o uso crônico do cigarro também causa danos o sistema cardiovascular, alterando a atividade simpática^{20,21}, além de causar modificações estruturais na parede vascular, provocando rigidez arterial²² mesmo após fumar um único cigarro²³, que por sua vez, prejudica o fluxo sanguíneo e aumenta o risco de desenvolver doenças ou eventos cardiovasculares. Ainda, além de dificultar o fluxo sanguíneo, o tabagismo também aumenta os níveis de carboxihemoglobina (HbCO) circulante²⁴, ambos contribuindo para a redução da oxigenação tecidual.

Ademais, o hábito de fumar, por si só, possui efeitos sobre a biologia muscular¹ e pode predispor o desenvolvimento da disfunção muscular, uma vez que o tabagismo está associado à atrofia muscular² e maiores níveis de oxidação proteica^{14,25,26}. Nesse sentido, estudos mostram que a exposição crônica à fumaça do cigarro aumenta os níveis de marcadores de estresse oxidativo (Figura 4) em tabagistas saudáveis e em animais²⁵, sendo este um dos principais contribuintes para a disfunção muscular na DPOC²⁷, e sugerem que a exposição ao cigarro pode ser um importante contribuinte para o surgimento de alterações musculares antes mesmo do surgimento de doenças tabaco relacionadas²⁵. Contudo, o tabagismo também contribui para a redução do condicionamento físico e prejuízo da atividade cardiorrespiratória, gerando impactos significativos na capacidade funcional da população tabagista^{28,29}, apresentando uma correlação negativa significativa com a tolerância ao exercício³⁰.



Fonte: <http://jtd.amegroups.com/article/view/5125/html>

Figura 4. Alterações pulmonares e extrapulmonares advindas do cigarro.

Por mais que a maioria dos estudos abordem os aspectos funcionais da população tabagista relacionado aos efeitos fisiológicos deletérios, estudos mostram que o tabagismo também está associado a alterações psicológicas relacionadas a respostas sensoriais subjetivas frente a diferentes estímulos³¹⁻³³. Nesse sentido, a literatura aponta que a nicotina pode alterar as percepções de ansiedade e fadiga, bem como promover subestimação da atividade muscular contrátil²¹⁻²³. Para tanto, o processo da síndrome de abstinência, que pode causar uma variedade de sinais e sintomas que incluem ansiedade, perda de concentração e memória, irritabilidade, fadiga, entre outros³³, possui grande influência nisso, podendo vir a alterar também a performance do exercício. Além disso, o nível de dependência à nicotina também é um fator importante e que deve ser investigado, uma vez que já se sabe que este está diretamente relacionado à carga tabagística dessa população que, por sua vez, possui influência sobre os prejuízos funcionais dos tabagistas^{9,34}.

2. ARTIGO I:

INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS E TRANSPORTE MUCOCILIAR NA FUNCIONALIDADE DE TABAGISTAS LEVES

Influence of spirometric variables and mucociliary transport on the functionality of light smokers

Isis Grigoletto Silva¹; Rebeca Nunes Silva¹; Diego Giulliano Destro Christofaro²; Ana Paula Coelho Figueira Freire¹; Dionei Ramos¹; Ercy Mara Cipulo Ramos¹.

1- Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP. Presidente Prudente, SP - Brasil.

2- Departamento de Educação Física, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP. Presidente Prudente, SP - Brasil.

RESUMO

Introdução: O tabagismo provoca efeitos deletérios a saúde afetando o estado de saúde geral do indivíduo. Neste contexto, torna-se indispensável à avaliação da influência do fumo nas variáveis respiratórias e na capacidade funcional de tabagistas. Objetivo: Analisar a influência de variáveis espirométricas na capacidade de exercício de indivíduos tabagistas. Métodos: Estudo transversal com 78 indivíduos tabagistas, idade entre 40 e 60 anos, no qual foram avaliadas a função pulmonar (espirometria), a capacidade funcional (teste de caminhada de seis minutos-TC6) e a transportabilidade mucociliar nasal (teste do tempo de transporte da sacarina-TTS). Resultados: As variáveis espirométricas apresentaram correlação positiva significativa com o TC6 e o TTS não apresentou correlação com o TC6. Conclusão: A função pulmonar tem correlação com a capacidade funcional, no entanto o TTS não apresenta essa correlação em indivíduos tabagistas leves.

Descritores: Tabagismo; Depuração Mucociliar; Espirometria.

ABSTRACT

Introduction: Smoking causes deleterious health effects affecting the general health of the individual. In this context, it is essential to evaluate the influence of smoking on respiratory variables and on the functional capacity of smokers. Objective: To analyze the influence of spirometry variables on the exercise capacity of smokers. Methods: A cross-sectional study with 78 smokers, age between 40 and 60 years old, in which pulmonary function (spirometry), functional capacity (six-minute walk test – 6MWT) and nasal mucociliary transportability (Saccharin Transport Time Test – STT) were evaluated. Results: Spirometric variables had a significant positive correlation with the 6MWT and the STT did not present a correlation with the 6MWT. Conclusion: Pulmonary function correlated with functional capacity, however STT did not present this correlation in light smokers.

Keywords: Tobacco Use Disorder; Mucociliary Clearance; Spirometry.

INTRODUÇÃO

O hábito tabagístico é considerado um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis¹, como câncer e doenças respiratórias graves, e gera um gasto anual de meio trilhão de dólares para a saúde pública, além de ser responsável por aproximadamente 6 milhões de mortes ao ano².

O uso do tabaco afeta o estado de saúde geral do indivíduo³, podendo causar alterações musculoesqueléticas e redução da capacidade cardiorrespiratória⁴, uma vez que o monóxido de carbono inalado na combustão do cigarro⁵ dificulta a oxigenação dos tecidos⁶. Diante disso, a literatura aponta que tabagistas apresentam redução da capacidade de exercício quando comparados a não tabagistas, e que esta possui correlação com o nível de dependência à nicotina⁷.

A fumaça do cigarro apresenta radicais e oxidantes prejudiciais aos músculos esqueléticos, que levam a atrofia de fibras musculares do tipo I e ao aumento da atividade glicolítica⁸, influenciando de forma negativa na capacidade funcional (CF), visto que as disfunções musculoesqueléticas, bem como os marcadores próinflamatórios, levam a redução da capacidade de exercício nestes indivíduos⁸. Portanto, a avaliação da CF é de extrema importância para verificar a capacidade do indivíduo em realizar suas atividades no dia a dia⁹ e, para isto, podem ser utilizados testes de acordo com a disponibilidade de recursos ou de acordo com as limitações dos pacientes. Dentre tais testes podemos citar o Shuttle Walking Test (SWT) e o Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6)⁹, sendo o segundo uma ferramenta capaz de avaliar a CF do indivíduo, apresentando de moderada a forte correlação com o teste de consumo máximo de oxigênio¹⁰.

Estudos demonstram que a eficiência do transporte mucociliar (TMC), principal mecanismo de defesa das vias aéreas¹¹, também apresenta-se alterada em tabagistas¹². Tal fato

pode estar relacionado a inalação das mais de 7000 substâncias tóxicas presentes na fumaça do cigarro¹³, uma vez que as alterações no TMC podem ocorrer em diversas condições, dentre elas, frente a exposição de partículas nocivas¹⁴. O Teste de Trânsito da Sacarina (TTS), permite avaliação da integridade do transporte mucociliar, este teste apresenta baixo custo, fácil aplicação e análise, além disso apresenta boa correlação com a atividade mucociliar traqueobrônquica, demonstrando assim se o paciente apresenta alterações no transporte mucociliar decorrente do tabagismo¹⁵.

Ainda, o tabagismo gera um rápido declínio da função pulmonar (FP). Neste contexto, evidências mostram que o hábito de fumar causa redução das variáveis espirométricas¹⁶, inclusive ao consumir cigarros com baixas doses de nicotina¹⁷.

Diante do exposto, sabe-se que a CF e a FP de tabagistas podem estar comprometidas, causando impacto direto na qualidade de vida³. Dessa forma, o conhecimento de tais alterações por parte dos tabagistas promove maior embasamento para o alerta e tratamento do tabagismo. Diante disto, é indispensável a avaliação da influência do uso crônico do cigarro nestas variáveis, a fim de contribuir para uma melhor elucidação sobre os efeitos deletérios em tabagistas aparentemente saudáveis, e para que, assim, profissionais da saúde possam disseminar informações a respeito da necessidade eminente da cessação do tabagismo.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar a influência das variáveis espirométricas na capacidade de exercício de indivíduos tabagistas, hipotetizando-se, portanto, que a capacidade de exercício possua correlação com as variáveis espirométricas, bem como com a transportabilidade mucociliar em indivíduos tabagistas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Casuística

Este foi um estudo observacional do tipo transversal com amostra por conveniência, no qual 78 homens e mulheres tabagistas, com faixa etária entre 40 e 60 anos de idade foram avaliados. Todos os participantes faziam parte do programa de cessação tabagística denominado Programa de Orientação e Conscientização Antitabagismo (PROCAT) da Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP localizada em Presidente Prudente - SP¹⁸.

Não foram incluídos no estudo indivíduos que apresentavam desvio de septo nasal, déficits neurológicos, neuromusculares, cardiovasculares, musculoesqueléticos e cognitivos que pudessem interferir nas avaliações, bem como pacientes sem colaboração frente ao protocolo da pesquisa, além do não comparecimento aos dias de avaliação.

Os voluntários foram previamente comunicados sobre os objetivos e procedimentos do estudo, e após concordarem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, passaram a fazer parte efetiva da pesquisa. Esta pesquisa foi submetida à apreciação do Comitê de Ética da FCT/UNESP de Presidente Prudente e aprovada pelo mesmo (processo nº 18/2011) e todos os procedimentos seguiram a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. O fluxograma de perdas do estudo pode ser observado na figura 1.

(INSERIR FIGURA 1)

Protocolo experimental

O protocolo foi realizado no Centro de Estudos e de Atendimentos em Fisioterapia e Reabilitação (CEAFIR) na FCT/UNESP de Presidente Prudente. No primeiro dia de avaliação os pacientes participaram de uma entrevista, onde foram obtidos dados pessoais (nome, idade e sexo) e histórico tabagístico (número de cigarros/dia e índice anos/maço). Os voluntários

responderam ainda ao Teste de Dependência à Nicotina de Fagerstrom, capaz de mensurar o nível de dependência à nicotina. Neste mesmo dia, foram verificados os dados antropométricos (peso e altura) e, em seguida, os indivíduos foram avaliados quanto a FP por meio da espirometria. No segundo dia de avaliação foi realizado o teste do Tempo de Trânsito da Sacarina (TTS) e, em seguida, o Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6). Os indivíduos foram orientados a não fazer uso de medicamentos tais como anestésicos, analgésicos barbitúricos, calmantes e antidepressivos, bem como bebidas alcoólicas e substâncias a base de cafeína no período mínimo de 12 horas antes da mensuração do TTS. Os testes foram realizados em ambiente com temperatura (24°C) e humidade relativa do ar (50 a 60%) controladas, no período da manhã (das 08 horas às 09 horas).

Prova de função pulmonar

As medidas de função pulmonar foram obtidas de todos os indivíduos por meio da espirometria, realizada e analisada de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society e European Respiratory Society¹⁹. Para isso, utilizou-se espirômetro portátil (Spirobank-MIR, Itália, versão 3.6). Foram obtidos os valores de VEF1 (Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo), CVF (Capacidade Vital Forçada) e VEF1 /CVF (Relação entre os dois índices). Os valores de referência utilizados foram específicos para a população brasileira²⁰.

Teste de caminhada de seis minutos (TC6)

O teste de caminhada de seis minutos (TC6) foi utilizado para avaliar a capacidade funcional dos participantes, e foi realizado de acordo com as diretrizes da American Thoracic Society⁹. Os valores experimentais obtidos foram referenciados aos valores normais fornecidos por Enright e Sherrill²¹.

Teste do tempo de trânsito da sacarina (TTS)

A avaliação do transporte mucociliar foi realizada por meio do Teste do Tempo de Trânsito da Sacarina (TTS). Para tanto, os participantes foram posicionados sentados com a cabeça estendida a 10°. O teste foi iniciado pela introdução de aproximadamente 250 microgramas de sacarina sódica granulada por meio de um canudo plástico, sob controle visual, a aproximadamente dois centímetros para dentro da narina direita. A partir deste momento, o cronômetro foi acionado e os indivíduos foram orientados a não andar, não falar, não tossir, não espirrar, não coçar ou assoar o nariz, além de serem instruídos a engolir poucas vezes por minuto até que sentissem um sabor em sua boca, então o examinador foi imediatamente avisado por meio de um gesto do avaliado e o tempo foi registrado²².

Análise Estatística

Para a análise dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS versão 23.0. A relação entre a capacidade funcional (TC6) e as variáveis espirométricas (VEF1, CVF, VEF1 /CVF e TTS) foi realizada pela correlação de Spearman. Os dados foram apresentados em mediana e intervalo interquartilício de 25-75% devido a sua distribuição. Para o gráfico da análise de correlação foi utilizado o programa MedCalc. A significância estatística utilizada foi pré-estabelecida em 5%.

RESULTADOS

Setenta e oito indivíduos tabagistas foram incluídos no estudo. A caracterização da amostra pode ser observada na Tabela 1, na qual os dados foram expressos em mediana e intervalo interquartilício de 25-75%.

(INSERIR TABELA 1)

A proporção de homens foi maior do que a de mulheres. Os voluntários apresentaram carga tabagística leve²³ (5,695±1,545 anos/maço) e moderada dependência a nicotina (5,731±2,166 pontos) segundo o teste de Fagerström²⁴. As variáveis VEF1 absoluta e CVF absoluta obtidas por meio da espirometria se apresentaram normais segundo os valores preditos por Pereira et al. para a população brasileira²⁰. Os valores de TTS foram considerados normais (valor de normalidade: 12,3±3,4 min)²², o que indica função mucociliar preservada. No TC6, o valor percorrido se apresentou próximo ao predito para a amostra (99,47% predito)²¹, dessa forma, os valores de distância percorrida atingidos no TC6 podem ser considerados normais. Na tabela 2 é possível observar a análise de correlação entre as variáveis respiratórias e o TC6 e, na figura 2, o gráfico da análise de correlação destas mesmas variáveis.

(INSERIR TABELA 2)

(INSERIR FIGURA 2)

DISCUSSÃO

No presente estudo foi verificado que a CF apresenta correlação positiva com a FP de indivíduos tabagistas leves, no entanto, não houve correlação com a transportabilidade mucociliar. As variáveis espirométricas CVF e VEF1 apresentaram correlação positiva com o TC6, indicando que quanto melhor for a FP de tabagistas leves, maior será a distância percorrida no TC6²⁵ e, portanto, a CF.

Em 2015, Mesquita et al.²⁶ demonstraram que indivíduos fumantes apresentam menor CF do que indivíduos que nunca fumaram, no entanto, no presente estudo os indivíduos apresentaram CF próxima ao previsto, portanto o fato destes indivíduos terem apresentado valores de TC6 considerados normais pode ser explicado pela carga tabagística leve encontrada na presente

amostra, cerca de cinco anos maço²³, logo, podemos afirmar que o tempo de tabagismo não foi suficiente para promover influência negativa na CF.

Sabe-se também que o tabagismo leva à limitações no fluxo aéreo e à hiperinsuflação pulmonar²⁷, no entanto, no presente estudo os indivíduos apresentaram FP normal²⁰, com VEF1 /CVF acima de 80%, o que também pode ser consequência da carga tabagística leve. Tais achados estão de acordo com o estudo de Utsugi et al.²⁸, que aponta que o declínio na FP está presente em indivíduos com histórico tabagístico maior do que 40 anos/maço. Portanto, é possível afirmar que o tempo de fumo dos indivíduos incluídos no presente estudo também não foi suficiente para causar limitações no fluxo aéreo e, por consequência, diminuição da FP e CF²⁵.

Além disso, não foi encontrada correlação entre o TC6 e a TMC em tabagistas leves. Isso pode se dever ao fato dos valores de TTS terem sido considerados normais, portanto, a exposição diária à fumaça do cigarro pode não ter sido suficiente para promover danos estruturais significativos capazes de reduzir o TTS, o que está de acordo com os achados de Proença et. al em 2012²⁹ e com Xavier et. al em 2013³⁰, que afirmaram existir deficiência no TMC em fumantes com carga tabagística moderada e alta quando comparados com fumantes leves^{29,30}.

No que diz respeito às implicações clínicas, o presente estudo destaca que as variáveis analisadas interferem de forma importante na qualidade de vida e no cotidiano de tabagistas³, sendo necessário o entendimento de tais prejuízos, para que a população tabagista seja esclarecida sobre os malefícios do cigarro, mesmo quando a exposição ao fumo ainda não foi suficiente para causar distúrbios pulmonares ou redução da CF.

Como limitações, considera-se o fato de um maior número de indivíduos tabagistas do sexo masculino terem sido incluídos no estudo, o tamanho amostral reduzido e o fato de não ter sido realizada a análise estratificada da amostra de acordo com a carga tabagística, o que poderia

revelar achados interessantes, uma vez que a este dado pode influenciar nas variáveis primárias desse estudo. Além disso a não avaliação do consumo máximo de oxigênio destes indivíduos devido a necessidade de equipamento adequado bem como devido ao seu custo elevado e a necessidade de equipe especializada neste tipo de avaliação, pode ser apontada como outra limitação do presente estudo. Neste contexto, estudos futuros devem ser compostos por amostras maiores, que permitam analisar e comparar grupos com diferentes cargas tabagísticas, o que não foi possível no presente estudo devido ao número amostral reduzido, bem como sugere-se também que estudos futuros realizados com tabagistas leves avaliem o consumo máximo de oxigênio destes indivíduos por meio de teste específico.

CONCLUSÕES

Tabagistas com carga tabagística leve apresentam relação entre a capacidade funcional e a função pulmonar, no entanto, não há influência da transportabilidade mucociliar na capacidade funcional destes indivíduos.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todos os voluntários pela participação no presente estudo e a UNESP por ter cedido o espaço para a realização deste. Além disso, gostaríamos de agradecer ao Programa de Orientação e Conscientização Antitabagismo e à Pró-Reitoria de Extensão Universitária pelo apoio financeiro. Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *J. Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.
2. Organization WH. WHO report on the global tobacco epidemic: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva, Switzerland. 2013.
3. E N. Consumo de tabaco. Efeitos na saúde. *Rev Port Clin Geral*. 2006;22(2).
4. Kobayashi Y, Takeuchi T, Hosoi T, Loepky JA. Effects of habitual smoking on cardiorespiratory responses to sub-maximal exercise. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2004;23(5):163-9.
5. Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Eryol NK, Dogan A, Gul I, et al. Cardiovascular effects of carbon monoxide poisoning. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):322-4.
6. Blumenthal I. Carbon monoxide poisoning. *J R Soc Med*. 2001;94(6):270-2.
7. Lee CL, Chang WD. The effects of cigarette smoking on aerobic and anaerobic capacity and heart rate variability among female university students. *Int J Womens Health*. 2013;5:667-79.
8. Montes de Oca M, Loeb E, Torres SH, De Sanctis J, Hernandez N, Talamo C. Peripheral muscle alterations in non-COPD smokers. *Chest*. 2008;133(1):13-8.
9. Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1287.
10. Vagaggini B, Taccola M, Severino S, Marcello M, Antonelli S, Brogi S, et al. Shuttle walking test and 6-minute walking test induce a similar cardiorespiratory performance in patients

recovering from an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2003;70(6):579-84.

11. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(7):1510-30.

12. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, Tamashiro E, Chen B, Sorscher EJ, et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *Laryngoscope*. 2009;119(11):2269-74.

13. National Center for Chronic Disease P, Health Promotion Office on S, Health. Reports of the Surgeon General. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.

14. Elliott MK, Sisson JH, Wyatt TA. Effects of cigarette smoke and alcohol on ciliated tracheal epithelium and inflammatory cell recruitment. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;36(4):452-9.

15. Trindade SH, de Mello JF, Jr., Mion Ode G, Lorenzi-Filho G, Macchione M, Guimaraes ET, et al. Methods for studying mucociliary transport. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(5):704-12.

16. Salepci B, Caglayan B, Fidan A, Parmaksiz ET, Kiral N, Comert SS, et al. The Effect of Pulmonary Function Testing on the Success of Smoking Cessation. *Respir Care*. 2016;61(8):1073-80.

17. Ferrari M, Zanasi A, Nardi E, Morselli Labate AM, Ceriana P, Balestrino A, et al. Short-term effects of a nicotine-free e-cigarette compared to a traditional cigarette in smokers and non-smokers. *BMC Pulm Med*. 2015;15:120.

18. Freire APCF, Ramos D, Silva BSA, David RM, Pestana PRS, Fernandes RA, Ramos EMC. Resultados de um programa de cessação tabagística: análise de novos procedimentos / Results of smoking cessation program: analysis of new procedures. *Conscientiae Saúde* 13(3).

19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
20. Duarte AA, Pereira CA, Rodrigues SC. Validation of new brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2007;33(5):527-35.
21. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384-7.
22. Salah B, Dinh Xuan AT, Fouilladieu JL, Lockhart A, Regnard J. Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air. *Eur Respir J*. 1988;1(9):852-5.
23. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Maeda K, et al. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J*. 2011;75(12):2885-92.
24. Carmo JT, Pueyo AA. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros / Adaptation into portuguese for the Fagerström test for nicotine dependence (FTND) to evaluate the dependence and tolerance for nicotine in brazilian smokers. *Rev Bras Med*. 2002;59(1/2):73-80.
25. Rodrigues SL MH, Viegas CA. Teste de caminhada de seis minutos: estudo do efeito do aprendizado em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumol*. 2004;30(2):121-2
26. Mesquita R, Goncalves CG, Hayashi D, Costa Vde S, Teixeira Dde C, de Freitas ER, et al. Smoking status and its relationship with exercise capacity, physical activity in daily life and quality of life in physically independent, elderly individuals. *Physiotherapy*. 2015;101(1):55-61.
27. Lee G, Walser TC, Dubinett SM. Chronic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(4):303-7.

28. Utsugi H, Nakamura H, Suzuki T, Maeno T, Nagata M, Kanazawa M. Associations of lifelong cigarette consumption and hypertension with airflow limitation in primary care clinic outpatients in Japan. *Respir Investig*. 2016;54(1):35-43.
29. Proenca M, Pitta F, Kovelis D, Mantoani LC, Furlanetto KC, Zabatiero J, et al. Mucociliary clearance and its relation with the level of physical activity in daily life in healthy smokers and nonsmokers. *Rev Port Pneumol*. 2012;18(5):233-8.
30. Xavier RF, Ramos D, Ito JT, Rodrigues FM, Bertolini GN, Macchione M, et al. Effects of cigarette smoking intensity on the mucociliary clearance of active smokers. *Respiration*. international review of thoracic diseases. 2013;86(6):479-85.

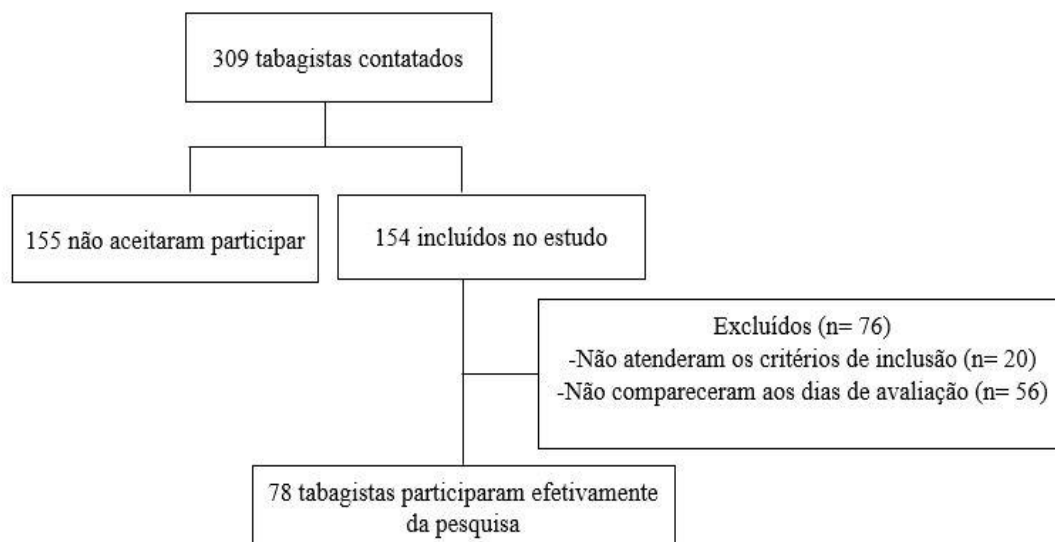
TABELAS E FIGURAS:**Figura 1.** Fluxograma de perdas do estudo.

Tabela 1. Caracterização dos tabagistas. Dados expressos em mediana [intervalo interquartilício 25-75%].

Variáveis	Mediana [IQ 25-75%]
N	78
Antropometria	
Sexo (M/F)	45/33
Idade (anos)	51 [42-59]
IMC (Kg/m ²)	26.01 [22.74 -29.09]
Valores espirométricos	
VEF ₁ absoluto (L)	2.55 [2.050-3.213]
VEF ₁ predito	2.835 [2.323-3.474]
VEF ₁ % predito	92.81 [77.28-100.4]
CVF absoluto (L)	3.25 [2.508-4.010]
CVF predito	3.420 [2.818-4.223]
CVF % predito	92.65 [80.80-101.7]
VEF ₁ /CVF	81.85 [76.28-85.30]
Histórico tabagístico	
Cigarros/dia	20 [15.00-20.00]
Anos/maço	5.629 [4.478-6.516]
Fagerstrom	6 [4.75-7.00]
Transportabilidade mucociliar	
TTS (minutos)	10.68 [7.458-16.95]
Capacidade funcional	
TC6 (metros)	569 [491-607.3]
TC6 predito (metros)	572.1 [510.5-613.4]

N: número de voluntários; M: sexo masculino; F: sexo feminino; IMC: índice de massa corpórea; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁/CVF: relação entre o VEF₁ e CVF; TTS: teste do tempo de trânsito da sacarina; TC6: teste de caminhada de seis minutos.

Tabela 2. Análise de correlação entre variáveis espirométricas com o Teste de Caminhada de seis minutos (TC6).

Teste de caminhada 6 minutos (TC6)		
	r	Valor de p
CVF (L)	0.450	0.000*
CVF_{pred} (L)	0.441	0.000*
CVF % pred	0.217	0.056
VEF₁ (L)	0.417	0.000*
VEF_{1 pred} (L)	0.461	0.000*
VEF₁ % pred	0.340	0.110
VEF₁/CVF (%)	-0.496	0.078
TTS (minutos)	-0.052	0.651

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF₁/CVF: relação entre o VEF₁ e CVF; TTS: teste do tempo de trânsito da sacarina; L: litros; pred: predito; % pred: porcentagem do predito; %: porcentagem.

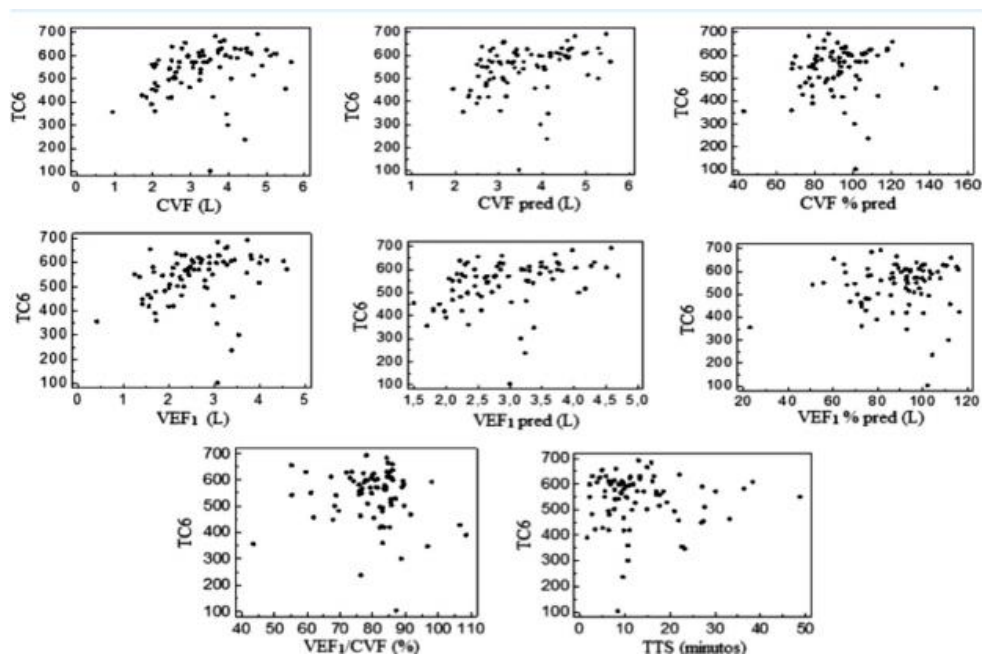


Figura 2. Gráfico da análise de correlação entre variáveis espirométricas com o Teste de Caminhada de seis minutos (TC6).

3. ARTIGO II:**SMOKERS' PSYCHOPHYSIOLOGICAL CHANGES DURING EXERCISE RELATED TO NICOTINE DEPENDENCE**

Rebeca Nunes Silva¹, Ercy Mara Cipulo Ramos¹, Isis Grigoletto Silva¹, Fabiano Francisco de Lima¹, Carlos Augusto Camillo², William Warner Stringer³.

1 – UNESP - São Paulo State University, Department of Physiotherapy, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil.

2 – State University of Londrina (UEL) and University North of Paraná (UNOPAR), Londrina, Paraná, Brazil.

3 – Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA and David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA.

***Corresponding author:**

Rebeca Nunes Silva

São Paulo State University (UNESP), Faculty of Science and Technology, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil, Department of Physical Therapy

Address: 305, Roberto Simonsen St. Presidente Prudente, SP, Brazil. Zipcode: 19060-900

Phone: +55 18 32295821

E-mail: rebecafisio12@hotmail.com (R.N. Silva)

Abstract

Introduction: Since previous studies have demonstrated that nicotine intake may affect the physiological perceptions, this cross-over study sought to better understand the physiologic changes in the perception of dyspnea and fatigue during high intensity exercise performance related to the subject's level of nicotine dependence. **Methods:** Non-COPD smokers were stratified in groups according to their nicotine dependence level as low and high nicotine dependence (LND and HND, respectively), and performed treadmill exercise tests in two conditions: smoking abstinence (control) and immediately after smoking. Ventilatory variables and symptom's perception during exercise were evaluated and compared. **Results:** 11 smoking subjects completed all phases of the study (LND n=3 and HND n=8). Mean VE, VO₂ and VCO₂ were lowest across the last stages for LND control. HR were lower on control days for LND and HND when comparing to smoking days. Dyspnea and leg fatigue presented a significant increase for HND control when comparing to smoking day, and the opposite was observed in LND smokers, who showed significantly symptoms' increase across the exercise stages only on smoking day. **Conclusion:** Ratings of perceived dyspnea and leg fatigue during high intensity exercise is different between low and high nicotine dependent smokers, suggesting that smoking may hide the symptoms during exercise in HND smokers.

Keywords: Smoking; Addictive Behavior; Dyspnea; Fatigue.

INTRODUCTION

Cigarette smoking continues to be an important public health problem affecting all biological systems in the human body, including cardiac and pulmonary physiology as well as increased risk for cardiovascular, inflammatory and chronic diseases(1,2). The relative contributions of the almost 8700 toxic substances inhaled during acute cigarette smoking(3) are difficult to assess, however, nicotine and carbon monoxide have been the widely investigated. Nicotine is one of the main molecules that affects aerobic function during exercise. Specifically, cigarette smokers have reduced oxygen consumption and extraction during aerobic exercise, and higher lactate concentrations when compared to non-smokers(4). Even healthy cigarette smokers demonstrate lower oxygen uptake peak (peak $\dot{V}O_2$), lower lactic acidosis thresholds, higher heart rates, lower oxygen-pulse (O_2 pulses), and higher pulse-pressure products when compared to non-smoking days(5). Cigarette smoking also affects muscle biology and is associated with muscle dysfunction(6-8).

In addition to the effects on the peripheral systems, nicotine affects the central nervous system. Central nicotine receptors induce dopamine release, which is the primary and most important neurotransmitter involved in pleasure and reward(9,10). Thus, the use of nicotine can cause tolerance, dependency and a propensity for compulsive intake of the drug(10). Cigarette smoking also influences the subjective experience of exercise, and may be an essential element to cue-conditioning and the persistence of craving(11). Finally, smoking increases the carbon monoxide levels and, consequently, the circulating carboxyhemoglobin (HbCO), thereby impairing tissue oxygenation and contributing to cellular hypoxia and reduced aerobic performance(12).

Although many prior investigations of acute cigarette smoking have focused primarily on the physiologic effects of nicotine, carbon monoxide, or both on aerobic exercise performance, the effect of acute cigarette smoking on the perception of dyspnea or fatigue (Borg(13)) has been less well studied, especially as related to nicotine dependence (Fagerstrom(14)). Smoking abstinence in subjects with nicotine dependence may cause a variety of symptoms which characterizes the smoking withdrawal syndrome, including loss of memory, reduced concentration, irritability, craving, anhedonia, anxiety, fatigue, etc(11,15). Prior studies have demonstrated that nicotine from cigarette smoking can alter/reduce the perception of anxiety and pain, as well as promote under-estimation of contractile muscle activity(16-18). In an abstract, Gapter and Noble(19) compared perceived effort during high intensity exercise between chewing tobacco and a control day without tobacco and found reduced perceived effort in subjects who had chewed tobacco during exercise.

In the current investigation, we sought to better understand the physiologic changes in high intensity exercise performance (related to nicotine and carbon monoxide on smoking and non-smoking days), as well as the perception of dyspnea and fatigue related to the subject's level of nicotine dependence. Specifically, we hypothesized that the perception of dyspnea and fatigue would be elevated in high nicotine dependent (HND) subjects relative to low nicotine dependent (LND) subjects on the control (non-smoking day), and that this increased perception would resolve on the days where acute smoking occurred, relative to the LND subjects.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Male and female current smokers were recruited to conduct this study according to the following criteria: (1) normal pulmonary function on spirometry; (2) at least one year of active smoking; (3) motor and cognitive ability to perform the proposed testing. The medical history of the volunteers was obtained by interviews and questionnaires and the exclusion criteria were: (1) another condition or disease that could influence the ventilatory response, in addition to the cigarette; (2) respiratory disease history; (3) orthopedic injuries and/or hemodynamic instability that could interfere in the exercise protocol; (4) non-attendance on evaluation days. Participants signed the consent form. All the procedures performed were approved by the Research Ethics Committee (approval number of the Ethics Committee: 1.630.542).

This study was approved by the Research Ethics Committee of the São Paulo State University (FCT/UNESP), campus of Presidente Prudente, São Paulo, Brazil (protocol #56968616.9.0000.5402) and informed consent was obtained in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

Study design

Biometric data, health history, details of smoking history (number of cigarettes per day, time of smoking and pack-years), nicotine dependence level by the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, and pulmonary function testing (PFT – spirometry) were obtained. In a randomized, crossover fashion, the subjects performed two treadmill cardiopulmonary exercise tests (CPET), with a washout period of five to seven days between the tests. For both exercise sessions, subjects were instructed to abstain from cigarette smoking for 12 hours prior to testing. During

the control day, they were tested without additional smoking (control), and during the other session, they smoked two cigarettes over the 10 minutes before the exercise (intervention). The subjects were also instructed to abstain from alcohol and caffeine ingestion at least 12 hours before the tests, take in a light meal at least 2 hours before testing, and not to perform strenuous physical activity in the 24 hours preceding the exercise evaluations. All the evaluations were performed individually and always at the same time of day (morning) to reduce circadian variations. All the tests were conducted in a room with controlled temperatures and Borg scores (dyspnea and leg fatigue) were recorded from the participants at the end of each exercise stage.

Pulmonary function test

At the beginning of the study, all the subjects were submitted to a simple spirometry to verify normal lung function. A portable spirometer (MIR – Spirobank, version 3.6) was used to conduct the PFTs and all the tests were conducted by the same evaluator. The methods used to conduct and to interpret the tests are in accordance with the standards of the American Thoracic Society and European Respiratory Society(20). Data was compared to normative values specific for the Brazilian population(21).

Smoking history and nicotine dependence level

To assess smoking history the subjects were asked about how many cigarettes they regularly use per day and over what period of time (pack-years). This data was used to assess the smoking load. The nicotine dependence level was assessed by the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) which assesses the subject's physical dependence level on tobacco. The FTND score classifies the subjects in either very low, low, medium, high or very high dependence(14, 22).

Assessment of carbon monoxide in expired air

The carbon monoxide in expired air (COex) was measured to confirm smoking abstinence (control) and the acute smoking (intervention) before the CPET at the respective days. A portable monoximeter (Micro Medical Ltda., Rochester, Kent, United Kingdom) was used to assess the COex and the technique was standardized. Subjects were instructed to take a deep breath and hold for 20 seconds, prior to a slow exhalation into the device. The values recorded for COex are in parts per million (ppm) and values above 10ppm were considered detectable smoking(23). The results can also be used to estimate the percentage of circulating blood carboxihemoglobin (%HbCO).

Cardiopulmonary exercise test

All subjects performed two progressive exercise tests to exhaustion on a treadmill (Inbrasport ATL 2000, Inbramed, Rio Grande do Sul, Brazil) to assess the ventilatory and symptomatologic behavior during exercise. An adaptation of a treadmill protocol proposed by Porszasz et al.(24) was used. In the present protocol, both speed and grade simultaneously increased to obtain a ramp increase in work rate. A physiological calibration of the protocol confirmed its validity (authors' unpublished data).

The exercise protocol consisted of 5 minutes of rest of which subjects had ventilatory and metabolic demands collected, three minutes of light warm-up at 5 watts (W) and then 20 watts was added per minute until exhaustion where maximal workload was recorded (Wmax). Test termination met at least three of the four following criteria to confirm exhaustion: 1) respiratory quotient ≥ 1.10 ;(25) 2) heart rate of at least 90% of maximal predicted to age(26); 3) variation in VO_{2max} between the penultimate and last stage of exercise lower than 2.1 ml/kg/min(27); 4) subjective sensation of extreme fatigue(27).

All exercise data was analyzed at the end of each exercise stage. These included breath by breath cardiopulmonary parameters [ventilatory gases – minute ventilation ($\dot{V}E$), oxygen consumption ($\dot{V}O_2$), carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$), ventilatory equivalents of $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}CO_2$ ($\dot{V}E/\dot{V}O_2$ and $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, respectively), and respiratory exchange ratio (RER), QUARK PFT, Cosmed, Rome, Italy)], heart rate (heart rate monitor Polar S810i, polar Electro, Kempele, Finland), pulse oximeter oxygen saturation (BCI 3303 pulse oximeter, Portex-Smiths Medical, Dublin, Ohio), perceived sensation of dyspnea and leg fatigue (Borg Scale)(13). Breath by breath data was averaged in 10-second intervals.

Data analysis

Statistical analysis was performed with SigmaPlot 13.0 (*SigmaPlot 13.0*, Systat Software Inc., CA, USA). Normality of the data was evaluated with the Shapiro-Wilk test. Two-way repeated measures ANOVA (Two-way RM ANOVA) test was used for comparisons between the groups (LND control, LND smoking, HND control and HND smoking) and Bonferroni post-test was used to detect the exact points of the statistical differences. Variables are expressed as mean \pm standard error. A p value lower than 0.05 was deemed statistically significant.

RESULTS

A total of 76 patients were recruited to conduct this study. However, 65 of them were lost (41 did not fit in one or more of the inclusion criteria's – 31 obstructive/restrictive spirometry, 4 orthopedic injuries and 6 stopped smoking before finishing the protocol –, 21 did not attend to every evaluation days, 3 did not perform the CPET adequately).

11 smoking subjects completed all phases of the study. Subjects were stratified according to their nicotine dependence level by the FTND scores, in which LND group was composed by

three subjects classified as very low or low nicotine dependence level and eight subjects composed the HND group, presenting scores from medium to very high nicotine dependence level, as shown in table 1.

Insert table 1

The exercise phase was analyzed until the sixth stage of CPET (120 watts - relative to 80% WR_{max} for the total sample) for all the subjects as all of them reached at least this work rate. Figure 1 shows the various exercise parameters (VE , VO_2 , VCO_2 , HR and VO_2/HR) obtained during CPET and stratified for the low (LND) and high nicotine dependent subjects (HND), separated by the control (C) vs intervention (smoking, S) day. Table 2 demonstrates the Borg scores (dyspnea and leg fatigue) as a function of work intensity (stage).

In figure 1, mean ventilation (VE), oxygen uptake (VO_2) and CO_2 output (VCO_2) were lowest across the last stages for low nicotine dependence on their control day (LNDC - panels A, B and C). On the other groups, VE and VCO_2 were highest for HNDC than HNDS at last stages of exercise. HR was lowest at control day for LND and HND when comparing to their respective groups on smoking day. O_2 pulse (VO_2/HR , panel E) were highest at stage 1 for HNDC when comparing to HNDS.

Besides that, the results of Borg scores in table 2 shows no difference between nicotine dependence levels at the same conditions (LNDC vs. HNDC and LNDS vs. HNDS), however, HND smokers presented significant increase in both symptoms at last stages of exercise just on control day. The opposite was observed in LDN smokers, who showed significantly symptoms' increase only on smoking day.

Insert figure 1

Insert table 2

DISCUSSION

Our study demonstrates that with respect to the cardio-pulmonary physiology of smoking vs non smoking days, and high (HND) vs low nicotine dependence (LND) smokers during progressive treadmill exercise, only the VE and VCO₂ was lower during the last two stages of exercise analysed, and VO₂ was lower in the last stage of exercise when LNDC was compared to HNDC. The heart rate and O₂ pulse did not differ, as has been reported in prior studies(5). There were no other cardiopulmonary parameters differences between different nicotine dependence levels.

Regarding the etiology of the lower group averages for the cardio-pulmonary parameters changes observed in this study for the LND group, we discovered that one of the three patients in the LND group had a markedly different cardiorespiratory response at end exercise on the control day, with markedly lower VE (29.2 vs. 55.1 L/min), VO₂ (1.1 vs. 1.9 L/min) and VCO₂ (0.9 vs. 1.9 L/min), causing the group average of these values to be significantly lower (LNDC), although this subject had the expected end-tidal values for FeO₂ (15.7 vs. 16.2 %) and FeCO₂ (4.4 vs. 4.6 %). This suggests that there was likely a volume measurement error related to this subject which affected the group means.

However, regarding the difference of VE observed in HND group, previous studies have reported that nicotine may have effects in the ventilatory response(28). In a study to assess the immediate effects of smoking on cardiorespiratory responses in male athletes, Chen et al. observed a decrease in VE slope after the participants smoked, concluding that the reduced

exercise performance induced by smoking may occur only when the cardiopulmonary system reach maximal capacity(29). These findings corroborate the VE responses observed in HND subjects in the present study when comparing smoking and control moments in high intensity exercise, since the differences in VE was only observed at the sixth stage.

In LND and HND groups HR was significantly higher at rest and during most of the time of the exercise on the smoking day when comparing to control. Previous studies have shown that cigarette smoking may causes ergogenic responses in the cardiovascular system, by increasing the sympathetic activity, which may be associated with increased levels of HbCO(16, 30, 31). Chen et al. have demonstrated that smoking two cigarettes can immediately increase the rest HR compared to abstinence(29). Furthermore, Johnston et al reported that nicotine leads to significantly higher HR and blood pressure than placebo when comparing intake effects in anaerobic exercise during two 30-second Wingate test in healthy nicotine naive athletes, indicating a strong sympathetic response to nicotine(32). In another placebo-controlled crossover study with smokers, Mundel et al. have shown that even small doses of nicotine (2 mg) may alter the HR values, increasing HR when comparing to the nicotine abstinence(33).

With regards to the changes in Borg scores (dyspnea and leg fatigue) observed in this study relative to the literature, previous studies has shown that nicotine has important effects on behavior and symptoms' perception. When analyzing the effects of nicotine by transdermal administration in smokers and non-smokers, Jamner et al. found that nicotine intake may induce hypoalgesia in male smokers and increase the pain threshold(34). Nesbitt et al. described a dose-dependent response in smokers related to nicotine concentration(35). There is also evidence that nicotine intake may increase the pain tolerance in non-smokers, despite the presence or absence of withdrawal symptoms and degree of smoking history(36).

Epstein et al. evaluated whether the perception of muscle tension can be affected by smoking during low and high arousal situations in smokers and nonsmokers. The authors found that, when smoking, females may present decreased sensitivity to muscle tension when transitioning from low to high arousal and smokers generate more muscle tension than nonsmokers(16). Epstein's study demonstrates that smoking is associated with underestimation of muscle tension level, which is an important factor when analysing the perceived effort during exercise.

Perkins et al. analysed nicotine effects on perceived effort during low-intensities exercise in men and women, however, no differences were found at the perceived effort during a low-intensity activity(37). Nevertheless, Gapter and Noble demonstrated that the rating of perceived effort may be altered by nicotine intake in athletes when performing high intensity exercise(19) and although several studies point out that tobacco is consumed by athletes prior to competitions because it promotes a stimulating effect and is related to better performance in physical activities(38), prior studies, unlike the current study did not focus on the perceived effort responses relative to the nicotine dependence level in non-athlete smokers during high intensity exercise.

These previous findings enrich the discussion of this study, since HND smokers reported lower subjective dyspnea and fatigue sensations when exercising after smoking. However, the fact that LND smokers presented an inverse response (increased symptoms on smoking day) may be related to the lower nicotine dependence level and smoking load observed in this group. In this sense, the current study may help further elucidate the subjective and behavioural effects of nicotine in humans. Russell et al. described that heavy smokers presents higher levels of acute nicotine tolerance, which causes a chronic partial blockade of nicotine agonist effects at

postsynaptic receptors, acutely decreasing the subjective effects of smoking. However, when the acute nicotine tolerance is interrupted by smoking abstinence, heavy smokers with higher nicotine dependence levels may present more prominent subjective sensations(39).

The present study has some limitations. Firstly, in addition to the small sample size, there is an imbalance between the number of individuals in the LND and HND groups. Also, as mentioned earlier, a volume measurement error likely occurred in one LND patient on the control day that likely influenced the group mean cardiorespiratory data in this group (LNDC). Despite these limitations, it is important to emphasize that the results of Borg scores (dyspnea and leg fatigue) are independent of gas exchange collection and represent the subject's real perceived sensation during the same effort (treadmill work load in watts – see appendix), and are also independent of the cardiorespiratory data.

We conclude that the ratings of perceived dyspnea and leg fatigue during high intensity exercise is different between low and high nicotine dependent smokers, suggesting that smoking may mask the perceived symptoms during exercise in HND smokers. Furthermore, it suggests the need for studies to investigate the influence of the nicotine dependence level on perceived symptoms of smokers during exercise. Such studies could be important because the increased dyspnea and leg fatigue during exercise is a characteristic of the chronic pulmonary diseases, e.g. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)(7) and may be important as an initial predictor for disease symptoms, especially in HND smokers, who have higher daily cigarette intake and pack years making them more likely to develop pulmonary diseases(40).

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank all of the volunteers, the São Paulo State University (UNESP) for allowing the development of this research, the Los Angeles Biomedical Research Institute (LABioMed) for helping in the data analysis and writtening of this study and the São Paulo Research Foundation (FAPESP) for the financial support to conduct this study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest and that the results of the study are presented clearly, honestly and without fabrication, falsification or inappropriate data manipulation.

REFERENCES

1. Burke GM, Genuardi M, Shappell H, D'Agostino RB, Sr., Magnani JW. Temporal Associations Between Smoking and Cardiovascular Disease, 1971 to 2006 (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2017;120(10):1787-91.
2. Kheradmand F, You R, Hee Gu B, Corry DB. Cigarette Smoke and DNA Cleavage Promote Lung Inflammation and Emphysema. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2017;128:222-33.
3. Stabbert R, Dempsey R, Diekmann J, Euchenhofer C, Hagemeister T, Haussmann HJ et al. Studies on the contributions of smoke constituents, individually and in mixtures, in a range of in vitro bioactivity assays. *Toxicol In Vitro.* 2017; 42:222-46; doi: 10.1016/j.tiv.2017.04.003.
4. Suminski RR, Wier LT, Poston W, Arenare B, Randles A, Jackson AS. The effect of habitual smoking on measured and predicted VO₂(max). *J Phys Act Health.* 2009;6(5):667-73.
5. Hirsch GL, Sue DY, Wasserman K, Robinson TE, Hansen JE. Immediate effects of cigarette smoking on cardiorespiratory responses to exercise. *J Appl Physiol.* 1985;58(6):1975-81.
6. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis.* 2015;7(10):E418-38.
7. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(9):e15-62.

8. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(4):477-88.
9. Wonnacott S, Sidhpura N, Balfour DJ. Nicotine: from molecular mechanisms to behaviour. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(1):53-9.
10. Ryu IS, Kim J, Seo SY, Yang JH, Oh JH, Lee DK, et al. Behavioral changes after nicotine challenge are associated with alpha7 nicotinic acetylcholine receptor-stimulated glutamate release in the rat dorsal striatum. *Sci Rep.* 2017;7(1):15009.
11. Addicott MA, Froeliger B, Kozink RV, Van Wert DM, Westman EC, Rose JE, et al. Nicotine and non-nicotine smoking factors differentially modulate craving, withdrawal and cerebral blood flow as measured with arterial spin labeling. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39(12):2750-9.
12. Hess DR. Inhaled Carbon Monoxide: From Toxin to Therapy. *Respir Care.* 2017;62(10):1333-42.
13. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(5):377-81.
14. Fagerstrom KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235-41.
15. Jackson KJ, Muldoon PP, De Biasi M, Damaj MI. New mechanisms and perspectives in nicotine withdrawal. *Neuropharmacology.* 2015;96(Pt B):223-34.
16. Epstein LH, Dickson BE, McKenzie S, Russell PO. The effect of smoking on perception of muscle tension. *Psychopharmacology.* 1984;83(1):107-13.
17. Russell PO, Epstein LH, Sittenfield SL, Block DR. The effects of nicotine chewing gum on the sensitivity to muscle tension. *Psychopharmacology (Berl).* 1986;89(2):230-3.

18. Pomerleau OF, Turk DC, Fertig JB. The effects of cigarette smoking on pain and anxiety. *Addict Behav.* 1984;9(3):265-71.
19. Gapter AL NB. The effect of chewing tobacco on heart rate, blood pressure, and perceived exertion in male college athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1986;18(2).
20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
21. Pereira CAC NJ, Jansen JM, Barreto SSM, Marinho J, Sulmonett N et al. Diretrizes para teste de função pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2002;28(3).
22. Pomerleau CS, Carton SM, Lutzke ML, Flessland KA, Pomerleau OF. Reliability of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire and the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. *Addict Behav.* 1994;19(1):33-9.
23. Jatlow P, Toll BA, Leary V, Krishnan-Sarin S, O'Malley SS. Comparison of expired carbon monoxide and plasma cotinine as markers of cigarette abstinence. *Drug Alcohol Depend.* 2008;98(3):203-9.
24. Porszasz J, Casaburi R, Somfay A, Woodhouse LJ, Whipp BJ. A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(9):1596-603.
25. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-77.
26. Midgley AW, Bentley DJ, Luttikholt H, McNaughton LR, Millet GP. Challenging a dogma of exercise physiology: does an incremental exercise test for valid VO₂ max determination really need to last between 8 and 12 minutes? *J Sports Med.* 2008;38(6):441-7.
27. Bellefleur M, Debeaumont D, Boutry A, Netchitailo M, Cuvelier A, Muir JF, et al. Early-Phase Recovery of Cardiorespiratory Measurements after Maximal Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Med.* 2016;9160781.

28. Fernandez R, Larrain C, Zapata P. Acute ventilatory and circulatory reactions evoked by nicotine: are they excitatory or depressant? *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;133(3):173-82.
29. Chen CL, Tang JS, Li PC, Chou PL. Immediate Effects of Smoking on Cardiorespiratory Responses During Dynamic Exercise: Arm Vs. Leg Ergometry. *Front Physiol.* 2015;6:376.
30. Kayali S, Demir F. The effects of cigarette smoking on ventricular repolarization in adolescents. *Einstein (Sao Paulo, Brazil).* 2017;15(3):251-5.
31. Pirnay F, Dujardin J, Deroanne R, Petit JM. Muscular exercise during intoxication by carbon monoxide. *J Appl Physiol.* 1971;31(4):573-5.
32. Johnston R, Crowe M. Effect of nicotine on repeated bouts of anaerobic exercise in nicotine naive individuals. *Eur J Appl Physiol.* 2018; doi: 10.1007/s00421-018-3819-x.
33. Mundel T, Machal M, Cochrane DJ, Barnes MJ. A Randomised, Placebo-Controlled, Crossover Study Investigating the Effects of Nicotine Gum on Strength, Power and Anaerobic Performance in Nicotine-Naive, Active Males. *J Sports Med.* 2017;3(1):5.
34. Jamner LD, Girdler SS, Shapiro D, Jarvik ME. Pain inhibition, nicotine, and gender. *Exp Clin Psychopharm.* 1998;6(1):96-106.
35. Nesbitt PD. Smoking, physiological arousal, and emotional response. *J Pers Soc Psychol.* 1973;25(1):137-44.
36. Perkins KA, Grobe JE, Mitchell SL, Goettler J, Caggiula A, Stiller RL, et al. Acute tolerance to nicotine in smokers: lack of dissipation within 2 hours. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;118(2):164-70.
37. Perkins KA, Sexton JE, Solberg-Kassel RD, Epstein LH. Effects of nicotine on perceived exertion during low-intensity activity. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23(11):1283-8.
38. Mundel T. Nicotine: Sporting Friend or Foe? A Review of Athlete Use, Performance Consequences and Other Considerations. *J Sports Med.* 2017;47(12):2497-506.

39. Russell MA. Subjective and behavioural effects of nicotine in humans: some sources of individual variation. *Prog Brain Res.* 1989;79:289-302.
40. Al Omari M, Khassawneh BY, Khader Y, Dauod AS, Bergus G. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among adult male cigarettes smokers: a community-based study in Jordan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:753-8.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Sample characterization (average \pm standard error).

	Smokers (n=11)	LND (n=3)	HND (n=8)	p
M/F	4/7	1/2	6/2	-
Age (years)	41.4 \pm 3	43 \pm 2	40.88 \pm 4.2	0.773
BMI (Kg/m ²)	27.4 \pm 1.5	27.28 \pm 3.5	27.4 \pm 1.8	0.973
Smoking history				
Cigarettes/day	18 [10-20]	8 [8-10]	20 [15.7-35]	0.012*
Pack-years	22.6 \pm 4	8.8 \pm 1.2	27.76 \pm 4.2	0.026*
Fagerstrom (VL/L/M/H/VH)	1/2/2/4/2	1/2/0/0/0	0/0/2/4/2	-
COex control day (ppm)	4.8 \pm 1.3	5.33 \pm 3.2	4.62 \pm 1.5	0.825
COex 1 smoking day (ppm)	5.6 \pm 1.5	7 \pm 3.8	5.12 \pm 1.6	0.599
COex 2 smoking day (ppm)	16 \pm 2.9	21.5 \pm 11.5	14.2 \pm 2	0.302
Pulmonary function				
FVC _{abs} (L)	3.5 [3.3-4.9]	3.7 [3.3-4.9]	3.4 [3.3-5]	1
FVC _{%pred}	97.1 \pm 2.2	101.7 \pm 5.5	95.4 \pm 2.2	0.222
FEV _{1abs} (L)	3.2 \pm 0.2	3.3 \pm 0.3	3.2 \pm 0.3	0.976
FEV _{1%pred}	97.9 \pm 2.8	104.3 \pm 8.9	95.5 \pm 2.1	0.179
FEV ₁ /FVC _{abs} (%)	82.4 \pm 1.2	83.4 \pm 4.1	82 \pm 1	0.654
FEV ₁ /FVC _{%pred}	100 \pm 1	102.3 \pm 3.5	100.2 \pm 1.3	0.489

LND: low nicotine dependence group; HND: high nicotine dependence group; M: male; F: female; BMI: body mass index; COex: expired carbon monoxide on control day; COex 1: expired carbon monoxide before smoke on smoking day; COex 2: expired carbon monoxide after smoke on smoking day; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in the first second; FEV₁/FVC:

relation between FEV₁ and FVC; Kg/m²: quilograms per square meter; VL: very low; L: low; M: medium; H: high; VH: very high; ppm: part per million; %HbCO: percentage of circulating carboxyhemoglobin; L: liter; _{abs}: absolut; _{%pred}: percentage of predict; (%): percent; *: p-value <0.05 when comparing LND versus HND groups.

Table 2. Borg scores during CPET stages (average \pm standard error).

		Rest	Warm-up (5W)	Stage 1 (20W)	Stage 2 (40W)	Stage 3 (60W)	Stage 4 (80W)	Stage 5 (100W)	Stage 6 (120W)
Dyspnea	LNDC	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0.3 \pm 0.2	0.5 \pm 0	0.7 \pm 0.2	1.7 \pm 0.7
(Borg Score)	LNDS	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	1.2 \pm 0.9	1.7 \pm 1.1	2.3 \pm 0.9 ^{a,b,c,d,e}
	HNDC	0.3 \pm 0.2	0.6 \pm 0.4	0.7 \pm 0.5	0.9 \pm 0.6	1.2 \pm 0.9	1.5 \pm 1.1	1.8 \pm 1.1	2.9 \pm 1.3 ^{a,b,c,d}
	HNDS	0.4 \pm 0.4	0.06 \pm 0.06	0 \pm 0	0.2 \pm 0.2	0.5 \pm 0.4	0.6 \pm 0.4	0.9 \pm 0.6	1.3 \pm 0.6
Fatigue	LNDC	0 \pm 0	0.7 \pm 0.7	0.7 \pm 0.7	0.7 \pm 0.7	1.3 \pm 0.9	1.3 \pm 0.9	1.3 \pm 0.9	2.3 \pm 1.2
(Borg Score)	LNDS	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0.7 \pm 0.7	1.7 \pm 0.9	2.2 \pm 1.0	3.2 \pm 1.4 ^{a,b,c,d}
	HNDC	0.4 \pm 0.3	0.5 \pm 0.3	0.6 \pm 0.3	0.7 \pm 0.4	0.9 \pm 0.5	1.2 \pm 0.9	1.6 \pm 0.8	3.0 \pm 1.0 ^{a,b,c,d,e,f}
	HNDS	0.2 \pm 0.2	0.1 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1	0.2 \pm 0.2	0.3 \pm 0.2	0.5 \pm 0.4	1.6 \pm 0.5

LNDC: low nicotine dependence group control day; LNDS: low nicotine dependence group smoking day; HNDC: high nicotine dependence group control day; HNDS: high nicotine dependence group smoking day; W: watts; (L/min): liters per minute; ^a, ^b, ^c, ^d, ^e and ^f: intragroup differences when comparing to the rest, warm-up, stage 1, stage 2, stage 3 and stage 4, respectively.

Figure 1

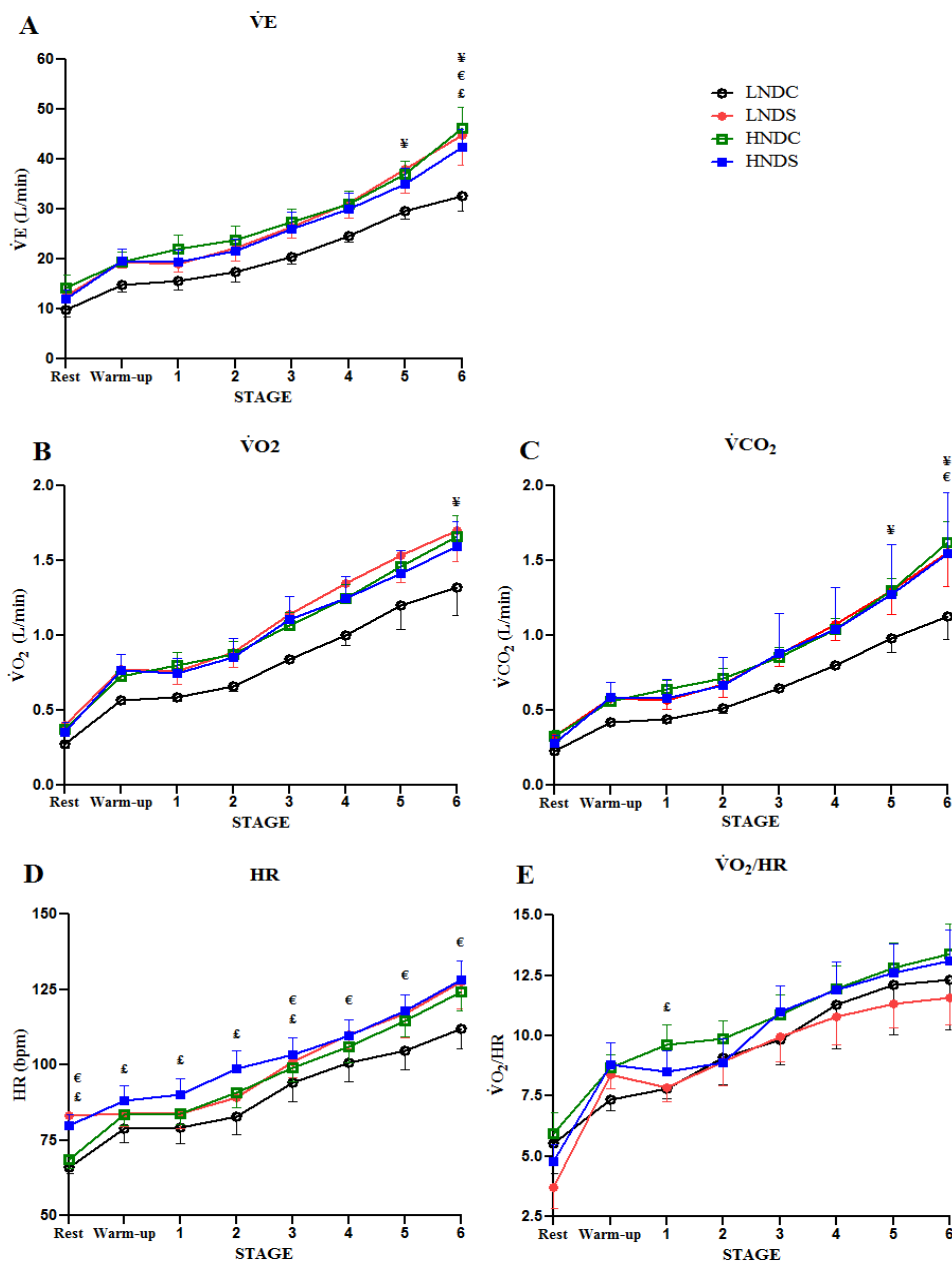


Figure 1. Cardiopulmonary parameters plotted against CPET stages. Values plotted as mean \pm standard error. VE: minute ventilation; $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$: carbon dioxide production; HR: heart rate; $\dot{V}O_2/HR$: pulse oxygen; LNDC: low nicotine dependence group control day; LNDS: low nicotine dependence group smoking day; HNDC: high nicotine dependence group control day; HNDS: high nicotine dependence group smoking day; L/min: liters per minute; bpm (beats per minute); ¥: significant difference between LNDC and HNDC; €: significant difference between LNDC and LNDS; £: significant difference between HNDC and HNDS.

Appendix – Figure 2

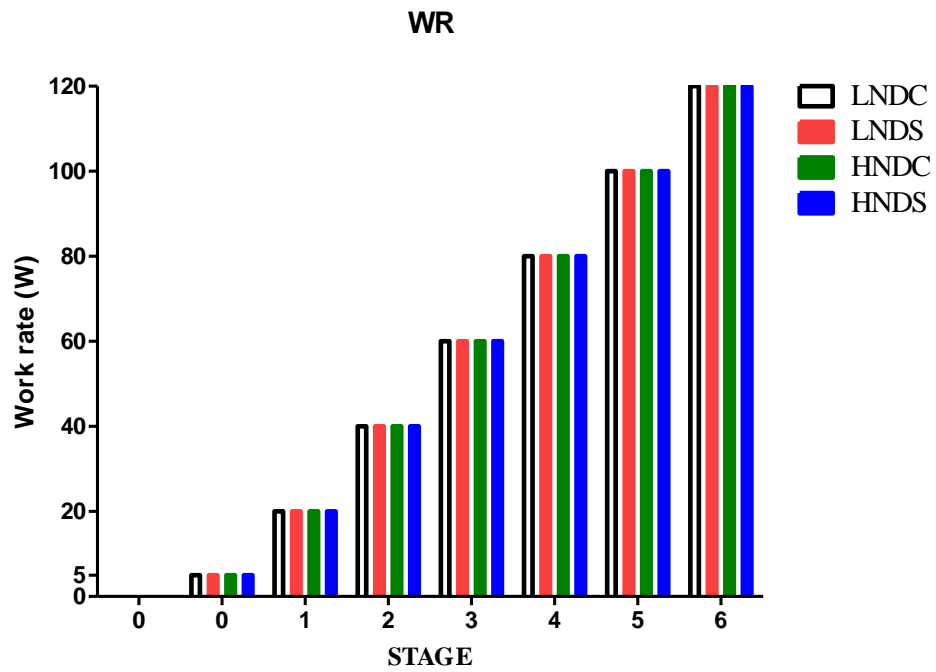


Figure 2: Work rate performed against the stages of the CPET in the different groups. LNDC: low nicotine dependence group control day; LNDS: low nicotine dependence group smoking day; HNDC: high nicotine dependence group control day; HNDS: high nicotine dependence group smoking day; W: watts.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos redigidos nesta dissertação apontam para os impactos causados pelo tabagismo, que é o maior agente causador de doenças e mortes evitáveis no mundo. Os trabalhos apresentados permitem compreender parte dos acometimentos a nível pulmonar e extrapulmonar causados por essa doença que compreende um problema de saúde pública global.

No primeiro estudo, foram apresentados resultados referentes aos aspectos funcionais (função pulmonar, transporte mucociliar nasal e capacidade funcional submáxima) em tabagistas com moderada dependência a nicotina e carga tabagística leve, sendo possível identificar que, em tabagistas leves, essas variáveis ainda não apresentam alterações significantes, no entanto, mesmo em tabagistas leves, a função pulmonar apresenta uma correlação positiva com a capacidade funcional submáxima, indicando a ligação entre essa variáveis e a importância da preservação da saúde pulmonar, uma vez que sua deterioração possui influência sobre o declínio da capacidade funcional.

O segundo estudo também apresenta importante relevância clínica ao elucidar os efeitos psicofisiológicos causados pelo hábito de fumar. Neste estudo, tabagistas com baixa dependência a nicotina tiveram seu comportamento cardiorrespiratório e percepção subjetiva de sintomas durante o exercício comparadas com tabagistas com alta dependência a nicotina. Foi possível observar que, quando em abstinência, tabagistas com alta dependência apresentam aumento dos sintomas de dispneia e fadiga de membros inferiores quando em exercício e, ao fumar, estes sintomas são amenizados. O oposto pôde ser observado em tabagistas com baixa dependência a nicotina, que apresentaram aumento significativo dos sintomas durante o exercício apenas após fumar, e redução dos sintomas quando em abstinência. Deste modo, os resultados indicam que o grau de dependência e a carga

tabagística podem “mascarar” os sintomas de dispneia e fadiga durante realização de atividade física, que são sinais clínicos característicos da DPOC, podendo, portanto, dificultar e/ou postergar o diagnóstico desta e de outras doenças.

Assim sendo, os resultados apresentados contribuem para o enriquecimento científico dessa área de estudo, trazendo resultados interessantes e que podem contribuir para a prática clínica na área, além de endossar o impacto deletério do tabagismo nos aspectos funcionais e psicofisiológicos. Para tanto, ressalta-se a necessidade de maior atenção para as políticas públicas que visam a cessação do tabagismo e a promoção de leis que restrinjam cada vez mais a prática do fumo em ambientes coletivos.

5. REFERÊNCIAS - CONTEXTUALIZAÇÃO

1. Raja M, Garg A, Yadav P, Jha K, Handa S. Diagnostic methods for detection of cotinine level in tobacco users: a review. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(3):04-6.
2. Ekpu VU, Brown AK. The economic impact of smoking and of reducing smoking prevalence: review of evidence. *Tob Use Insights.* 2015; 8:1-35.
3. World Health Organization . WHO report on the global tobacco epidemic: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva, Switzerland: 2013. [Acesso em 24/07/2018]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85380/1/9789241505871_eng.pdf.
4. Nunes E. Consumo de Tabaco. Efeitos na saúde. *Rev Port Clin Geral.* 2006; 22:225-44.
5. Stabbert R, Dempsey R, Diekmann J, Euchenhofer C, Hagemester T, Haussmann HJ et al. Studies on the contributions of smoke constituents, individually and in mixtures, in a range of in vitro bioactivity assays. *Toxicol In Vitro.* 2017; 42:222-46; doi: 10.1016/j.tiv.2017.04.003.
6. Koubaa A, Triki M, Trabelsi H, Masmoudi L, Zeghal KN, Sahnoun Z et al. Lung function profiles and aerobic capacity of adult cigarette and hookah smokers after 12 weeks intermittent training. *Libryan J Med.* 2015; 10:26680.
7. Islam SS, Schottenfeld D. Declining FEV1 and chronic productive cough in cigarette smokers: a 25-year prospective study of lung câncer incidence in Tecumseh, Michigan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994; 3(4):289-98.
8. Burke GM, Genuardi M, Shappell H, D'Agostino RB, Magnani JW. Temporal associations between smoking and cardiovascular disease, 1971 to 2006 (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2017; 120(10):1787-91.

9. Suminski RR, Wier LT, Poston W, Arenare B, Randles A, Jackson AS. The effect of habitual smoking on measured and predicted VO₂(max). *J Phys Act Health*. 2009;6(5):667-73.
10. Verra F, Escudier E, Lebargy F, Bernaudin KF, De Crémoux H, Bignon J. Ciliary abnormalities in bronchial epithelium of smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(3):630-34.
11. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, Tamashiro E, Chen B, Sorscher Ej et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. *Laryngoscope*. 2009; 119(11):2269-74.
12. Baby MK, Muthu PK, Johnson P, Kannan S. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance: a comparative analysis using saccharin test. *Lung India*. 2014; 31(1):39-42.
13. Utiyama DMO, Yoshida CT, Goto DM, Carvalho TS, Santos UP, Koczulla AR et al. The effects of smoking and smoking cessation on nasal mucociliary clearance, mucus properties and inflammation. *Clinics (São Paulo)*. 2016; 71(6):344-350.
14. Ramos EMC, de Toledo AC, Xavier RF, Fosco LC, Vieira RP, Ramos D et al. Reversibility of impaired nasal mucociliary clearance in smokers following a smoking cessation programme. *Respirology*. 2011; 16(5):849-55.
15. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis*. 2015; 7:E418-438

16. Helal OF, Alshehri MA, Alayat MS, Alhasan H, Tobaigy A. The effectiveness of short-term high-intensity exercise on ventilatory function, in adults with a high risk of chronic obstructive pulmonary disease. *J Phys Ther Sci.* 2017; 29:927-930
17. Vogelmeier VC, Lopez V, Frith P, Bourbeau J, Roche N, Martinez F et al. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD (GOLD 2018). 2018.
18. Braber S, Henricks PA, Nijkamp FP, Kraneveld A, Folkerts G. Inflammatory changes in the airways of mice caused by cigarette smoke exposure are only partially reversed after smoking cessation. *Respir Res.* 2010; 11:99.
19. May SM, Li JT. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: healthcare costs and beyond. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36:4-10.
20. AHA. Smoking & Cardiovascular Disease (Heart Disease). American Heart Association, 2014; [Disponível em: http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/QuitSmoking/QuittingResources/Smoking-Cardiovascular-Disease-Heart-Disease_UCM_305187_Article.jsp#.Wbk305189DbpFzIV. Acesso em: 19/07/2018].
21. Kim CS, Kim MK, Jung HY, Kim MJ. Effects of exercise training intensity on cardiac autonomic regulation in habitual smokers. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2017; 22(5); doi: 10.1111/anec.12434.
22. Doonan RJ, Scheffler P, Yu A, Egiziano G, Mutter A, Bacon S et al. Altered arterial stiffness and subendocardial viability ratio in young healthy light smokers after acute exercise. *PLoS One* 2011; 6:e26151; doi: 10.1371/journal.pone.0026151.

23. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7):1881-86.
24. Hess DR. Inhaled Carbon Monoxide: From Toxin to Therapy. *Respir Care*. 2017; 62(10): 1333-42; doi: 10.4187/respcare.05781.
25. Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, Ferrer E, Marin-Corral J, Sánchez F et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(4):477-88; doi: 10.1164/rccm.200908-1220OC.
26. Barreiro E, del Puerto-Nevado L, Puig-Vilanova E, Pérez-Rial S, Sánchez F, Martínez-Galán L et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress in skeletal muscles of mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 182:9-17; doi: 10.1016/j.resp.2012.02.001.
27. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:e15-62; doi: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
28. Packa-Tchissambou B, Oniangue R, Massamba A, Babela JR, Makanga M, Senga P. [Effect of smoking on weight and cardiopulmonary capacities in young athletes]. *Sante* 2001; 11:161-166.
29. Kobayashi Y, Takeuchi T, Hosoi T, Loeppky JA. Effects of habitual smoking on cardiorespiratory responses to sub-maximal exercise. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2004; 23:163-9.

30. Papathanasiou G, Georgakopoulos D, Georgoudis G, Spyropoulos P, Perrea D, Evangelou A. Effects of chronic smoking on exercise tolerance and on heart rate-systolic blood pressure product in young healthy adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(5):646-52.
31. Epstein LH, Dickson BE, McKenzie S, Russell PO. The effect of smoking on perception of muscle tension. *Psychopharmacology*. 1984;83(1):107-13.
32. Pomerleau OF, Turk DC, Fertig JB. The effects of cigarette smoking on pain and anxiety. *Addict Behav*. 1984;9(3):265-71.
33. Jackson KJ, Muldoon PP, De Biasi M, Damaj MI. New mechanisms and perspectives in nicotine withdrawal. *Neuropharmacology*. 2015;96(Pt B):223-34.
34. Xavier RF, Ramos D, Ito JT, Rodrigues FMM, Bertolini GN, Macchione M et al. Effects of cigarette smoking intensity on the mucociliary clearance of active smokers. *Respiration*. 2013; 86(6):479-85; doi: 10.1159/000348398.

6. PRODUÇÃO CIENTÍFICA E DEMAIS ATIVIDADES ACADÊMICAS REALIZADAS PELA ALUNA NO PERÍODO DE 2016 ATÉ O PRESENTE MOMENTO

A contar da data de ingresso do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da FCT-UNESP até o presente momento, a aluna participou de diversas atividades científicas, tais como:

- Participação no “XVIII Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva” em Belo Horizonte – MG (2016), promovido pela ASSOBRAFIR, tendo apresentado trabalho intitulado “Influência de um treino resistido com componentes elásticos na capacidade aeróbia e dispneia na DPOC”;
- Participação no “Encontro de Ensino, Pesquisa e Extensão – ENEPE 2016”, promovido pela Universidade do Oeste Paulista, tendo apresentado trabalho intitulado “Capacidade funcional e transportabilidade mucociliar nasal de tabagistas e correlação com idade e gênero”;
- Participação como ouvinte no “I Simpósio de Fisioterapia Baseada em Evidências da FCT/UNESP”, que contou com a participação e palestras de professores da Universidade de Sydney;
- Participação como ouvinte no “EPAFIR - Encontro Paranaense de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva da ASSOBRAFIR”, realizado em Londrina-PR, em 2016;
- Curso de capacitação para trabalhar com tabagistas, tendo realizado a “Capacitação de profissionais de saúde para abordagem e tratamento do tabagismo no SUS - DRS XI Presidente Prudente”, em 2016;

- Coautoria em trabalhos apresentados em eventos e publicações em anais:
 - PREVIATTO, M. B. ; RAMOS, D. ; FREIRE, A. P. C. F. ; UZELOTO, J. S. ; **SILVA, R. N.** ; SILVA, B. L. M. ; RAMOS, E. M. C. . Impacto dos níveis de atividade física diária sobre a composição corporal em indivíduos tabagistas. In: XVIII Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva, 2016, Belo Horizonte-MG. ASSOBRAFIR Ciência, 2016. v. 7. p. 248-248.
 - SILVEIRA, A. C. ; RAMOS, D. ; LIMA, F. F. ; TREVISAN, I. B. ; BERTOLINI, G. N. ; **SILVA, R. N.** ; SILVA, B. L. M. ; LEAL, A. C. S. ; OLIVEIRA, G. M. ; DANTAS, V. M. ; RAMOS, E. M. C. . Relação entre força de músculos respiratórios e membros superiores após treino resistido em DPOC. In: XVIII Simpósio Internacional de Fisioterapia Cardiorrespiratória e Fisioterapia em Terapia Intensiva, 2016, Belo Horizonte-MG. ASSOBRAFIR Ciência, 2016. v. 7. p. 389-390.
 - SILVA, I. G. ; RAMOS, D. ; SILVA, B. S. A. ; LIMA, F. F. ; **SILVA, R. N.** ; SANTOS, A. P. S. ; FREIRE, A. P. C. F. ; RAMOS, E. M. C. . Follow-up dos sintomas apresentados em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica após treinamento resistido com componentes elásticos. In: Encontro Nacional de Ensino, Pesquisa e Extensão ? ENEPE 2016, 2016, Presidente Prudente. Anais do Encontro Nacional de Ensino, Pesquisa e Extensão ? ENEPE, 2016. p. 946-946.
 - SOUZA, T. O. ; RAMOS, D. ; FREIRE, A. P. C. F. ; CUCATTO, M. A. ; SILVA, I. G. ; **SILVA, R. N.** ; RAMOS, E. M. C. . Avaliação da capacidade funcional de tabagistas leves e sua correlação com o gênero e a idade. In: Encontro Nacional de Ensino, Pesquisa e Extensão - ENEPE 2016, 2016, Presidente Prudente. Anais do Encontro Nacional de Ensino, Pesquisa e Extensão ? ENEPE, 2016. p. 919-919.
 - CUCATTO, M. A. ; **SILVA, R. N.** ; SOUZA, T. O. ; SILVA, I. G. ; FREIRE, A. P. C. F. ; RAMOS, E. M. C. ; RAMOS, D. . Efeitos de treinamentos resistidos na capacidade

aeróbica e sensação de dispneia e fadiga de pacientes com DPOC. In: Encontro Nacional de Ensino, Pesquisa e Extensão ? ENEPE 2016, 2016, Presidente Prudente. Anais do Encontro Nacional de Ensino, Pesquisa e Extensão ? ENEPE, 2016. p. 939-939.

- SILVA, I. G. ; SILVA, B. S. A. ; FREIRE, A. P. C. F. ; SANTOS, A. P. S. ; LIMA, F. F. ; **SILVA, R. N.** ; RAMOS, D. ; RAMOS, E. M. C. . Qualidade de vida de pacientes com DPOC em três meses de follow-up pós treinamento resistido com componentes elásticos. In: IX Congresso Sulbrasileiro de Fisioterapia Respiratória, Cardiovascular e em Terapia Intensiva (IX Sulbrafir), 2017, Curitiba/PR. Anais do IX Congresso Sulbrasileiro de Fisioterapia Respiratória, Cardiovascular e em Terapia Intensiva, 2017.
- SILVA, I. G. ; LIMA, F. F. ; SILVA, B. S. A. ; FREIRE, A. P. C. F. ; SANTOS, A. P. S. ; **SILVA, R. N.** ; RAMOS, D. ; RAMOS, E. M. C. . Capacidade funcional e qualidade do sono: follow-up de pacientes com DPOC pós treinamento com componentes elásticos. In: VII Congresso de Fisioterapia da UNESP de Marília, 2017, Marília/SP. Anais do VII Congresso de Fisioterapia da UNESP de Marília, 2017. p. 11-11.
- CUCATTO, M. A. ; **SILVA, R. N.** ; SANTOS, A. P. S. ; SILVA, I. G. ; PINATTO, A. ; MARQUES, M. ; RAMOS, D. ; RAMOS, E. M. C. . Alterações ventilatórias na recuperação pós-exercício em pacientes com DPOC. In: VIII Congresso Gaúcho de Pneumologia, 2017, Porto Alegre - RS. Anais do VIII Congresso Gaúcho de Pneumologia, 2017.
- Coautoria em dois resumos apresentados em congresso internacional “European Respiratory Society Congress”, em Milão – Itália:
 - UZELOTO, JULIANA ; FREIRE, ANA PAULA ; SILVA, BRUNA ; ARÉVALO, GIOVANNA ; PREVIATTO, MARIANA ; DOS SANTOS, ANA PAULA ; ZANDONADI, FERNANDO ; MANFRIM, PAULA ; FRANCO, MARCIA ; RAMOS, DIONEI ; RAMOS, ERCY MARA ; **SILVA, REBECA** .

Physical therapists? perception of resistance training with different types of tools on COPD patients: a qualitative-quantitative study. In: ERS International Congress 2017 abstracts, 2017, Milão - Itália. Rehabilitation and Chronic Care, 2017. p. PA3695.

- SILVA, BRUNA ; LIRA, FÁBIO ; **SILVA, REBECA** ; UZELOTO, JULIANA ; FREIRE, ANA PAULA ; LIMA, FABIANO ; ROSSI, FABRICIO ; CAMARGO, RAFAELA ; RAMOS, DIONEI ; GOBBO, LUIS ; RAMOS, ERCY . Down-regulation of immunometabolism in severe COPD. In: ERS International Congress 2017 abstracts, 2017, Milão - Itália. Clinical Respiratory Physiology, Exercise and Functional Imaging, 2017. p. PA2254.
- Coautoria em artigo publicado na revista Cytokine: SILVA, B. S. A. ; RAMOS, D. ; UZELOTO, J. S. ; ROSSI, F. E. ; FREIRE, A. P. C. F. ; **SILVA, R. N.** ; TREVISAN, I. B. ; GOBBO, L. A. ; RAMOS, E. M. C. . Severity of COPD and its relationship with IL-10. CYTOKINE **JCR**, p. 29108795, 2017.
- Coautoria em artigo publicado na revista Conscientiae Saúde: SILVA, I. G. ; **SILVA, R. N.** ; CHRISTOFARO, D. G. D. ; FREIRE, A. P. C. F. ; RAMOS, D. ; RAMOS, E. M. C. . Influência de variáveis espirométricas e transporte mucociliar na funcionalidade de tabagistas leves. ConScientiae Saúde, v. 17, p. 3-10, 2018.
- Bolsista FAPESP de Estágio em Pesquisa no Exterior no Harbor-UCLA Medical Center, onde esteve por seis meses como membro do Los Angeles Biomedical Research Institute (LABioMed), sendo orientada pelo Professor Dr. William W. Stringer.
- Visita técnica ao laboratório de pesquisa do Dr. Doo-Sup Choi, no Mayo Clinic Hospital, em Rochester, MN, EUA.
- Visita técnica ao laboratório de pesquisa da Dra. Lara Ray, na University of California Los Angeles (UCLA), CA, EUA.

- Participação em curso prático sobre teste cardiopulmonar de exercício: “Practicum Course in Exercise Testing Prescription and Interpretation”, realizado no Harbor-UCLA Medical Center, Los Angeles Biomedical Research Institute (LABioMed), Torrance, CA, EUA.

Além disso, a aluna cumpriu 31 créditos em disciplinas (sendo obrigatória a realização de 24 créditos); Realizou 6 créditos (totalizando 90 horas) de estágio de docência auxiliando na disciplina “Estágio Supervisionado em Fisioterapia aplicada à Pneumologia”, ministrada aos alunos do 4º ano do curso de Fisioterapia da FCT-UNESP; Auxiliou na orientação de alunos de iniciação científica; Auxiliou em coletas e construção de projetos e artigos no Laboratório de Estudos do Aparelho Mucossecretor (LEAMS); Participou de reuniões científicas frequentes do LEAMS; Auxiliou de maneira efetiva na abordagem dos tabagistas recebidos na UNESP pelo Programa de Orientação e Conscientização Antitabagismo (PROCAT), que tem a Profª Drª Ercy Ramos como coordenadora; Promoveu a internacionalização da pesquisa científica e a realização de estudos multicêntricos ao expandir seu contato com professores de outras universidades e também de outros países.