



JULIANA TIYAKI ITO

**EFEITO AGUDO DO FUMO NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA E DA SUA CESSAÇÃO NO TRANSPORTE MUCOCILIAR**



**PRESIDENTE PRUDENTE
2014**

JULIANA TIYAKI ITO

**EFEITO AGUDO DO FUMO NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA
CARDÍACA E DA SUA CESSAÇÃO NO TRANSPORTE MUCOCILIAR**

Dissertação 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 Dra. Ercy Mara Cipulo Ramos

**PRESIDENTE PRUDENTE
2014**

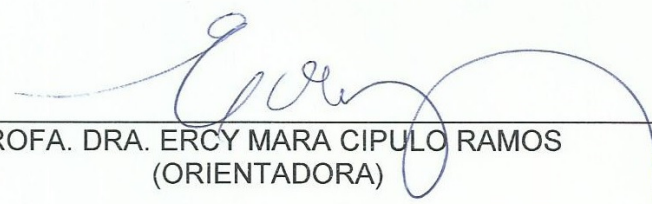
FICHA CATALOGRÁFICA

I87e Ito, Juliana Tiyaki.
Efeito agudo do fumo na variabilidade da frequência cardíaca e da sua
cessação no transporte mucociliar / Juliana Tiyaki Ito. - Presidente Prudente:
[s.n], 2014
111 f.

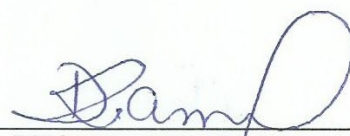
Orientador: Ercy Mara Cipulo Ramos
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Ciências e Tecnologia
Inclui bibliografia

1. Tabagismo. 2. Sistema nervoso autônomo. 3. Transporte mucociliar. I.
Ramos, Ercy Mara Cipulo. II. Universidade Estadual Paulista. Faculdade de
Ciências e Tecnologia. III. Efeito agudo do fumo na variabilidade da
frequência cardíaca e da sua cessação no transporte mucociliar.

BANCA EXAMINADORA



PROFA. DRA. ERCY MARA CIPULO RAMOS
(ORIENTADORA)



PROFA. DRA. DIONEI RAMOS
(FCT/UNESP)

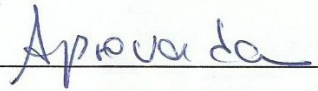


PROFA. DRA. RENATA CALCIOLARI ROSSI E SILVA
(UNOESTE)



JULIANA TIYAKITO

PRESIDENTE PRUDENTE (SP), 25 DE JANEIRO DE 2014.

RESULTADO: 

*Dedico este trabalho aos meus pais, a quem devo a vida e minha formação moral.
Meu reconhecimento e gratidão pela paciência, compreensão e apoio constante nesta
jornada da vida.*

Agradecimentos

Escrever uma dissertação de Mestrado é uma experiência enriquecedora e de plena superação, porque nos modificamos a cada tentativa de buscar respostas às nossas aflições de “pesquisador”. Para aqueles que compartilham conosco desse momento, parece uma tarefa interminável e enigmática que só se torna realizável graças a muitas pessoas que participam, direta ou indiretamente, mesmo sem saber realmente, o que e para que nos envolvemos em pesquisa. E são a essas pessoas que gostaria de agradecer.

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida e por colocar, cuidadosamente, pessoas tão especiais em meu caminho.

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Ercy Mara Cipulo Ramos, expresso aqui toda minha gratidão, orgulho e admiração. Agradeço por apresentar-me a pesquisa científica, pelos ensinamentos tão sábios, pela sua dedicação, pelo entusiasmo contagiante, por ter sido sempre tão atenciosa, incentivadora e compreensiva, qualidades que a torna uma professora iluminada e minha grande inspiração. Obrigada pela sua preocupação constante e por buscar estar sempre presente nas atividades realizadas durante este período, seu comprometimento conosco deixavam em segundo plano até seus compromissos familiares. Agradeço por ter usufruído de seu grande poder de persuasão para me convencer de que eu era

capaz de seguir no mestrado, quando nem mesmo eu acreditava. Sinto-me privilegiada pela confiança em mim depositada e por ter-me proporcionado esse período de convívio, imprescindível para o meu aprendizado e amadurecimento, que fizeram crescer em mim, a paixão pela vida acadêmica e pela pesquisa.

À Prof.^a Dra. Dionei Ramos pelos ensinamentos, contribuição e disponibilidade constante durante esses anos de convivência, e por também ter influenciado na decisão de prosseguir neste caminho, fazendo-me acreditar que seria possível.

À Prof.^a Dra. Alessandra Choqueta de Toledo, pelo estímulo ao conhecimento, pelos vastos ensinamentos e discussões de extrema importância durante o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei, por sua prontidão em nos auxiliar sempre, seu profissionalismo, sua generosidade e pelas valiosas contribuições científicas.

À Prof.^a Dra. Mariangela Macchione pela sua importante contribuição na elaboração dos nossos trabalhos, pelo aceite do convite para compor a essa banca examinadora e por me receber de forma tão generosa e proporcionar a continuidade desta caminhada.

Aos co-autores, Graciane Laender Moreira, Ana Laura Ricci Vitor, Beatriz Martins Manzano, Alexandre Lemos Salomão e Paulo Roberto Gomes, muito obrigada pela contribuição substancial na elaboração dos trabalhos.

Ao Dr. Michel Jorge Cecílio, pelo apoio imprescindível a esse trabalho, ao acompanhar integralmente as avaliações, e com tanto comprometimento e prontidão.

Às agências de fomento FAPESP, CNPq, CAPES e PROEX pelo apoio financeiro primordial para a realização deste trabalho.

A todo o pessoal do LEAMS, muito obrigada pelo aprendizado, colaboração e companheirismo. Rafaella Xavier e Fernanda Rodrigues, agradeço pelos ensinamentos riquíssimos, pelos conselhos, pela paciência e disposição infinita proporcionados desde a iniciação científica. Aline Ceccato, Giovana Bertolini, Luiz Carlos de Carvalho Júnior, Marcell Leite, Juliana Nicolino, Rafaela Cuissi, Ana Paula Freire, Renata David, Juliana Uzeloto, Iara Trevisan, Bruna Spolador, Paula Pestana e Danielli Baeta, muito obrigada por cada dia de convívio, pelos momentos de descontração, aprendizado e também de desabafos. Ao Fabiano, um agradecimento especial por sua disponibilidade, dedicação, pelas horas infindáveis

de discussão dos resultados, pelo incentivo quando já me faltava energia e pela amizade construída durante esta jornada.

Aos alunos de iniciação científica por toda a colaboração na coleta de dados e por contribuírem para o meu crescimento, em especial aos alunos Vinícius Turato, Ana Paula Santos, Gabriel Santa Brígida, Murilo Ito, Érika Souza, Kamille Barletto, Rebeca Nunes, Camila Aguiar, Ana Clara Silveira, Vanessa Dantas, Alice Leal e Fabíola Correa.

A todos os professores do Programa de Pós Graduação em Fisioterapia da FCT/UNESP por compartilharem seu conhecimento e sua estrutura física com os alunos, em especial aos professores doutores Carlos Marcelo Pastre, Rômulo de Araújo Fernandes e Marcelo Papoti.

Aos colegas que ingressaram comigo no mestrado, pela agradável convivência durante as disciplinas, especialmente aos recentemente mestres Carlos Augusto Kalva Filho e Máira Albuquerque.

Ao pessoal da Seção de Pós Graduação, aos funcionários do CEAFiRe e ao Sidney Leirião que sempre nos atenderam com muita competência, atenção e paciência.

Aos voluntários da pesquisa que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço especialmente a minha família, pelo apoio incondicional e por compreenderem minha ausência, durante este período. Aos meus pais, Augusto e Ivone Ito, agradeço por todo o amor, pelo exemplo de vida, por me ensinarem o valor do compromisso, da dedicação, da amizade, da humildade e da honestidade. Obrigada por me acolherem nos momentos de fragilidade e me incentivarem a lutar para enfrentar o mundo e vencer os desafios. Às minhas irmãs, Harumi e Satomi Ito e à “batyan” Hatue Ito, das quais a distância física não me separou, agradeço por me proporcionarem carinho e atenção sempre que tiveram comigo, me amparando em todos os momentos.

À minha família prudentina, constituída pela verdadeira amizade lapidada ao longo de minha estada em Prudente, muito obrigada Tatiane Soares, Tatiana Koike, Tiemi Haro, Fabiana Takji, Adriana Watanabe, Érika Akasaka e Guilherme Ozaki por todo carinho, acolhida, dedicação, apoio e paciência durante todos esses anos! Agradeço também ao Thyago Achoa, por me confortar, me motivar e me proporcionar sua amizade ímpar.

E por fim, a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para que esse trabalho fosse realizado, deixo meu sincero agradecimento e esta mensagem do multiartista Charles Chaplin: “Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.”

Epígrafe

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes proezas da história foram conquistadas daquilo que parecia impossível.”

Charles Spencer Chaplin

SUMÁRIO

Apresentação.....	18
Resumo	21
Abstract.....	23
Introdução.....	25
Artigo I: Influência da condição tabagística e da idade na variabilidade da frequência cardíaca sob o efeito agudo do fumo.....	30
Artigo II: Efeito da cessação tabagística no transporte mucociliar nasal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.....	61
Conclusões	84
Referências bibliográficas.....	86
Anexos	

Este modelo alternativo de dissertação contempla o material originado a partir da pesquisa intitulada “**Efeito agudo do fumo na variabilidade da frequência cardíaca e da sua cessação no transporte mucociliar**”, realizada no Laboratório de Estudos do Aparelho Muco Secretor (LEAMS), da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente.

Em consonância com as regras do programa de pós-graduação em Fisioterapia desta unidade, o presente material está dividido nas seguintes sessões:

- *Resumo;*
- *Abstract;*
- *Introdução:* contextualização do tema pesquisado;

• *Artigo I:* Juliana Tiyaki Ito, Dionei Ramos, Ana Laura Ricci Vitor, Fabiano Francisco de Lima, Beatriz Manzano, Alexandre Lemos Salomão, Rafaella Fagundes Xavier, Fernanda Maria Machado Rodrigues, Luiz Carlos Marques Vanderlei, Ercy Mara Cipulo Ramos. Influência da condição tabagística e da idade na variabilidade da frequência cardíaca sob o efeito agudo do fumo. A ser submetido ao periódico The American Journal of Cardiology.

• *Artigo II:* Juliana Tiyaki Ito, Dionei Ramos, Fabiano Francisco de Lima, Fernanda Maria Machado Rodrigues, Paulo Roberto Gomes, Graciane Laender Moreira, Mariangela Macchione, Alessandra Choqueta de Toledo, Ercy Mara Cipulo Ramos. Efeitos da cessação tabagística sobre o transporte mucociliar nasal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. (Effect of smoking cessation on nasal mucociliary clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease). Submetido ao periódico Respiratory Medicine.

- *Conclusões:* obtidas a partir da pesquisa realizada;

- *Referências*: referentes ao texto da introdução.
- *Anexos*: O anexo 1 são as normas do Periódico The American Journal of Cardiology, de acordo com o qual o artigo I foi redigido. O anexo 2 são as normas do Periódico Respiratory Medicine, de acordo com o qual o artigo II foi redigido.

Efeito agudo do fumo na variabilidade da frequência cardíaca e da sua cessação no transporte mucociliar

Introdução: Apesar das rigorosas campanhas contra o fumo em muitos países, estima-se que 1,25 bilhões de adultos sejam tabagistas e a projeção é de uma nova epidemia que pode levar a 1 bilhão de mortes tabaco-relacionadas durante o século 21. Os danos causados pelo tabagismo afetam principalmente o sistema respiratório, entretanto, também é considerado um importante fator de risco para doenças cardiovasculares. Sabe-se que a intensidade do fumo e sua cronicidade contribuem para um agravamento dos prejuízos causados pelo tabagismo, e que a cessação do tabagismo torna-se um marco crucial para evitar tais progressões assim como para reduzir a morbimortalidade por doenças tabaco-relacionadas. **Objetivos:** Esta dissertação teve como objetivos: avaliar o efeito da exposição aguda ao fumo na modulação autonômica de tabagistas adultos e investigar a influência da condição tabagística e da idade nesta resposta, além de avaliar o efeito da cessação tabagística no transporte mucociliar e na frequência de exacerbações em tabagistas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). **Métodos:** Para o primeiro objetivo, avaliou-se a variabilidade da frequência cardíaca de tabagistas adultos, participantes do Programa de Cessação do Tabagismo da FCT/UNESP, nos momentos de fumo e de recuperação desta exposição (30 minutos após o fumo). E para o segundo objetivo, avaliou-se o transporte mucociliar (TMC) de DPOC tabagistas e DPOC ex-tabagistas, assim como tabagistas e não tabagistas sem a doença. Adicionalmente, a frequência de exacerbações dos sujeitos com DPOC foi analisada. **Conclusões:** Tabagistas adultos recuperaram parcialmente sua modulação autonômica 30 minutos após exposição ao fumo, porém, não houve correlação dos índices de VFC com a condição tabagística e a idade. Em relação à cessação do fumo, houve melhora do TMC e redução da frequência de exacerbações, mesmo em tabagistas com DPOC.

Palavras chave: Tabagismo, Sistema nervoso autônomo, Transporte mucociliar.

Abstract

Acute effect of smoking on heart rate variability and its cessation in mucociliary clearance

Introduction: Despite stricter antismoking campaigns in several countries, is estimated to 1.25 billion adults are smokers and the projection is a new epidemic that may lead to 1 billion tobacco-related deaths during the 21st century. Damages caused by smoking mainly affect the respiratory system, however, it is also considered an important risk factor for cardiovascular disease. It is known that the smoking intensity and its chronicity contribute to a worsening of impairment caused by smoking, and that smoking cessation becomes a crucial milestone to avoid these progressions as well as to reduce morbimortality due to tobacco-related diseases. **Aims:** This Master's thesis aimed to evaluate the acute smoke exposure effect in the autonomic modulation of adult smokers and to investigate if the smoking status and age influence in this response, and to evaluate the smoking cessation effect on mucociliary clearance and in exacerbation frequency of smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** For the first aim, we evaluated heart rate variability (HRV) of adults smokers, participants of the smoking cessation program at FCT/UNESP, in smoke and recovery from this exposure moments (30 minutes after smoking). And for the second aim, we evaluated the mucociliary clearance (MCC) of COPD smokers and COPD ex-smokers, as well as, smokers and non-smokers without the disease. In addition, the COPD subjects exacerbation frequency were analyzed. **Conclusions:** Adults smokers recovered partially their autonomic modulation, 30 minutes after smoke exposure, however there was no correlation between HRV indexes with smoking status and age. Regarding smoking cessation, there was TMC improvement and exacerbation frequency reduction, even in smokers with COPD.

Keywords: Smoking, Autonomic nervous system, Mucociliary clearance.

O tabagismo é considerado um problema de saúde pública, e constitui a principal causa de morbidade e mortalidade evitáveis nos países desenvolvidos. Apesar das rigorosas campanhas contra o fumo em muitos países, estima-se que 1,25 bilhões de adultos sejam tabagistas, caracterizando uma prevalência maior do que em qualquer outro momento da história, e a projeção é de uma nova epidemia que pode levar a 1 bilhão de mortes tabaco-relacionadas durante o século 21.¹

O fumo do tabaco afeta múltiplos sistemas do organismo humano. As mais comuns são relacionadas ao sistema respiratório, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão, de laringe e de língua,² além do prejuízo no transporte mucociliar (TMC).³⁻⁵ Contudo, é cada vez mais evidente que o fumo tenha uma importante toxicidade extrapulmonar, sendo considerado um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares e disfunção do sistema nervoso autônomo,⁶⁻⁸ caracterizada por aumento da modulação simpática e redução da vagal.⁹

Os efeitos do tabagismo na modulação autonômica cardíaca são atribuídos principalmente à nicotina, agente ativo do cigarro que desencadeia respostas cardiovasculares agudas e crônicas, principalmente por meio de ativação simpática.^{10,11} Esta hiperatividade simpática está associada a mudanças na modulação autonômica cardíaca, que pode representar um mecanismo fisiopatológico importante que liga o tabagismo ao risco de mortalidade por eventos cardiovasculares.¹² Além disso, alterações neste sistema também influenciam nas vias aéreas, promovendo a broncoconstrição pela atuação parassimpática ou broncodilatação pela atuação simpática.¹³

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método não invasivo que avalia o comportamento do SNA sobre o nóculo sinusal, considerada uma

importante ferramenta clínica para avaliação e diagnóstico, além de um indicador sensível e antecipado de comprometimento na saúde.¹⁴ A redução da VFC em decorrência do fumo crônico está bem estabelecido na literatura,^{1,7,11} entretanto, com relação aos efeitos agudos do fumo sobre os índices de VFC, principalmente o período imediatamente após o ato de fumar, têm sido pouco estudados.^{15,16}

Manzano et al. (2011)¹⁷ observaram que em indivíduos jovens com baixa dependência ao tabaco a exposição aguda ao fumo promoveu alterações na modulação autonômica, caracterizada por aumento de atividade simpática e redução da vagal, que se recuperaram em 30 minutos após o fumo.¹⁷ Porém, não é sabido se o ato de fumar em adultos, os quais além dos efeitos do tempo de tabagismo¹¹ e da intensidade do consumo tabagístico,¹⁸ possuem o fator idade^{19,20,21} que também influencia no comportamento desses índices.

Uma hipótese levantada é a de que a cronicidade do tabagismo somada à idade avançada possam contribuir para um maior comprometimento da modulação autonômica cardíaca e, conseqüentemente, interferir na recuperação desse sistema em resposta ao estímulo agudo do fumo. Isso predispõe o fumante a um elevado risco de morbimortalidade para eventos cardiovasculares,^{22,23} o que reforça a importância da cessação do fumo, nos períodos iniciais deste comportamento, para evitar comprometimentos ainda mais graves à saúde.

A cessação do tabagismo é considerada um marco potencial para promover benefícios à saúde e reduzir a morbidade e mortalidade por doenças tabaco relacionadas.²⁴ Adicionalmente, para tabagistas com DPOC, parar de fumar é a intervenção mais eficaz na interrupção da progressão da doença.²⁵ A constante inalação à fumaça e às outras partículas nocivas do cigarro provoca respostas

inflamatórias crônicas no pulmão, destruição dos tecidos do parênquima e interrompe o funcionamento normal dos mecanismos de reparo e defesa, o que aumenta o risco de exacerbações.^{26,27}

O TMC é o principal mecanismo de defesa do trato respiratório contra os agentes patogênicos e toxinas expostas tanto nas vias aéreas superiores como nas inferiores,^{28,29} que pela ação conjunta de células ciliadas e muco secretoras promovem limpeza adequada das vias aéreas.³⁰ O tabagismo deprime significativamente este mecanismo, o que predispõe à retenção de secreções,³¹ tosse e infecções recorrentes de vias aéreas, e contribuem para maiores taxas de internações hospitalares, principalmente em tabagistas com DPOC.^{32,33}

A constante exposição às substâncias tóxicas contidas na fumaça do cigarro causa remodelamento epitelial do trato respiratório, com aumento do número de células caliciformes, hipertrofia das células mucosas e perda de células ciliadas, propiciando aumento considerável na produção de muco e diminuição da capacidade de varrê-lo.^{34,35,36} Estudos mostram que tabagistas apresentam pior transportabilidade mucociliar comparado aos não tabagistas,^{28,37} e que a intensidade do consumo tabagístico influencia no prejuízo deste mecanismo de defesa.⁵

Ramos et al. (2011)³⁷ investigaram o efeito da abstinência tabagística no TMC de tabagistas sem alteração na função pulmonar e observaram melhora neste sistema em 15 dias de abstinência que perduraram por 6 meses. Tabagistas com DPOC também apresentam TMC prejudicado,^{31-33,38} contudo, não está bem esclarecido o efeito da cessação tabagística no TMC de sujeitos com DPOC, e se a possível modificação neste mecanismo pode contribuir para uma menor frequência de exacerbações.

Diante do exposto, para compor este modelo alternativo de dissertação foram elaborados dois artigos, sendo que o primeiro artigo teve como objetivo estudar os efeitos agudos do tabagismo sobre a modulação autonômica cardíaca durante e após o ato de fumar em tabagistas adultos e correlacionar as características antropométricas e tabagísticas com os índices de VFC, e o segundo avaliar o efeito da cessação tabagística no TMC e na frequência de exacerbações em sujeitos com DPOC.

INFLUÊNCIA DA CONDIÇÃO TABAGÍSTICA E DA IDADE NA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA SOB O EFEITO AGUDO DO FUMO

Juliana Tiyaki Ito, BSc^a, Dionei Ramos, PhD^a, Ana Laura Ricci Vitor, MSc^a, Fabiano Francisco de Lima, BSc^a, Beatriz Martins Manzano, MSc^b, Alexandre Lemos Salomão, BSc^a, Rafaella Fagundes Xavier, MSc^a, Fernanda Maria Machado Rodrigues, MSc^a, Luiz Carlos Marques Vanderlei, PhD^a, Ercy Mara Cipulo Ramos, PhD^a.

^aDepartamento de Fisioterapia, UNESP - Univ Estadual Paulista, Presidente Prudente, Brasil.

^bDepartamento de Medicina em Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina - UNIFESP / EPM, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente:

Ercy Mara Cipulo Ramos

Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista

Rua Roberto Simonsen, nº 305 Presidente Prudente, São Paulo, Brasil CEP 19060-900

Tel.: +55 18 32214818 - Fax: 55 18 32218212

E-mail: ercy@bol.com.br, ercy@fct.unesp.br

Título Resumido: Fumo agudo e variabilidade da frequência cardíaca.

Conflitos de Interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: Em indivíduos jovens a exposição aguda ao fumo promove alterações na modulação autonômica, que se recuperam em 30 minutos após o fumo. Entretanto, não está claro como isto se comporta em tabagistas adultos, os quais possuem efeitos da cronicidade do tabagismo e da idade mais avançada sobre o comportamento desse sistema. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos agudos do tabagismo sobre a modulação autonômica em tabagistas adultos e correlacionar as características antropométricas e tabagísticas com os índices de variabilidade da frequência cardíaca.

Métodos: Foi avaliada a frequência cardíaca, batimento a batimento, de 23 tabagistas adultos ($45,5 \pm 3$ anos), após 12 horas de abstinência na posição sentada, por 30 minutos em repouso, 20 minutos durante o fumo e 30 minutos após o fumo.

Resultados: Comparado ao repouso, durante o fumo houve redução dos índices SD1 ($19,54 \pm 8,06$ vs $11,70 \pm 5,48$), SD2 ($67,27 \pm 21,48$ vs $62,34 \pm 15,96$), intervalos RR ($865 \pm 106,46$ vs $762,39 \pm 117,01$), SDNN ($41,3 \pm 13,92$ vs $29,69 \pm 9,45$), RMSSD ($27,29 \pm 11,32$ vs $16,22 \pm 7,71$), LFms² ($361,3 \pm 257$ vs $227 \pm 179,6$), HFms² ($161,3 \pm 141,2$ vs $43,3 \pm 42$) e HFnu ($30,7 \pm 14,7$ vs $14,6 \pm 9$), e aumento dos índices LFnu ($69,3 \pm 14,7$ vs $85,3 \pm 9$) e da razão LF/HF ($3,1 \pm 2,2$ vs $9,12 \pm 7,3$). A análise visual do plot mostrou menor dispersão dos intervalos RR durante o fumo. Os índices SD1, intervalo RR, SDNN, RMSSD e a análise visual do plot não apresentaram recuperação 30 minutos após o fumo. Não houve significância nas análises de correlação. **Conclusão:** Tabagistas adultos recuperaram parcialmente sua modulação autonômica 30 minutos após exposição ao fumo, com redução persistente da atividade parassimpática durante o período estudado.

Palavras-chave: Tabagismo, Sistema nervoso autônomo, Frequência cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: The acute smoke exposure in young subjects causes changes in autonomic modulation, which recovering after 30 minutes. However, it is unclear how it performs in adult smokers, who have the effects of chronic smoking and older age on the behavior of this system. Thus, the aim was to evaluate the smoking acute effects on autonomic modulation in adult smokers and correlate anthropometric and smoking characteristics with heart rate variability indexes. **Methods:** Heart rate, beat-to-beat of 23 adult smokers (45.5 ± 3 years) were evaluated after 12 hours of smoking abstinence in the sitting position, for 30 minutes to rest, 20 minutes during smoking and 30 minutes after smoking. **Results:** Compared to the rest, during smoking there was a decrease in SD1 (19.54 ± 8.06 vs. 11.70 ± 5.48), SD2 (67.27 ± 21.48 vs 62.34 ± 15.96), RR intervals (865 ± 106.46 vs 762.39 ± 117.01), SDNN (41.3 ± 13.92 vs 29.69 ± 9.45), RMSSD (27.29 ± 11.32 vs 16.22 ± 7.71), LFms² (361.3 ± 257 vs 227 ± 179.6), HFms² (161.3 ± 141.2 vs 43.3 ± 42) and HFnu indexes (30.7 ± 14.7 vs 14.6 ± 9) and increase in LFnu index (69.3 ± 14.7 vs 85.3 ± 9) and LF/HF ratio (3.1 ± 2.2 vs 9.12 ± 7.3). The plot visual analysis showed lower dispersion of RR intervals during smoking. SD1, RR interval, SDNN, RMSSD indexes and plot visual analysis did not recovery within 30 minutes after smoking. There was no significance in the correlation analyzes. **Conclusion:** Adults smokers recovered partially their autonomic modulation 30 minutes after smoke exposure, with persistent reduction in parasympathetic activity during the period studied.

Keywords: Smoking, Autonomic nervous system, Heart rate.

INTRODUÇÃO

Apesar das rigorosas campanhas contra o fumo em muitos países, estima-se que 1,25 bilhão de adultos sejam tabagistas, caracterizando uma prevalência maior do que em qualquer outro momento da história, e a projeção é de uma nova epidemia e 8 milhões de mortes relacionadas ao tabagismo até o ano de 2030.¹

Cronicamente, o tabagismo é responsável por efeitos desfavoráveis à saúde que incluem o aumento do risco de acidente vascular encefálico, desenvolvimentos de múltiplos cânceres, doenças pulmonares e cardiovasculares² e disfunção do sistema nervoso autônomo (SNA),³⁻⁵ caracterizadas por aumento da modulação simpática e redução da vagal.^{6,7} Há evidências que as alterações autonômicas são dependentes do consumo tabagístico⁸ e do tempo de tabagismo.⁹ Kupari et al (1993)⁸ observaram índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) mais baixa em indivíduos que fumavam 10 cigarros ou mais por dia quando comparados a não tabagistas ou àqueles que fumavam menos de 10 cigarros por dia e Baructu et al. (2005)⁹ observaram que o tempo de tabagismo apresentou correlação negativa com os índices RMSSD e HFms e correlação positiva com a razão LF/HF, o que caracteriza menor modulação vagal e maior modulação simpática, quanto maior o tempo de tabagismo.

Os efeitos da exposição ao fumo em indivíduos adultos com elevada dependência ao tabaco também são conhecidos e caracteriza-se por redução tanto da atividade simpática quanto parassimpática quando comparados a não tabagistas.¹⁰

Agudamente, sabe-se que em indivíduos jovens com baixa dependência ao tabaco a exposição ao fumo promove alterações na modulação autonômica, caracterizada por aumento de atividade simpática e redução da parassimpática, que se

recuperam 30 minutos após o fumo.¹¹ Entretanto, ainda não está claro como se comporta a modulação autonômica após o ato de fumar em adultos, os quais além dos efeitos da intensidade do consumo tabagístico e do tempo de tabagismo tem o fator idade que também influencia a modulação autonômica,¹²⁻¹⁴ inclusive em sujeitos tabagistas.¹⁵

Portanto, este estudo teve por objetivo estudar os efeitos agudos do tabagismo sobre a modulação autonômica durante e após o ato de fumar em tabagistas adultos e correlacionar as características antropométricas e tabagísticas com os índices de VFC em condições de repouso. Hipotetizamos que de forma diferente da que ocorre em jovens a recuperação da modulação autonômica não ocorra dentro de 30 minutos, uma vez que ela sofre influência da intensidade e cronicidade do tabagismo, além da idade.

MÉTODOS

Casuística

Este estudo é de caráter prospectivo transversal controlado e avaliou a modulação autonômica de 23 tabagistas com faixa etária entre 40 e 50 anos.

Foram incluídos no estudo indivíduos que relataram ausência de doenças cardiovasculares ou metabólicas e ausência do uso de narcóticos ou medicamentos que pudessem influenciar a atividade autonômica. Foram excluídos indivíduos que apresentaram valores acima de 10 partes por milhão (ppm) nos níveis de monóxido de carbono no ar exalado (COex).

INSERIR FIGURA 1

Os voluntários foram devidamente informados sobre os procedimentos e objetivos deste estudo, e após concordarem, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os procedimentos utilizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Prot. n° 319/2008) e seguiram a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Desenho do estudo

Todos os participantes foram submetidos a uma avaliação inicial para identificação, investigação dos critérios de inclusão (antecedentes de saúde, medicação em uso) e obtenção de informações para caracterização da população: dados antropométricos - peso e altura para obtenção do índice de massa corporal (IMC), anos de tabagismo, consumo de cigarros/dia e investigação do grau de dependência obtido por meio do questionário de Fagerström.¹⁶

O protocolo experimental foi realizado em uma sala com temperatura entre 22° e 24° Celsius, umidade entre 50-60%, no período da manhã, para amenizar possíveis influências do ciclo circadiano. Os indivíduos foram orientados a abster-se do cigarro, cafeína e atividade física por 12 horas antes do estudo. A confirmação do período de abstinência ao cigarro foi realizada por meio da captação dos níveis de COex com o aparelho monoxímetro Micro CO (Micro Medical Limited, Rochester, Inglaterra) e foram aceitos valores iguais ou menores do que 10 ppm.¹⁷⁻¹⁹

Para avaliação da modulação autonômica, foi colocada no terço distal do esterno dos voluntários, a cinta de captação e, no punho dos mesmos, o receptor de frequência cardíaca (Polar Electro, Modelo S810i, Finlândia), equipamento previamente validado para captação da frequência cardíaca, batimento a batimento, e utilização dos

seus dados para cálculos dos índices de VFC.^{20,21} Os voluntários foram posicionados sentados e orientados a permanecerem em repouso e em silêncio durante a coleta que foi realizada de forma individual.

A avaliação teve duração de 80 minutos contínuos e constituiu-se de quatro momentos sendo: A) Repouso - os voluntários permaneceram em repouso com respiração espontânea por 30 minutos; B) Fumo - foi solicitado o fumo de dois cigarros rotineiramente consumidos pelos indivíduos, em um tempo de aproximadamente 20 minutos; C) Pós-fumo 1 - ao terminar de fumar, os voluntários permaneceram novamente em repouso, com respiração espontânea por 15 minutos e D) Pós-fumo 2 - os voluntários continuaram em repouso, com respiração espontânea por mais 15 minutos, o que totalizou 30 minutos de recuperação.

Análise da variabilidade da frequência cardíaca

Para a análise dos índices de VFC foram utilizados 1000 intervalos entre batimentos cardíacos normais adjacentes (RR), selecionados após filtragem digital, completada por filtragem manual para eliminação de artefatos e batimentos ectópicos e apenas séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo. A análise foi processada pelo software Kubios (Biosignal Analysis and Medical Image Group, Department of Physics, University of Kuopio, Finlândia).²²

No domínio do tempo (DT) foram utilizados os seguintes índices: a média dos intervalos entre batimentos cardíacos normais adjacentes (RR), o RMSSD definido como a raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre RR ao quadrado, expresso em milissegundos (ms) e o SDNN que representa o desvio padrão da média de todos os RR normais, expresso em ms.^{23,24}

No domínio da frequência (DF) foram utilizados os componentes espectrais de baixa frequência (LF, 0,04 - 0,15 Hz) e de alta frequência (HF, 0,15 - 0,40 Hz), em valores absolutos representados em ms^2 e em unidades normalizadas, e a relação LF/HF. A análise espectral foi calculada usando o algoritmo da Transformada Rápida de Fourier.²⁵

A análise quantitativa e qualitativa do plot de Poincaré foi também utilizada para análise da VFC. O plot é um diagrama no qual cada intervalo RR é plotado em função do intervalo RR anterior. A análise quantitativa do plot de Poincaré foi realizada por meio do ajuste da elipse da figura formada pelo atrator, de onde foram calculados os seguintes parâmetros individualmente: desvio-padrão da variabilidade instantânea batimento-a-batimento (SD1), desvio padrão da variabilidade a longo prazo (SD2) e à razão SD1/SD2.^{26,27}

Para análise qualitativa do plot, foi apresentado o plot do indivíduo que apresentou os valores mais próximos da média para os índices SD1 e SD2, a partir daí, eles foram classificados pelas figuras formadas por seu atrator, ou seja: I) uma figura na qual um aumento na dispersão dos intervalos RR é observada com aumento nos intervalos, característica de um plot normal; II) uma figura com pequena dispersão global batimento a batimento e sem aumento da dispersão dos iRR a longo prazo, característica de um plot com menor variabilidade.²⁸

Análise dos dados

Para caracterização da amostra foi utilizada estatística descritiva com os dados sendo representados em valores de média e desvio padrão em valores absolutos e percentuais.

Para análise do efeito agudo do tabagismo bem como da recuperação aguda dos indivíduos, inicialmente foi determinada a esfericidade por meio do teste de Mauchly. Quando estes atenderam o pressuposto de esfericidade, foi aplicada análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas, seguida do pós-teste de Tukey (SDNN; RMSSD; SD1; SD2; SD1/SD2; intervalos RR) e para os dados que não apresentaram o pressuposto de esfericidade foi aplicado o teste de Friedman, seguido do teste de Dunn (LFnu; HFnu; LF/HF). Estes dados foram apresentados em média e desvio padrão, mediana e valores mínimos e máximos.

Para análise de correlação entre os índices de VFC no momento do repouso e as variáveis idade, IMC, tempo de tabagismo, consumo de cigarros/dia e com o teste de Fagerström foi determinada a normalidade por meio do teste Shapiro-Wilk. Quando ambas as variáveis apresentaram distribuição normal, foi aplicada correlação de Pearson e para os dados que não apresentaram distribuição normal foi aplicada correlação de Spearman. O nível de significância utilizado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os tabagistas apresentaram as seguintes características: 14 mulheres e 9 homens com média de idade $45,5 \pm 3$ anos, IMC de 27 ± 5 kg/m², $30,3 \pm 13,7$ anos/maço e tempo de tabagismo médio de $28,7 \pm 5$ anos. Considerando o consumo de cigarros/dia foram compostos em sua maioria (69,6%) por tabagistas moderados (11–20 cigarros/dia), 17,4% por tabagistas intensos (≥ 21 cigarros/dia) e 13% por tabagistas leves (1–10 cigarros/dia).²⁹ Com relação ao teste de Fagerström,¹⁶ apresentaram predominantemente (61%) grau de dependência elevado (6-7 pontos), 26% moderado

(5 pontos), 8,7% muito baixo (0-2 pontos) e 4,3% muito elevado (10 pontos) e níveis de COex de $4,9 \pm 2,4$ ppm.

Os valores dos índices extraídos quantitativamente do plot de Poincaré antes, durante e após o fumo, estão descritos na tabela 1.

INSERIR TABELA 1

Observou-se valores de SD1 significativamente menores nos momentos Fumo, Pós 1 e Pós 2 em relação ao Repouso. O índice SD2 não apresentou diferença significativa quando comparados os momentos analisados. A razão SD1/SD2 apresentou valor significativamente menor nos momentos Fumo e Pós 1 em relação ao Repouso. Além disso, o valor em Fumo foi também significativamente menor do que em Pós 2, tanto no índice SD1 quanto na razão SD1/SD2.

Já a análise qualitativa do plot de Poincaré, no repouso, durante e após o fumo é expressa na figura 2.

INSERIR FIGURA 2

A análise visual do plot mostrou diferenças entre os momentos analisados. Em repouso observou-se maior dispersão dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos e maiores valores para os RR (Figura 2A), ao passo que durante o fumo ocorreu uma redução na dispersão dos intervalos RR, o que caracteriza um plot com menor variabilidade (Figura 2B). Pôde-se observar ainda que a redução da dispersão persistiu após 15 minutos do fumo, mantendo uma menor variabilidade (Figura 2C). Já,

após 30 minutos houve um aumento na dispersão dos pontos, contudo não se igualou ao repouso (Figura 2D).

A tabela 2 apresenta os valores dos intervalos RR e dos índices de VFC nos domínios do tempo e frequência no repouso, durante e após o fumo.

INSERIR TABELA 2

Observaram-se valores de intervalo RR, SDNN e RMSSD significativamente menores no momento Fumo, Pós 1 e Pós 2 em relação ao Repouso. Os índices LF (ms^2), HF (ms^2) e HF (nu) mostraram-se significativamente menores no momento Fumo em relação ao Repouso, enquanto que LF (nu) e razão LF/HF apresentaram-se significativamente maiores em Fumo e Pós 1 comparado ao Repouso. Menores valores de RR, RMSSD, HF (ms^2) e HF (nu) foram observados no Fumo em comparação ao Pós2, ao contrário dos índices LF (nu) e LF/HF que mostraram-se elevados no Fumo comparado ao momento Pós2.

Adicionalmente, não houve correlação entre os índices de VFC no momento do repouso e as variáveis: idade, IMC, tempo de tabagismo, consumo de cigarros/dia e o grau de dependência ao cigarro.

INSERIR TABELA 3

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo mostram que o fumo produziu alterações nos índices de VFC dos indivíduos avaliados e que há uma recuperação parcial da modulação autonômica após 30 minutos da exposição ao fumo.

Durante o fumo ocorreu redução significativa dos índices SD1, RMSSD, HFnu e HFms2 em comparação com o repouso indicando que o ato de fumar promove redução significativa da modulação vagal. Essa resposta foi igualmente observada por outros estudos,³⁰⁻³² e pode estar relacionada ao efeito do fumo no aumento da automaticidade do nodo sinusal e da velocidade de condução átrio-ventricular.³³

No momento do fumo, também houve redução significativa dos intervalos RR, que indica um aumento da FC, que foi associado a uma maior atividade simpática, indicada pelo aumento nos índices LFnu e LFms². A diminuição da relação SD1/SD2 e o aumento da relação LF/HF durante o fumo confirma a predominância da atividade simpática em relação à atividade vagal.

Dos índices que refletem a variabilidade global, SD2 e SDNN, apenas o último reduziu em resposta ao fumo. Esses índices caracterizam a modulação simpática e parassimpática, contudo não permitem distinguir se as alterações da VFC são devidas ao aumento do simpático ou a retirada vagal.³⁴

O efeito agudo do fumo é atribuído principalmente à nicotina, que desencadeia alterações agudas na modulação autonômica consecutivas à estimulação dos receptores nicotínicos no SNA mediadas pela liberação de catecolaminas, excitação nervosa simpática muscular e aumento da sensibilidade de quimiorreceptores periféricos.³⁵ Os mecanismos que explicam essa excitação simpática compreendem: estimulação direta do sistema nervoso central, efeito estimulatório na transmissão

simpática ganglionar que leva a um subsequente aumento na atividade nervosa simpática eferente pós-ganglionar e efeito direto nas terminações nervosas simpáticas periféricas.³⁶⁻³⁸

A análise qualitativa do plot de Poincaré durante o fumo apontou uma redução na dispersão dos intervalos RR, caracterizando um plot com menor variabilidade, o que sugere uma piora do controle autonômico, confirmando os achados acima descritos.

Neste estudo não houve recuperação da modulação autonômica após 30 minutos de exposição ao fumo de indivíduos com consumo tabagístico moderado, já em jovens com baixa dependência ao tabaco, a literatura mostra recuperação nesse tempo.¹¹ Observamos que o índice SD1, os índices lineares no DT e os intervalos RR, se mantiveram reduzidos em 30 minutos após o fumo, e a análise qualitativa do plot corroborou com esse achado, o que confirma a recuperação parcial da VFC durante o período estudado nestes indivíduos. A razão SD1/SD2 mostrou recuperação gradual, com retorno aos valores basais dentro de 30 minutos. Com relação aos índices lineares no DF, com exceção do índice LFms, que retornou aos valores basais aos 15 minutos após o fumo, todos os índices recuperaram em 30 minutos.

O índice representativo do componente parassimpático (HF), tanto em valores absolutos de potência quanto em unidades normalizadas, não havia se recuperado nos primeiros 15 minutos após o fumo, o que indica maior influência deste componente na ausência de recuperação neste período. Quanto às unidades normalizadas, que avaliam a predominância entre os componentes simpático e parassimpático, observou-se uma predominância simpática dos tabagistas já no momento de repouso, que se acentuou durante o fumo e se recuperou em 30 minutos.

Sobre a análise dos índices lineares no DF, com exceção do índice LF (ms^2), que retornou aos valores basais já aos 15 minutos após o fumo, todos os índices recuperaram em 30 minutos. Logo, tanto em valores absolutos de potência como em unidades normalizadas, o índice representativo do componente parassimpático do SNA (HF) não havia recuperado dentro de 15 minutos após o fumo, o que pode significar maior influência deste componente nos primeiros 15 minutos de recuperação. Quanto às unidades normalizadas, que avaliam a predominância entre os componentes simpático e parassimpático, observou-se uma predominância simpática dos tabagistas já no momento de repouso, que se acentuou durante o fumo e se recuperou em 30 minutos.

Neste estudo, a população estudada é considerada adulta, com idade entre 40 a 50 anos, o que pode justificar, em parte, os resultados obtidos no período de recuperação. A idade é um importante determinante da modulação autonômica, sendo que o processo de envelhecimento fisiológico leva a uma redução da atuação vagal sobre o nodo sinusal³⁹ de forma progressiva conforme o incremento da idade.⁴⁰ Greiser et al. (2009)⁴¹ encontraram redução do índice SDNN nos grupos etários de 45-54 anos e 55-64 anos comparados a grupos com menor faixa etária. Outros autores também demonstraram uma redução de SDNN de acordo com o aumento da idade em indivíduos saudáveis^{25,42} e Voss et al. (2012)⁴³ demonstraram aumento de LF/HF e diminuição de SD1/SD2 de forma contínua de acordo com o aumento da idade. Hering et al. (2006)¹⁵ apontaram que as respostas autonômicas são dependentes da idade também em tabagistas, e podem resultar das alterações nas respostas da medula adrenal, da redução na depuração de norepinefrina e/ou da inibição do processo de reabsorção desta, decorrente da exposição crônica ao tabagismo.

Outro estudo mostrou também que um maior tempo de tabagismo apresentou relação com menores atividades vagais e maiores atividades simpáticas,⁹ o que evidencia uma possível influência da cronicidade do fumo na recuperação parcial após exposição aguda ao fumo.

Adicionalmente, neste estudo, o consumo tabagístico dos indivíduos avaliados, foi predominantemente classificado como moderado e a literatura aponta que quanto maior o consumo tabagístico, menores são os valores dos índices de VFC, o que indica menor controle autonômico.^{44,45} Kupari et al. (1993)⁴⁴ observaram menores intervalos RR em tabagistas que fumavam mais de 10 cigarros/dia comparado aos que fumavam menos que 10; já Carcigi et al. (2009)⁴⁵ mostraram maiores índices de LF ms² e razão LF/HF, bem como menores índices de SDNN e RMSSD, que representam respectivamente a variabilidade global e o componente parassimpático do sistema nervoso autônomo em fumantes com consumo maior que 20 cigarros/dia comparado aos não fumantes.

Diante disso, sugere-se que a idade avançada somada à cronicidade e intensidade da exposição ao fumo podem contribuir para um maior comprometimento da modulação autonômica cardíaca e, conseqüentemente, interferir na recuperação desse sistema em resposta ao estímulo agudo do fumo. A incapacidade da modulação autonômica cardíaca de se recuperar rapidamente após o fumo, observada nos indivíduos deste estudo, é sem dúvida, um grave problema em tabagistas crônicos. O retardo na recuperação da VFC pode explicar, pelo menos em parte, o aumento do risco de eventos cardiovasculares nestes indivíduos.^{12,32,46,47}

Sendo assim, a cessação do fumo já nos momentos iniciais pode evitar os efeitos deletérios do tabagismo no controle autonômico cardíaco, o que reforça a

importância da existência de programas intervencionistas para conscientizar e orientar esses indivíduos a pararem de fumar.⁴⁷⁻⁵⁰

Apesar das considerações acima, neste estudo não houve correlação entre os índices de VFC no momento do repouso e os fatores idade, tempo de tabagismo, consumo de cigarros/dia, anos-maço e grau de dependência ao tabagismo. Observamos que o número de cigarros/dia e o grau de dependência a nicotina apresentaram variações no grupo estudado, o que pode ter influenciado na ausência de correlação com os índices de VFC.

O fato de o fumante permanecer 12 horas antes da avaliação em abstinência do cigarro pode ser um fator limitante para o estudo, uma vez que sua VFC podem ser afetados pela possível presença de estresse gerada pelo tempo de abstinência, o que poderia justificar a predominância simpática obtida já no momento do repouso.⁵¹ A população estudada, não mostrou recuperação dos índices de VFC dentro de 30 minutos após o fumo, portanto, sugere-se que novos estudos possam avaliar durante maior período após o fumo a fim de investigar se há recuperação dos índices e em que momento isso acontece.

Em conclusão, indivíduos adultos recuperaram parcialmente sua modulação autonômica 30 minutos após exposição ao fumo, com redução persistente da atividade parassimpática durante o período estudado.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pelas seguintes agências de fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Programa Institucional da Pró-Reitoria de Extensão-PROEX/UNESP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2013;163(2):109-15.
2. Flouris AD, Vardavas CI, Metsios GS, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;298(1):L3-L12.
3. Eryonucu B, Bilge M, Guler N, Uzun K, Gencer M. Effects of cigarette smoking on the circadian rhythm of heart rate variability. *Acta Cardiol.* 2000;55(5):301-5.
4. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, Ozbakir C, Metin F, Karadede A, Ilkay E. Effects of cigarette smoking on heart rate variability and plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy subjects: is there the relationship between both markers? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13(2):137-44.
5. Min J-Y, Paek D, Cho S-I, Min K-B. Exposure to environmental carbon monoxide may have a greater negative effect on cardiac autonomic function in people with metabolic syndrome. *Sci Total Environ.* 2009;407(17):4807-11.
6. Gerhardt P, Vorneweg P, Riedasch M, Hohage H. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. *J Auton Pharmacol.* 1999;19(2):105-08.
7. Arosio E, Marchi Rigoni A, Prior M, Lechi A. Effects of smoking on cardiopulmonary baroreceptor activation and peripheral vascular resistance. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(5):320-25.
8. Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, Tikkanen MJ. Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol.* 1993;72(12):897-903.
9. Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, Esen OB, Basaran Y. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(3):324-9.

10. Lucini D, Bertocchi F, Malliani a, Pagani M. A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects. *Cardiovasc Res*. 1996;31(4):633-9.
11. Manzano BM, Vanderlei LC, Ramos EM, Ramos D. Acute effects of smoking on autonomic modulation: analysis by Poincaré plot. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):154-60.
12. Acharya UR, Kannathal N, Sing OW, Ping LY, Chua T. Heart rate analysis in normal subjects of various age groups. *Biomed Eng Online*. 2004;3(1):24.
13. Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Trichur Raju, Sathyaprabha TN. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. *J Clin Monit Comput*. 2013;27(3):259-64.
14. Voss A, Heitmann A, Schroeder R, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability-age dependence in healthy subjects. *Physiol Meas*. 2012;33(8):1289-311.
15. Hering D, Somers VK, Kara T, Kucharska W, Jurak P, Bieniaszewski L, Narkiewicz K. Sympathetic neural responses to smoking are age dependent. *J Hypertens*. 2006;24(4):691-5.
16. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119-27.
17. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *European Heart Journal*. 2003;24(11):946-55.
18. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, Kim CH, Hsueh KC, Billing Junior CB, Williams KE. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clinical Therapeutics*. 2007;29(6):1027-39.

19. 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.
20. Vanderlei LCM, Silva RA, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(10):854-9.
21. Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure R-R intervals at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(5):887-93.
22. Tarvainen MP, Niskanen JA, Lipponen PO, Ranta-aho, Karjalainen PA. Kubios HRV - A software for advanced heart rate variability analysis. In: Sloten JV, Verdonck P, Nyssen M, Haueisen J, editors 4th European Conference the International Federation for Medical and Biological Engineering. 2008:1022-25.
23. Ribeiro JP, Filho RSM. Variabilidade da frequência cardíaca como instrumento de investigação do sistema nervoso autônomo. *Rev Bras Hipertens.* 2005;12(1):14-20.
24. Rassi Junior A. Compreendendo melhor as medidas de análise de variabilidade da frequência cardíaca. *Jornal Diagnóstico em cardiologia*, 15 Ed., 2001. Disponível em <http://www.cardios.com.br/noticias_detalhes.asp?idNoticia=331&IdSecao=24&IdTipoNoticia=7&cientifico=¬icias=&idmenu=> Acesso em 15 de novembro de 2013.
25. Acharya UR, Joseph PK, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006;44(12):1031-51.
26. Huikuri HV, Mäkitallio TH, Perkiömäki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol.* 2003;36(Suppl):95-9.
27. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.

28. D'Addio G, Pinna GD, Maestri R, Corbi G, Ferrara N, Rengo F. Quantitative Poincare plots analysis contains relevant information related to heart rate variability dynamics of normal and pathological subjects. *Computers in Cardiology*. 2004;31:457-60.
29. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Maeda K, Yamashita K, Muramatsu T, Shintani S, Matsushita K, Murohara T. Smoking and smoking cessation in relation to allcause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J*. 2011;75(12):2885-2892.
30. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Short- and long- term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol*. 1990;65(1):84-8.
31. Karakaya O, Barutcu I, Kaya D, Esen AM, Saglam M, Melek M, Onrat E, Turkmen M, Esen OB, Kaymaz C. Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability. *Angiology*. 2007;58(5):620-4.
32. Nabors-Oberg RE, Niaura RS, Sollers JJ, Thayer JF. The effects of controlled smoking on heart period variability. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2002;21(4):65-70.
33. Katz A, Grosbard A. Does it all go up in smoke? Cigarette smoking and tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(19):937-9.
34. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
35. Adamopoulos D, Van de Borne P, Argacha JF. New insights into the sympathetic, endothelial and coronary effects of nicotine. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(4):458-63.
36. Hass M, Kübler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;10(6):657-65.

37. Balakumar P, Kaur J. Is nicotine a key player or spectator in the induction and progression of cardiovascular disorders? *Pharmacol Res.* 2009;60(5):361-8.
38. Shinozaki N, Yuasa T, Takata S. Cigarette smoking augments sympathetic nerve activity in patients with coronary heart disease. *Int Heart J.* 2008;49(3):261-72.
39. Lü F, Malik F. Assessment of short- and long-term heart rate variability for postinfarction risk stratification. Malik M, Camm AJ (Eds.), *Heart Rate Variability*, Futura, Armonk, NY (1995), pp.329-334.
40. Paschoal MA, Volanti VM, Pires CS, Fernandes FC. Variabilidade da frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter.* 2006;10(4):413-9.
41. Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, Haerting J, Schmidt H, Thiery J, Werdan K. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002-2006. *Eur J Epidemiol.* 2009;24(3):123-42.
42. Fukusaki C, Kawakubo K, Yamamoto Y. Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. *Clin Auton Res.* 2000;10(3):123-30.
43. Voss A, Heitmann A, Schroeder R, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability-age dependence in healthy subjects. *Physiol Meas.* 2012;33(8):1289-311.
44. Kupari M, Virolainen J, Koshinen P, Tikkanen MJ. Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol.* 1993;72(12):897-903.
45. Cagirci G, Cay S, Karakurt O, Eryasar N, Kaya V, Canga A, Yesilay AB, Kilic H, Topaloglu S, Aras D, Demir AD, Akdemir R. Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009;14(4):327-32.

46. Ari H, Celiloglu N, Ari S, Cosar S, Doganay K, Bozat T. The effect of varenicline on heart rate variability in healthy smokers and nonsmokers. *Autonomic Neuroscience*. 2011;164(1-2):82-86.
47. Gaemperli O, Liga R, Bhamra-Ariza P, Rimoldi O. Nicotine addiction and coronary artery disease: impact of cessation interventions. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2586-97.
48. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290(1):86-97.
49. Dobson AJ, Alexander HM, Heller RF, Lloyd DM. How soon after quitting smoking does risk of heart attack decline? *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1247-53.
50. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med*. 1990;322(4):213-7.
51. Shaw D, al'Absi M. Attenuated beta endorphin response to acute stress is associated with smoking relapse. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;90(3):357-62.

TABELAS

Tabela 1 – Valores médios, seguidos dos respectivos desvios padrão, mediana e intervalos de confiança (mínimo – máximo) para os índices extraídos do plot de Poincaré de fumantes nos períodos de repouso, fumo e pós-fumo.

Variáveis	Repouso	Fumo	Pós 1	Pós 2
SD1(ms)	19,54 ± 8,06 18,10 (6,70– 33,40)	11,70 ± 5,48 ^{a,b} 11,80 (4,40 – 24,20)	13,25 ± 5,42 ^a 12,60 (4,60 – 24,80)	15,89 ± 5,90 ^a 15,60 (5,60 – 29,00)
SD2(ms)	67,27 ± 21,48 60,20 (37,20 – 104,80)	62,34 ± 15,96 63,00 (32,8 – 100,0)	60,10 ± 19,77 56,70 (31,90 – 110,40)	59,49 ± 18,39 58,20 (31,20 – 100,00)
SD1/SD2	0,28 ± 0,07 0,28 (0,13 – 0,51)	0,18 ± 0,07 ^{a,b,c} 0,19 (0,08 – 0,38)	0,22 ± 0,07 ^{a,b} 0,19 (0,12 – 0,39)	0,26 ± 0,06 0,27 (0,14 – 0,41)

Tabela 2 – Valores médios, seguidos dos respectivos desvios-padrão, mediana e intervalos de confiança (mínimo – máximo) para intervalos RR e índices lineares no DT e DF nos períodos de repouso, fumo e pós-fumo.

Variáveis	Repouso	Fumo	Pós 1	Pós 2
RR (ms)	865,00 ± 106,46 862,00 (658,00 – 1064,00)	762,39 ± 117,01 ^{a,b,c} 768,00 (576,00 – 1011,00)	791,30 ± 111,00 ^{a,b} 775,00 (617,00 – 1027,00)	823,13 ± 103,60 ^a 808,00 (648,00 – 1068,00)
SDNN(ms)	41,30 ± 13,92 39,00 (20,00 – 64,00)	29,69 ± 9,45 ^a 29,00 (13,00 – 44,00)	33,08 ± 11,55 ^a 33,00 (15,00 – 58,00)	35,17 ± 10,77 ^a 33,00 (18,00 – 56,00)
RMSSD(ms)	27,29 ± 11,32 25,40 (9,20 – 46,80)	16,22 ± 7,71 ^{a,b} 16,30 (6,00 – 33,40)	18,43 ± 7,65 ^a 17,20 (6,40 – 34,70)	22,13 ± 8,30 ^a 21,70 (7,70 – 40,50)
LF(ms ²)	361,30 ± 257,00 360,00 (62,00 – 1037,00)	227,00 ± 179,60 ^a 215,00 (28,00 – 714,00)	284,60 ± 210,80 214,00 (25,00 – 714,00)	293,00 ± 191,80 249,00 (32,00 – 701,00)
HF(ms ²)	161,30 ± 141,20 123,00 (11,00 – 485,00)	43,30 ± 42,00 ^{a,b} 31,00 (2,00 – 160,00)	71,20 ± 66,90 ^a 59,00 (5,00 – 304,00)	109,20 ± 94,60 96,00 (6,00 – 389,00)
LF(nu)	69,30 ± 14,70 72,00 (38,20 – 90,80)	85,30 ± 9,00 ^{a,b} 88,80 (65,30 – 97,20)	78,60 ± 11,70 ^a 81,00 (52,30 – 96,90)	73,40 ± 14,00 77,40 (38,90 – 90,50)
HF(nu)	30,70 ± 14,70 28,00 (9,20 – 61,80)	14,60 ± 9,00 ^{a,b} 11,20 (2,80 – 34,70)	21,40 ± 11,70 ^a 19,00 (3,10 – 47,70)	26,60 ± 14,00 22,60 (9,50 – 61,10)
LF/HF	3,10 ± 2,20 2,57 (0,61 – 9,85)	9,12 ± 7,30 ^{a,b} 7,94 (1,88 – 34,37)	5,90 ± 6,10 ^a 4,26 (1,09 – 31,24)	3,80 ± 2,30 3,43 (0,63 – 9,55)

Tabela 03 - Coeficiente de correlação (r) entre as variáveis idade, IMC, tempo de tabagismo, consumo de cigarros/dia, grau de dependência ao cigarro e índices de VFC no momento de repouso.

Variáveis	Idade (anos)	IMC (Kg/m²)	Tempo tabagismo (anos)	Consumo de cigarros/dia	Grau de dependência (Fegerström)
SD1(ms)	-0,066	-0,107	-0,054	0,213	-0,082
SD2(ms)	0,002	-0,229	-0,020	0,158	-0,084
SD1/SD2	-0,179	0,076	-0,120	0,037	-0,058
RR (ms)	0,086	-0,183	0,242	0,255	-0,039
SDNN(ms)	-0,047	-0,155	-0,051	0,154	-0,131
RMSSD(ms)	-0,066	-0,113	-0,055	0,219	-0,072
LF(ms ²)	-0,035	-0,267	-0,139	0,186	-0,084
HF(ms ²)	-0,150	-0,058	-0,263	0,150	-0,047
LF(nu)	0,116	-0,139	0,151	-0,087	-0,126
HF(nu)	-0,116	0,139	-0,151	0,087	0,126
LF/HF	0,133	-0,041	0,231	-0,087	-0,126

Legenda das tabelas

Tabela 1: ^aDiferença significativa em relação ao Repouso; ^bDiferença significativa em relação ao Pós 2. ^cDiferença significativa em relação ao Pós 1. Abreviaturas: SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; SD2: desvio padrão a longo prazo de intervalos RR contínuos.

Tabela 2: ^aDiferença significativa em relação ao Repouso. ^bDiferença significativa em relação ao Pós 2. ^cDiferença significativa em relação ao Pós 1. Abreviaturas: RR: intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos; ms: milissegundos; SDNN: desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes. LF: baixa frequência; nu: unidade normalizada; HF: alta frequência.

Tabela 3: SD1: desvio padrão da variabilidade instantânea batimento a batimento; ms: milissegundos; SD2: desvio padrão a longo prazo de intervalos RR contínuos; RR: intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos; SDNN: desvio padrão da média de todos os intervalos RR normais; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes; LF: baixa frequência; ms²: milissegundos ao quadrado; HF: alta frequência; nu: unidade normalizada. A correlação de Pearson foi aplicada para as variáveis idade, IMC, tempo de tabagismo e os índices SD1, SD2, SD1/SD2, RR, SDNN, RMSSD, LF e HF em unidades normalizadas, e as demais análises foram realizadas pela correlação de Spearman. Não houve diferença estatisticamente significativa, com $p > 0,05$.

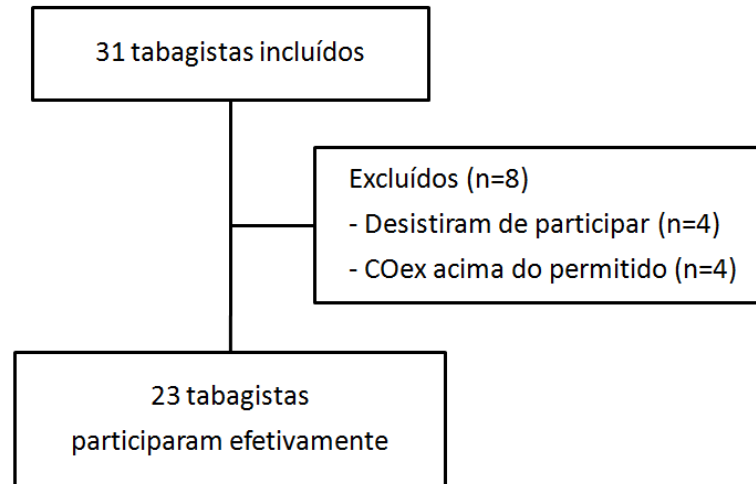
FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de perdas dos indivíduos recrutados.

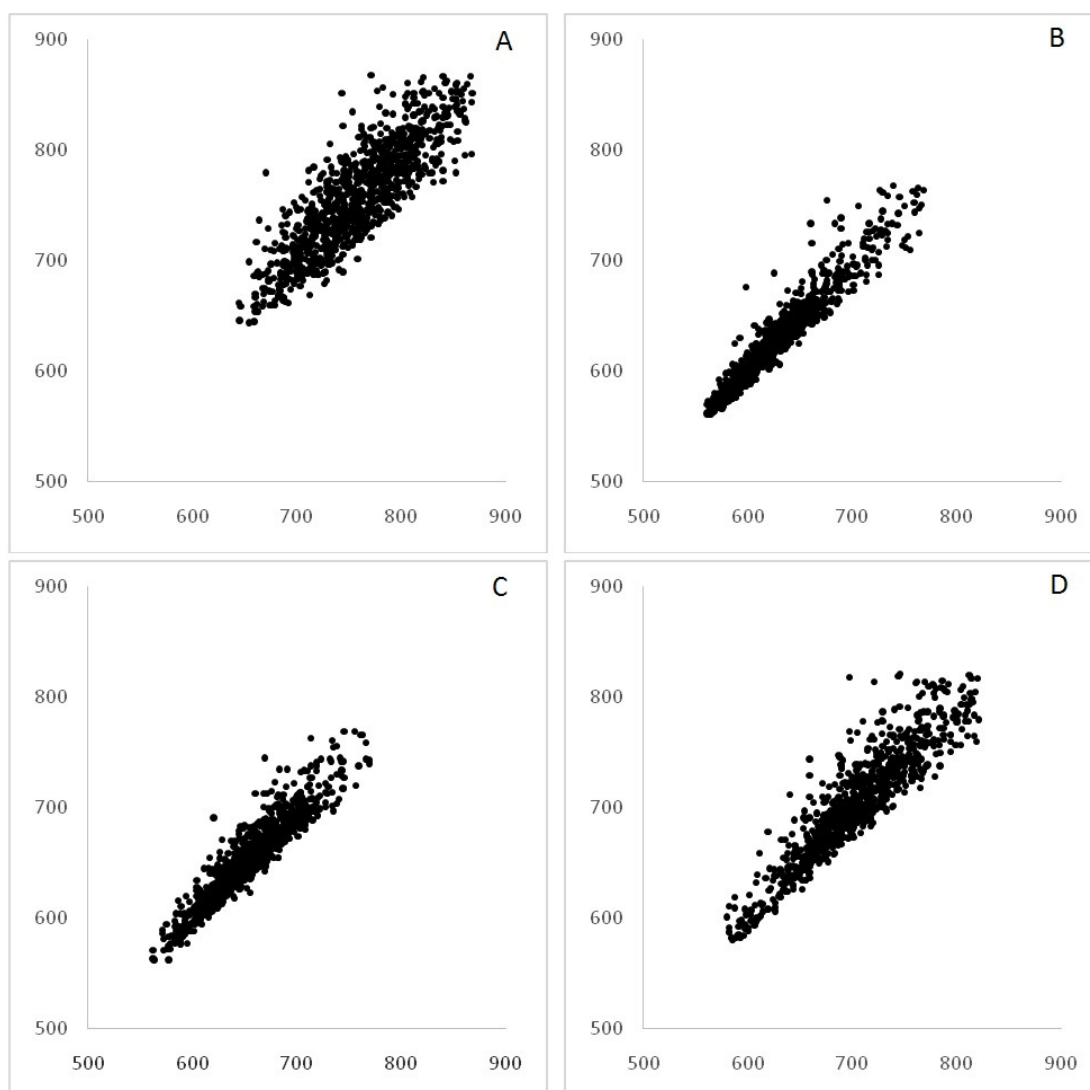


Figura 2. Análise qualitativa do plot de Poincaré de tabagistas, nos diferentes momentos avaliados.

Legenda das figuras

Figura 1: COex - níveis de monóxido de carbono no ar exalado.

Figura 2: No eixo horizontal estão representados os $RR_n(\text{ms})$, no eixo vertical estão representados os $RR_{n+1}(\text{ms})$, A) momento repouso, B) durante o fumo, C) após 15 minutos do fumo, D) após 30 minutos ao fumo.

EFEITO DA CESSAÇÃO TABÁGISTICA SOBRE O TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Juliana Tiyaki Ito,¹ Dionei Ramos,¹ Fabiano Francisco de Lima,¹ Fernanda Maria Machado Rodrigues,¹ Paulo Roberto Gomes,² Graciane Laender Moreira,³ Mariangela Macchione,⁴ Alessandra Choqueta de Toledo,⁴ Ercy Mara Cipulo Ramos¹

1- Departamento de Fisioterapia, UNESP - Univ Estadual Paulista, Presidente Prudente, Brasil.

2- Clínica de especialidades médicas, Center Clínicas, parceira da UNESP, Presidente Prudente, Brasil.

3- Departamento de Medicina em Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina - UNIFESP / EPM, São Paulo, Brasil.

4- Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente:

Ercy Mara Cipulo Ramos

Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista

Rua Roberto Simonsen, nº 305 Presidente Prudente, São Paulo, Brasil CEP 19060-900

Tel.: +55 18 32214818 - Fax: 55 18 32218212

E-mail: ercy@bol.com.br, ercy@fct.unesp.br

Título Resumido: Cessação do tabagismo no transporte mucociliar de DPOC.

Conflitos de Interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: A exposição à fumaça do cigarro causa prejuízo significativo no transporte mucociliar (TMC), que predispõem à retenção de secreções, infecções respiratórias recorrentes, as quais são determinantes na exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Para determinar se a cessação do tabagismo pode influenciar no TMC e na frequência de exacerbações, avaliaram-se ex-fumantes e fumantes com DPOC, fumantes e não fumantes. **Métodos:** Cento e sete pacientes foram divididos em quatro grupos: ex-fumantes com DPOC ($n = 37$, 63.5 ± 7.2 anos, 25 homens), fumantes com DPOC ($n = 17$, $58,2 \pm 8$ anos, 6 homens), fumantes atuais ($n = 27$, 61.5 ± 6.4 anos, 17 homens) e não fumantes ($n = 26$, 60.8 ± 11.3 anos, sete homens). O TMC foi avaliado pelo tempo de trânsito da sacarina (TTS) e a frequência de exacerbações no último ano por meio de questionário. Para comparar o TTS entre os grupos utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn e para comparar a frequência de exacerbações foi utilizado o teste de Goodman. **Resultados:** O TTS de fumantes com DPOC (16.5[11-28]min; mediana [intervalo interquartilico 25-75%]) e fumantes (15.9[10-27]min) foram prolongados comparados aos de DPOC ex-fumantes (9.7[6-12]min) e não fumantes (8[6-16]min) ($P < 0.0001$). Não houve diferença dos valores de TTS entre DPOC fumantes e fumantes, e esse valor em DPOC ex-fumantes foi semelhante ao grupo controle ($p > 0.05$). A frequência de exacerbações foi menor em DPOC ex-fumantes comparado aos fumantes com DPOC. **Conclusão:** A cessação do tabagismo em pacientes com DPOC promoveu melhora no TMC, a partir de um ano sem fumar, e contribuiu para a redução da frequência de exacerbações.

Palavras-chave: Doença pulmonar obstrutiva crônica, tabagismo, transporte mucociliar.

SUMMARY

Background: Exposure to cigarette smoke cause significant impairment in mucociliary clearance (MCC), which predispose to secretions retention, recurrent airway infections that plays a role in exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. To determine whether smoking cessation may influence MCC and exacerbation frequency, it was evaluated former smokers and smokers with COPD, current smokers and non smokers. **Methods:** One hundred and seven subjects were divided into four groups: COPD former smokers (n=37, 63.5 ± 7.2 yrs, 25 male), COPD smokers (n=17, 58.2 ± 8 yrs, 6 male), current smokers (n=27, 61.5 ± 6.4 yrs, 17 male) and nonsmokers (n=26, 60.8 ± 11.3 yrs, 7 male). MCC was evaluated by saccharin transit time (STT) test and the frequency of exacerbations in the last year by questionnaire. Kruskal-Wallis test followed by Dunn's test were used to compare STT among groups and Goodman test was used to compare the frequency of exacerbations. **Results:** STT of COPD smokers (16.5[11-28]min; median [interquartile range 25-75%]) and current smokers (15.9[10-27]min) was prolonged compared to COPD former smokers (9.7[6-12]min) and non-smokers (8[6-16]min) ($P < 0.0001$). There was no difference in STT values between COPD smokers and current smokers, and these values in COPD former smokers were similar to control group ($p > 0.05$). The frequency of exacerbations was lower in COPD former smokers compared to COPD smokers. **Conclusion:** Smoking cessation in patients with COPD leads to mucociliary clearance's improvement, from one year of smoking cessation, and contributed to reducing the exacerbation frequency.

Key-words: Chronic obstructive pulmonary disease, smoking, mucociliary clearance.

INTRODUÇÃO

Parar de fumar é a intervenção mais eficaz na interrupção da progressão da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), além de promover o aumento da sobrevida e a redução da morbidade.¹ A exposição constante à fumaça de cigarro e outras partículas nocivas provoca respostas inflamatórias crônicas no pulmão, destruição dos tecidos do parênquima e interrompe o funcionamento normal dos mecanismos de reparo e defesa, o que aumenta o risco de exacerbações.^{2,3}

As exacerbações na DPOC têm um impacto negativo sobre a taxa de mortalidade,^{4,5} na qualidade de vida e na diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁), além dos enormes custos socioeconômicos com recursos de saúde.⁶ O transporte mucociliar (TMC) é o principal mecanismo de defesa do trato respiratório contra agentes patógenos e toxinas, que atua tanto em vias aéreas superiores como inferiores e depende de interações adequadas entre a estrutura epitelial e a frequência de batimento ciliar, bem como da quantidade e da qualidade do muco.^{7,8}

A inalação da fumaça do cigarro deprime significativamente o funcionamento deste mecanismo, o que predispõem à retenção de secreções e infecções recorrentes nas vias aéreas que exercem papel importante na exacerbação em pacientes com DPOC.⁹⁻¹² Estudos têm demonstrado que a deficiência no TMC de fumantes foi relacionada à intensidade do hábito tabagístico¹³ e que a cessação do fumo melhorou o TMC nasal a partir de 15 dias sem fumar e permaneceu durante seis meses.¹⁴

Alguns estudos observaram a função mucociliar modificada em pacientes com DPOC,^{15,16} e a frequência de batimento ciliar significativamente reduzida nestes

pacientes.¹ Sabe-se que a cessação tabagística atenua o declínio do VEF₁, os sintomas respiratórios, a inflamação das vias aéreas e melhora o prognóstico à longo prazo.¹⁸⁻²⁰ No entanto, não é sabido se a cessação tabagística pode modificar o TMC em pacientes com DPOC e se isso pode contribuir para uma menor frequência de exacerbações.

OBJETIVO

Avaliar o transporte mucociliar e a frequência de exacerbações em pacientes com DPOC fumantes e ex-fumantes.

MÉTODOS

Este é um estudo observacional transversal realizado com 107 indivíduos com idades entre 45 e 80 anos. Os indivíduos foram divididos em quatro grupos: DPOC ex-fumantes por pelo menos um ano, DPOC fumantes, fumantes sem DPOC e um grupo de não fumantes com faixa etária semelhante. A amostra foi composta por pacientes e funcionários do Centro de Estudos e Atendimentos em Fisioterapia e Reabilitação e de participantes do Programa de Orientação e Conscientização Antitabagismo, ambos da Universidade Estadual Paulista – UNESP.

Os sujeitos com DPOC iniciaram o tratamento fisioterapêutico logo após as avaliações deste estudo, portanto anteriormente a isso não realizavam nenhum tipo de tratamento fisioterapêutico ou exercício físico regular. Os critérios de inclusão para fumantes e não fumantes incluiu função pulmonar normal atestada por espirometria, realizada de acordo com os critérios estabelecidos pela ATS e ERS.²¹ Foram incluídos sujeitos com DPOC estabelecidos de acordo com a Iniciativa Global para a Doença

Pulmonar Obstrutiva Crônica (GOLD)² e clinicamente estáveis (sem exacerbações ou infecções nos últimos 3 meses). Os indivíduos com fibrose cística, bronquiectasia, síndrome dos cílios imóveis, história de cirurgia ou trauma nasal, processo inflamatório nas vias aéreas superiores (determinado durante a avaliação inicial) foram excluídos do estudo. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram um termo de consentimento, de acordo com a Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição (Nº. 122/2010).

Desenho do estudo e protocolo

Os dados pessoais, a avaliação da função pulmonar, histórico tabagístico (anos-maço, tempo de cessação do fumo) e nível de monóxido de carbono no ar exalado (COex), assim como a avaliação do TMC nasal foram realizadas em ambiente laboratorial. Os indivíduos foram acompanhados durante um ano e a frequência de exacerbações foi registrada.

Função pulmonar e mensuração de monóxido de carbono no ar exalado (COex)

A espirometria foi realizada utilizando-se um espirômetro portátil (Spirobank-MIR versão 3.6, MIR, Roma, Itália). Foram utilizados os valores de referência específicos para a população brasileira.²² Os níveis de COex foram utilizados como marcador bioquímico para a abstinência do fumo, a fim de confirmar com o auto-relato do sujeito.²³ O COex foi avaliado utilizando um analisador de CO (Micro CO Meter, Cardinal Health, Basingstoke, UK).²⁴ Os sujeitos foram orientados a realizar uma inspiração profunda, seguida de uma apnéia respiratória de 20 segundos e em seguida,

a exalar lentamente através de um bocal. Duas mensurações sucessivas foram realizadas e o maior valor foi anotado. Os níveis de COex proporcionam um grau aceitável de discriminação e são consideravelmente baratos e simples de aplicar.²⁵

Teste do tempo de trânsito de sacarina

O tempo de transito de sacarina (TTS) é um método de avaliação do TMC nasal e tem sido amplamente utilizado em estudos prévios,²⁶ por ser um método não invasivo, válido, simples e reprodutível para determinar o TMC.²⁷⁻³² Além disso, a cavidade nasal possui epitélio respiratório semelhante ao restante do trato respiratório³³ e é estabelecido na literatura que o TMC nasal apresenta uma boa correlação com o transporte traqueobrônquico,^{30,34} o que poupa a necessidade de realizar procedimentos invasivos.³⁵

Os indivíduos foram posicionados sentados e com 10° de extensão de pescoço. A sacarina sódica granulada (250ug) foi depositada, sob controle visual, dois centímetros dentro da narina direita. O tempo de colocação da sacarina até a primeira percepção de um gosto doce na boca foi registrado em minutos, com um cronômetro digital (Kenko-1046, Ciudad del Este, PY). Os indivíduos foram instruídos a manter sua posição inicial e evitar falar, tossir, espirrar, coçar ou assoar o nariz. Se não ocorresse a percepção do sabor dentro de 60 minutos, o teste era interrompido e a capacidade do sujeito em perceber o sabor da sacarina era verificada colocando-a em sua boca. Se o sujeito fosse capaz de sentir a sacarina o teste era repetido em outro dia.

Cada sujeito foi orientado a permanecer em abstinência do tabagismo, a não usar medicamentos como anestésicos, analgésicos, antiepiléticos, tranquilizantes

ou antidepressivos no mínimo 12 horas antes do exame, assim como substâncias alcoólicas ou a base de cafeína.

Histórico de exacerbações

As exacerbações foram definidas como aumento ou início de mais de um dos seguintes sintomas respiratórios: tosse, secreção, secreção purulenta, sibilos ou dispneia com duração de três ou mais dias, necessitando de tratamento com antibiótico ou corticóide sistêmico.³⁶ Os dados de exacerbações foram avaliados baseado no relato do sujeito sobre sua condição no último ano, considerando as definições descritas acima, com possíveis respostas: "Nenhuma, uma vez, 2 a 4 vezes ou mais de 5 vezes." Essa categoria foi utilizada para classificar a gravidade da exacerbação. No esquema de classificação proposto, qualquer exacerbação é pior do que nenhuma exacerbação e quanto maior a frequência de exacerbações maior a gravidade da exacerbação.³⁷

Análise estatística

Para a análise estatística utilizou-se o programa GraphPad Prism 3.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, EUA). A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para comparações das características da amostra: dados de espirometria, história de tabagismo, COex, e valores do TTS entre os diferentes grupos utilizou-se o teste One-way Anova, seguido do teste de Tukey ou teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn, dependendo da normalidade dos dados. O teste de Goodman foi utilizado para comparar a frequência das exacerbações entre os sujeitos com DPOC. A significância estatística utilizada foi de $P < 0.05$.

RESULTADOS

Características da amostra

Cento e sete indivíduos foram incluídos, compostos por DPOC ex-fumantes (moderado n=17 e grave n=20), DPOC fumantes (moderado n=10 e grave n=7), fumantes (n=27) e não fumantes (n=26). As características da amostra, espirometria, histórico tabagístico e níveis de COex de todos os grupos estão apresentados na Tabela 1. Todos os grupos foram pareados em relação à idade. Os valores espirométricos foram menores em ambos os grupos de DPOC em comparação com fumantes e não fumantes, e neste último o FEV₁ (% Pred) foi significativamente maior do que em fumantes. Os níveis de COex foram maiores em fumantes com DPOC e fumantes em comparação com os outros grupos (Tabela1).

Dados do tempo de trânsito da sacarina

O TTS de DPOC fumantes (16.5[11-28]min; mediana[intervalo interquartilico 25-75%]) e fumantes (15.9[10-27]min) foram prolongados comparados aos de DPOC ex-fumantes (9.7[6-12]min) e não fumantes (8[6-16]min) (P<0,0001). Não houve diferença dos valores de TTS entre DPOC fumantes e fumantes, e esse valor em DPOC ex-fumantes foi semelhante ao grupo controle (Figura 1).

Histórico de exacerbações

A Tabela 2 apresenta em valores percentuais a frequência de exacerbações, no ultimo ano, dos dois grupos de DPOC. A proporção de pacientes que tiveram cinco ou mais episódios de exacerbações no grupo DPOC fumantes (24%) foi significativamente maior em relação aos DPOC ex-fumantes (7%) (Tabela 2).

Análises de correlação entre TTS e frequência de exacerbação

Não houve correlação entre TTS e a frequência de exacerbações nos dois grupos: DPOC fumantes ($r=0.23$, $P=0.366$) e DPOC ex-fumantes ($r=0.41$, $P=0.135$). Para esta análise utilizou-se o teste de Spearman.

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou melhora do TMC nasal de DPOC ex-fumantes e menor frequência de exacerbações nestes comparado àqueles que continuaram a fumar.

A melhora do TMC em DPOC ex-fumantes, avaliado pelo TTS, está fortemente relacionada com a cessação do tabagismo, assim como descrito previamente em fumantes com função pulmonar normal, que apresentaram essa melhora após 15 dias de abstinência ao fumo.¹⁴ Nossos resultados corroboram com um estudo anterior,³⁸ em que os DPOC fumantes também mostraram pior TMC nasal do que DPOC ex-fumantes, mas estes apresentavam rinosinusite como doença tabaco-relacionada.

Em contraste, Koblizek et al,³⁹ relatou prejuízo no TMC nasal em pacientes com DPOC ex-fumantes em comparação com não fumantes saudáveis. Isso pode ser decorrente do curto período de tempo de abstinência tabagística destes sujeitos (seis meses), o que pode ter sido insuficiente para promover a melhora neste mecanismo. Assim, é interessante que estudos futuros acompanhem esse mecanismo por um longo período após a cessação do tabagismo, para investigar o momento que ocorrem as alterações no TMC, além de saber se há reversibilidade neste mecanismo também em sujeitos com DPOC.

Neste estudo, a gravidade da DPOC não influenciou no TMC, ao contrário de um estudo prévio,⁴⁰ que encontrou maior grau de inflamação das vias aéreas em DPOC fumantes com obstrução grave. Portanto, neste estudo, tanto no grupo de DPOC fumantes como no de DPOC ex-fumantes, os sujeitos com grau de obstrução moderada e grave foram alocados no mesmo grupo.

DPOC fumantes e fumantes mostraram TMC nasal semelhante. Vachier et al.⁴¹ relataram que ambos, fumantes com e sem DPOC apresentaram aumento na infiltração de linfócitos T CD8, que desempenha um papel importante na patogênese da inflamação da mucosa das vias aéreas. Estes resultados confirmam que a deficiência no TMC está mais associada com a exposição crônica à fumaça do cigarro do que a própria doença. Yaghi et al.⁴² mostraram pior frequência de batimento ciliar em pacientes com DPOC em comparação com aqueles sem a doença, no entanto, ambos os grupos foram compostos por fumantes e ex-fumantes. Dado que o TMC tem forte relação com o tabagismo, a constituição desses grupos pode ter influenciado a resposta, uma vez que após a cessação tabagística este mecanismo pode se modificar e provavelmente, tornar-se mais rápido em pessoas que ainda não desenvolveram a doença.

A deficiência no TMC em pacientes com DPOC leva à retenção de secreções, obstruções e infecções recorrentes nas vias aéreas, principalmente em fumantes.⁴³⁻⁴⁵ Adicionalmente, a exposição crônica à fumaça do cigarro também leva a inflamação crônica e enfisema progressivo, que contribuem para o prejuízo da função pulmonar e da homeostase do sistema imunológico, que desempenha um papel importante nas exacerbações da DPOC.⁹⁻¹¹ Sabe-se que as exacerbações ainda ocorrem em pacientes com DPOC, mesmo após a cessação do tabagismo.^{46,47} Neste

estudo, não foram encontradas correlações entre TTS e a frequência de exacerbações nos grupos de DPOC, no entanto DPOC ex-fumantes apresentaram baixa frequência de exacerbações em comparação com os DPOC fumantes, o que sustenta a hipótese de que a presença de exacerbações pode ser influenciada com a manutenção do tabagismo.

A mensuração dos níveis de COex é considerado padrão-ouro para a detecção imediata, não invasiva e eficaz do tabagismo.⁴⁸⁻⁵⁰ Este estudo, bem como o de Chatkin et al.⁵¹ observaram níveis elevados de COex em fumantes e DPOC fumantes em comparação a não fumantes e ex-fumantes. Os níveis de COex podem ser potencialmente úteis no monitoramento de mudanças na atividade da enzima heme oxigenase *in vivo*, o que pode refletir a inflamação ou o nível de estresse oxidativo em pacientes com inflamação das vias aéreas e sistêmica.⁵²⁻⁵⁶ Em relação aos marcadores de inflamação, o monitoramento do CO pode proporcionar a detecção precoce de exacerbação aguda em pacientes com doenças pulmonares crônicas.^{57,58} Nossos resultados corroboram com estes resultados, pois os indivíduos com níveis mais elevados de COex (aqueles que continuaram fumando) apresentaram maior frequência de exacerbações.

A melhora do TMC em DPOC ex-fumantes acompanhado da redução da frequência de exacerbações e dos níveis de COex contribuem para um melhor entendimento das respostas pulmonares após a cessação do tabagismo e reforça a importância de parar de fumar em sujeitos com DPOC.

O reduzido tamanho amostral foi um fator limitante para o estudo, embora tenhamos apresentado diferenças significantes no TMC entre os grupos. O método utilizado para avaliar a frequência de exacerbações foi outro fator limitante, porém pode

ser justificado pela impossibilidade de acesso aos métodos validados para a língua portuguesa.

De acordo com estes resultados, nota-se a importância do monitoramento ao longo de um ano após a cessação do tabagismo para obter informações a respeito do momento em ocorrem as modificações no TMC, visto que neste estudo os pacientes com DPOC com um ano de cessação do tabagismo já apresentaram melhora nesse mecanismo, além de investigar especificamente os mecanismos relacionados à exacerbação de DPOC ex-fumantes.

Em conclusão, este estudo mostrou que parar de fumar, mesmo para aqueles que desenvolveram a DPOC, promove a melhora do TMC, a partir de um ano de cessação do tabagismo, e contribui para a redução da frequência de exacerbações.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pelas seguintes agências de fomento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Programa Institucional da Pró-Reitoria de Extensão-PROEX/UNESP.

Todos os autores participaram da análise dos resultados e redação do manuscrito. Sra. Ito, Sr. Lima e Sra. Rodrigues ainda participaram da coleta de dados e análise estatística. Dr. Gomes foi o responsável pelo diagnóstico e encaminhamento dos sujeitos do estudo. Dra. D. Ramos, Dra. Toledo, Dra. Macchione, Dra. Moreira e Dr. Gomes participaram da discussão e contribuíram intelectualmente na elaboração do manuscrito. Dra. EMC Ramos participou substancialmente de todas as fases do desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tonnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):37-43.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), Updated 2013. Available at: <http://www.goldcopd.org>; 2013.
3. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22(4):672-88.
4. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):234-41.
5. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
6. Barberà JA, Roca J, Ferrer A, Félez MA, Díaz O, Roger N, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10(6):1285-91.
7. Stannard W, O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. *J Aerosol Med*. 2006;19(1):110-5.
8. Ferri RG, Guilherme AZ, Guilherme A, Gregório IC. Análise do clearance mucociliar nasal e dos efeitos adversos do uso de cpap nasal em pacientes com sahos. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(2):150-5.
9. 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.
10. Vander Top EA, Wyatt TA, Gentry-Nielsen MJ. Smoke Exposure Exacerbates an Ethanol-Induced Defect in Mucociliary Clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(5):882-887.

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. Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, Macwilliam L, Cole PJ. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax*. 1986;41(7):519-23.
13. Proença M, Fagundes Xavier R, Ramos D, Cavalheri V, Pitta F, Cipulo Ramos EM. Immediate and short term effects of smoking on nasal mucociliary clearance in smokers. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(4):172-6.
14. Ramos EMC, 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):849-855.
15. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Sarno M, Harrison AJ, Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. *Chest*. 2004;125(5):1726-1734.
16. Bhowmik A, Chahal K, Austin G, Chakravorty I. Improving mucociliary clearance in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2009;103(4):496-502.
17. Piatti G, Ambrosetti U, Santus P, Allegra L. Effects of salmeterol on cilia and mucus in COPD and pneumonia patients. *Pharmacol Res*. 2005;51(2):165-168.
18. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The lung Health Study. *JAMA*. 1994;272(19):1497-505.
19. Gratziau C. Respiratory, cardiovascular and other physiological consequences of smoking cessation. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(2):535-45.

20. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:381-90.
21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
22. Duarte AA, Pereira CAC, Rodrigues SC. Validation of new Brazilian predicted values for forced spirometry in Caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):527-35.
23. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000;117(3):758-63.
24. Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C, Hutchison DC. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. *Thorax*. 1986;41(11):886-7.
25. Javors MA, Hatch JP, Lamb RJ. Cut-off levels for breath carbon monoxide as a marker for cigarette smoking. *Addiction*. 2005;100(2):159-67.
26. 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.
27. Stanley P, MacWilliam L, Greenstone M, Mackay I, Cole P. Efficacy of saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. *Chest*. 1984;78(1):62-5.
28. Capellier, G, Zhang, Z, Maheu, MF, Pointet H, Racadot E, Kantelip B, et al. Nasal mucosa inflammation induced by oxygen administration in humans. *Acta Anaesth Scand*. 1997;41:1011-16.
29. Lioté, H, Zahm, JM, Pierrot, D, Puchelle E. Role of mucus and cilia in nasal mucociliary clearance in healthy subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140,132-6.

30. Plaza Valía P, Carrión Valero F, Marín Pardo J, Bautista Rentero D, González Monte C. Saccharin test for the study of mucociliary clearance: reference values for a Spanish population. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(10):540-5.
31. Corbo GM, Foresi A, Bonfitto P, Mugnano A, Agabiti N, Cole PJ. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Arch Dis Child*. 1989;64(4):546-50.
32. Sisson JH, Yonkers AJ, Waldman RH. Effects of guaifenesin on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in healthy volunteers. *Chest*. 1995;107(3):747-51.
33. Persson C, Svensson C, Greiff L, Anderson M, Wollmer P, Alkner U, et al. The use of the nose to study the inflammatory response of the respiratory tract. *Thorax*. 1992;47(12):993-000.
34. Andersen IB, Camner P, Jensen PI, Philipson K, Proctor DF. A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Arch Environ Health*. 1974;29(5):290-3.
35. Nakagawa NK, Franchini ML, Driusso P, de Oliveira LR, Saldiva PH, Lorenzi-Filho G. Mucociliary clearance is impaired in acutely ill patients. *Chest*. 2005;128(4):2772-7.
36. Halpin DM, Decramer M, Celli B, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:653-661.
37. Mannino DM, Diaz-Guzman E, Pospisil J. A New Approach to Classification of Disease Severity and Progression of COPD. *Chest*. In press. doi: 10.1378/chest.12-2674.
38. Piotrowska VM, Piotrowski WJ, Kurmanowska Z, Marczak J, Górski P, Antczak A. Rhinosinusitis in COPD: symptoms, mucosal changes, nasal lavage cells and eicosanoids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:107-117.
39. Koblizek V, Tomsova M, Cermakova E, Papousek P, Pracharova S, Mandalia RAA, et al. Impairment of nasal mucociliary clearance in former smokers with stable chronic obstructive pulmonary disease relates to the presence of a chronic bronchitis phenotype. *Rhinology*. 2011;49(4):397-406.

40. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghé B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):105-110.
41. Vachier I, Vignola AM, Chiappara G, Bruno A, Meziane H, Godard P, et al. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD. *Thorax*. 2004;59(4):303-307.
42. Yaghi A, Zaman A, Cox G, Dolovich MB. Ciliary beating is depressed in nasal cilia from chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Respir Med*. 2012;106(8):1139-47.
43. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolívar I. Proportion of community acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest*. 1999;116(2):375-9.
44. Özlü T, Cay M, Akbulut A, Yekeler H, Naziroglu M, Aksakal M. The facilitating effect of cigarette smoke on the colonization of instilled bacteria into the tracheal lumen in rats and the improving influence of supplementary vitamin E on this process. *Respirology*. 1999;4(3):245-8.
45. Voynow JA, Rubin BK. Mucins, Mucus, and Sputum. *Chest*. 2009;135(2):505-512.
46. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2445-54.
47. Maestrelli P, El Messlemani AH, De Fina O, Nowicki Y, Saetta M, Mapp C, et al. Increased expression of heme oxygenase (HO)-1 in alveolar spaces and HO-2 in alveolar walls of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8):1508-13.
48. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000;117(3):758-63.
49. Kapusta ND, Pietschnig J, Plener PL, Blüml V, Lesch OM, Walter H. Does Breath Carbon Monoxide Measure Nicotine Dependence? *J Addict Dis*. 2010;29(4):493-9.

50. Stookey GK, Katz BP, Olson BL, Drook CA, Cohen SJ. Evaluation of biochemical validation measures in determination of smoking cessation. *J Dent Res.* 1987;66(10):1597-601.
51. Chatkin G, Chatkin JM, Aued G, Petersen GO, Jeremias ET, Thiesen FV. Evaluation of the exhaled carbon monoxide levels in smokers with COPD. *J Bras Pneumol.* 2010;36(3):332-8.
52. Scharte M, Von Ostrowski TA, Daudel F, Freise H, Van Aken H, Bone HG. Endogenous carbon monoxide production correlates weakly with severity of acute illness. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(2):117-22.
53. Zegdi R, Perrin D, Burdin M, Boiteau R, Tenaillon A. Increased endogenous carbon monoxide production in severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28(6):793-6.
54. Morimatsu H, Takahashi T, Matsusaki T, Hayashi M, Matsumi J, Shimizu H, et al. An increase in exhaled CO concentration in systemic inflammation/sepsis. *J Breath Res.* 2010;4(4):047103.
55. Antuni JD, Kharitonov SA, Hughes D, Hodson ME, Barnes PJ. Increase in exhaled carbon monoxide during exacerbations of cystic fibrosis. *Thorax.* 2000;55(2):138-42.
56. Horváth I, Donnelly LE, Kiss A, Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax.* 1998;53(8):668-72.
57. Yasuda H, Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Sasaki H. Increased blood carboxyhaemoglobin concentrations in inflammatory pulmonary diseases. *Thorax.* 2002;57(9):779-83.
58. Abd El Khalek KA, El Seify MY, Youssef OI, Badr MM. Diagnostic value of exhaled carbon monoxide as an early marker of exacerbation in children with chronic lung diseases. *ISRN Pediatr.* 2012;(2012):859873.

TABELAS E FIGURA

Tabela 1. Características dos sujeitos dos quatro grupos avaliados. (Valores apresentados em média $\pm$ desvio padrão).

Características	DPOC ex-fumantes	DPOC fumantes	Fumantes	Não fumantes
N	37	17	27	26
Homem/Mulher	22/15	6/11	17/10	7/19
Demográficas				
Idade (y)	63.5 $\pm$ 7.2	58.2 $\pm$ 8	61.5 $\pm$ 6.4	60.8 $\pm$ 11.3
IMC (Kg/m ²)	25.7 $\pm$ 4	24.4 $\pm$ 3.3	25.3 $\pm$ 2.9	26.1 $\pm$ 4.5
Valores Espirométricos				
VEF ₁ /CVF	0.51 $\pm$ 0.08 ^{*†}	0.66 $\pm$ 0.16 ^{*†}	0.76 $\pm$ 0.05	0.84 $\pm$ 0.09
VFE1 (% do previsto)	48.5 $\pm$ 12.8 ^{*†}	48.7 $\pm$ 17 ^{*†}	90.7 $\pm$ 7.4	103.2 $\pm$ 11 [*]
CVF (% do previsto)	76.6 $\pm$ 17.7 ^{*†}	71.7 $\pm$ 13 ^{*†}	96.3 $\pm$ 13.9	102.2 $\pm$ 13
Habito Tabagístico				
Índice anos-maço	49.1 $\pm$ 32.8	31.5 $\pm$ 24.8	40 $\pm$ 21.4	-----
Tempo de cessação do fumo (anos)	9.3 $\pm$ 8.6	-----	-----	-----
COex (ppm)	2.8 $\pm$ 1.7 [*]	9.9 $\pm$ 6.8 ^{†‡}	8.2 $\pm$ 4.1	2.1 $\pm$ 1.9 [*]

Abreviaturas: IMC, índice de massa corporal; VEF₁/CVF, relação volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro; CVF, capacidade vital forçada. Utilizou-se One-way Anova seguido do teste de Tukey ou teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn, dependendo da normalidade dos dados. * P<0,0001 comparado aos fumantes, † P<0,0001 comparado aos não-fumantes, ‡ P<0,001 comparado aos DPOC ex-fumantes.

Tabela 2. Frequência de exacerbações entre os grupos DPOC, no último ano, expresso em porcentagem.

Exacerbações	DPOC ex-fumantes	DPOC fumantes
1 (nenhuma vez/ano)	56	41
2 (uma vez/ano)	15	6
3 (2 a 4 vezes/ano)	22	29
4 (5 ou mais vezes/ano)	7*	24

Utilizou-se o teste de Goodman para comparação da frequência de exacerbações entre os grupos. *P<0.05 comparado com DPOC fumantes.

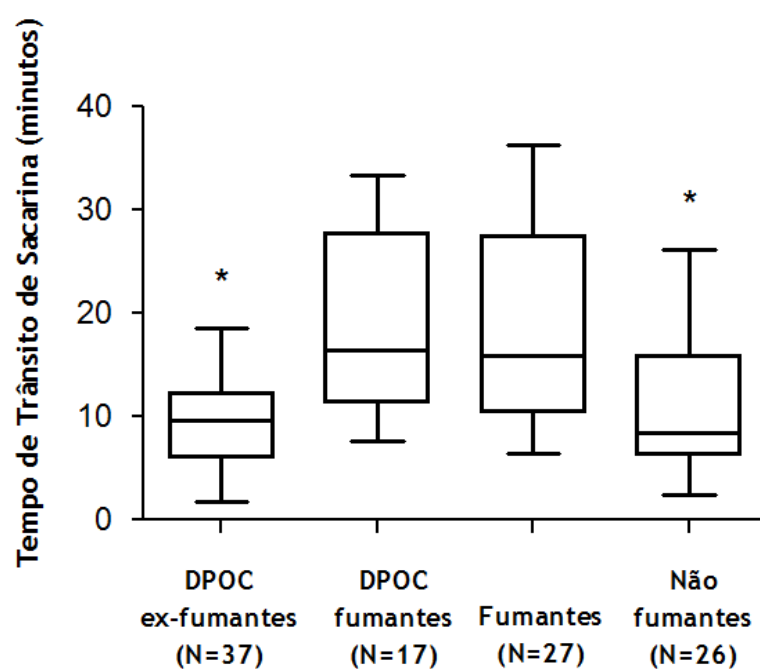


Figura 1. Valores do Tempo de Trânsito de Sacarina (TTS) comparado entre os grupos. Dados apresentados em mediana e [intervalo interquartílico 25-75%]. * $P < 0.0001$ comparado aos DPOC fumantes e fumantes.

Os artigos compilados nessa dissertação demonstraram o efeito do fumo agudo nas alterações da modulação autonômica cardíaca e a resposta da cessação tabagística no TMC de sujeitos com DPOC.

No primeiro estudo, sujeitos adultos recuperaram parcialmente sua modulação autonômica 30 minutos após exposição ao fumo, com redução persistente da atividade parassimpática durante o período estudado. Porém, não houve correlação dos índices de VFC com a condição tabagística e a idade.

Em relação ao segundo estudo, mesmo para fumantes que desenvolveram a DPOC, a cessação do tabagismo, de no mínimo um ano, foi capaz de melhorar o TMC e contribuiu para redução da frequência de exacerbações.

Diante dos resultados apresentados, nota-se a necessidade de estudos, que avaliem um maior período, tanto após exposição aguda ao fumo quanto após a cessação deste, a fim de investigar o momento em que ocorrem as modificações decorrentes destas suspensões sobre a modulação autonômica e a transportabilidade mucociliar, respectivamente. Além disso, com relação ao efeito da cessação tabagística em sujeitos com DPOC, torna-se importante investigar mais especificamente os mecanismos relacionados a sua exacerbação.

1. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of active and passive tobacco cigarette smoking on heart rate variability. *Int J Cardiol.* 2013;163(2):109-15.
2. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic effects of smoking. *Chest.* 2007;131(5):1557-66.
3. Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, MacWilliam L, Cole PJ. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax.* 1986;41:519-23.
4. Proença M, Fagundes Xavier R, Ramos D, Cavalheri V, Pitta F, Cipulo Ramos EM. Immediate and short term effects of smoking on nasal mucociliary clearance in smokers. *Rev Port Pneumol.* 2011;17(4):172-176.
5. 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.* In press.doi: 10.1159/000348398
6. Manzano BM, Vanderlei LCM, Ramos EMC, Ramos D. Implicações do tabagismo sobre o controle autônomo cardíaco. *Arq Ciênc Saúde.* 2010;17(2):97-101.
7. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Maden O, Topaloglu S, Ozbakir C, et al. Effects of cigarette smoking on heart rate variability and plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in healthy subjects: is there the relationship between both markers? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008;13(2):137-44.
8. Min J-Y, Paek D, Cho S-I, Min K-B. Exposure to environmental carbon monoxide may have a greater negative effect on cardiac autonomic function in people with metabolic syndrome. *Sci Total Environ.* 2009;407(17):4807-11.
9. Cagirci G, Cay S, Karakurt O, Eryasar N, Kaya V, Canga A et al. Influence of heavy cigarette smoking on heart rate variability and heart rate turbulence parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2009;14(4):327-32.

10. Adamopoulos D, Van de Borne P, Argacha JF. New insights into the sympathetic, endothelial and coronary effects of nicotine. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(4):458-63.
11. Baructu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M et al. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *A.N.E* 2005;10(3): 324-29.
12. Erdem A, Ayhan SS, Öztürk S, Ozlü MF, Alcelik A, Sahin S et al. Cardiac and autonomic function in healthy young smokers. *Toxicology and Industrial Health*. 2012. In press. doi:10.1177/0748233712468024.
13. van der Velden VH, Hulsmann AR. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma. *Neuroimmunomodulation*. 1999 May-Jun;6(3):145-59.
14. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoishi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.
15. Karakaya O, Barutcu I, Kaya D, Esen AM, Saglam M, Melek M, et al. Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability. *Angiology*. 2007;58(5):620-4.
16. Hayano J; Yamada M; Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, et al. Short-and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *Am J Cardiol*. 1990;65(1):84-8.
17. Manzano BM, Vanderlei LC, Ramos EM, Ramos D. Acute effects of smoking on autonomic modulation: analysis by Poincaré plot. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(2):154-60.
18. Kupari M, Virolainen J, Koshinen P, Tikkanen MJ. Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol*. 1993;72(12):897-903.
19. Voss A, Heitmann A, Schroeder R, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability age dependence in healthy subjects. *Physiol Meas*. 2012;33(8):1289-311.

20. Hering D, Somers VK, Kara T, Kucharska W, Jurak P, Bieniaszewski L et al. Sympathetic neural responses to smoking are age dependent. *J Hypertens*. 2006;24(4):691-5.
21. Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O et al. Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: the CARLA study 2002-2006. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(3):123-42.
22. Ari H, Celiloglu N, Ari S, Cosar S, Doganay K and Bozat T. The effect of varenicline on heart rate variability in healthy smokers and nonsmokers. *Autonomic Neuroscience*. 2011;164(1-2):82–86.
23. Gaemperli O, Liga R, Bhamra-Ariza P, Rimoldi O. Nicotine addiction and coronary artery disease: impact of cessation interventions. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2586-97.
24. Rosemberg, J. Nicotina. Droga Universal. São Paulo: Secretaria Estadual de Saúde/Centro de Vigilância Epidemiológica, 2003. 178p.
25. Tonnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):37-43.
26. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), Updated 2013. Available at: <http://www.goldcopd.org>; 2013.
27. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22(4):672-88.
28. Nakagawa NK, Franchini ML, Driusso P, Oliveira LR, Saldiva PHRN, Lorenzi GF. Mucociliary clearance is impaired in acutely ill patients. *Chest*. 2005;128(4):2772-77.
29. Stannard W and O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. *J Aerosol Med*. 2006;19(1):110-15.

30. Fernandes PMP, Said MM, Pazetti R, Moreira LFP, Jatene FB. Efeitos da azatioprina sobre a depuração mucociliar após secção e anastomose brônquica em um modelo experimental em ratos. *J Bras Pneumol*. 2008;34(5):273-79.
31. Yaghi A, Zaman A, Cox G, Dolovich MB. Ciliary beating is depressed in nasal cilia from chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Respir Med*. 2012;106(8):1139-47.
32. Rogers DF. Mucociliary dysfunction in COPD: effect of current pharmacotherapeutic options. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(1):1-8
33. Bhowmik A, Chahal K, Austin G, Chakravorty I. Improving mucociliary clearance in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2009;103(4):496-502.
34. Nunes E. Consumo de tabaco. Efeitos na saúde. *Rev Port Clínica Geral*. 2006;22(44):225-44.
35. Dye JA, Adler KB. Occasional review: Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax*. 1994;49(8):825-34.
36. Koczulla AR, et al. Acute and chronic effects of smoking on inflammation markers in exhaled breath condensate in current smokers. *Basic Science Investigations Respiration*. 2010;79(1):61-67.
37. Ramos EMC, Toledo AC, Xavier RF, et al. Reversibility of impaired nasal mucociliary clearance in smokers following a smoking cessation programme. *Respirology*. 2011;16(5):849-855.
38. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Sarno M, Harrison AJ, Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. *Chest*.

Anexo 1

Normas do Periódico The American Journal of Cardiology para submissão de artigo científico

MANUSCRIPTS are received with the understanding that they are submitted solely to THE AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY®, that upon submission, they become the property of the Publisher, that the work has not been previously published, and that the data in the manuscripts have been reviewed by all authors, who agree with the analyses of the data and the conclusions reached in the manuscript. The publisher reserves copyright and renewal on all published material, and such material may not be reproduced without the written permission of the Publisher. Statements in articles are the responsibility of the authors. The *Journal* does not accept original articles involving animal research.

As of May 1, 2005, all new manuscripts, including Readers' Comments and Errata, must be submitted through *The American Journal of Cardiology* online and review Web site (<http://ees.elsevier.com/ajc>). Authors are requested to submit the text, tables, and figures in electronic form to this address. The Publisher and Editors regret that they are not able to consider submissions that do not follow these procedures. Please include the corresponding author's phone and fax number. The cover letter should state precisely and concisely the significance and uniqueness of the work in the authors' view. The authors may state the extent of any concessions they are readily prepared to make (for example, the elimination of 1 or more figures or tables or a portion of the text) to increase the likelihood of publication of their work in the Journal. Several names and

addresses should be provided of non-local experts who, in the authors' view, could provide objective and informed reviews of their work. The names of investigators considered unlikely by the authors to give nonbiased reviews of their work also may be submitted. This request is honored.

Please note that an editable file is needed for production purposes after acceptance, and we ask that you submit source files in the case your manuscript is accepted.

Study recent past issues of the Journal for format. Arrange the paper as follows: (1) title page, which should include the title, the full names and academic degrees of the authors, and current affiliations of all authors; (2) abstract; (3) text; (4) acknowledgement; (5) references; (6) figure legends; ; (7) tables; and (8) figures. Number the title page as 1, abstract page as 2 and so forth. Type double-spaced (including references) with at least 25-mm (1-inch) margins, sized for 8.5 x 11 inch paper. Place 2 returns after every element, such as title, headings, paragraphs, figure captions, etc. Files should be labeled with appropriate and descriptive file names. Upload text, tables and graphics as separate files. Do not import figures or tables into the text document. Complete instructions for electronic artwork submission can be found on the Author Gateway, accessible through the journal home page.

TITLE PAGE AND ABSTRACT: For the complete title page, include the full first or middle and last names of all authors. List the current affiliations of all authors and link author names and affiliations by "a," "b," "c," etc., after the author names and before the affiliation. Provide information about grant support if necessary, including the location

(city/state/country). If work described is supported by a grant from a pharmaceutical company, that fact should be stated on the title page. Add at the bottom the phrase "Corresponding author:" telephone number, fax number, email address, and mailing address. Add a 2-to 6-word running head. Limit the abstract to 250 words. List 2 to 4 key words for subject indexing at the end of the abstract.

STYLE: Use appropriate major subheadings throughout the body of the text, such as Methods, Results, and Discussion. Tables, figures, and references must be cited in numerical order throughout the manuscript. Abbreviations are permitted, but usually no more than 5 per manuscript (at the Editor's discretion) , and then they must be used on every page of the manuscript after they are initially spelled out (followed by the abbreviation) in both abstract and introduction. Abbreviations are usually limited to terms in the manuscript's title. Use generic names of drugs. Do not spell out any number, including those less than 10, except when used for opening a sentence, but try not to begin sentences with a number. Use symbols for less than (<), greater than (>) and percent (%). Indent paragraphs except for the first one in both abstract and introduction. Consult the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, published in *The Annals of Internal Medicine* June 1982;96:766-771, and also the *Stylebook/Editorial Manual of the AMA*.

References: List all authors, year, volume, and inclusive pages for all journal references, and specific page numbers for all book references as shown below. Do not use periods after authors' initials or after abbreviations for titles of journals. Check *Index Medicus* or *Annals of Internal Medicine* (June 1982) as cited above for journal titles and

abbreviations. Personal communications and unpublished observations do not constitute references, but may be mentioned within the text. Articles with incorrect reference formats will not be processed. Do not use "et al" - names of all authors must be included. All references must be typed out at the end of the article on a new page. Please do not use the footnote or endnote functions in your word processing program.

Journal: Harvey W, Herberden W, Withering W, Stokes W, Murrell W, Einthoven W, Osler W. Anomalies and curiosities of cardiology and cardiologists. Reflections of famous medical Williams. *Am J Cardiol* 1984;53:900-915.

Chapter in Book: Cabot RC, White PD, Taussig HB, Levine SA, Wood P, Friedberg CK, Nadas AS, Hurst JW, Braunwald E. How to write cardiology textbooks. In: Hope JA, ed. *A Treatise on Disease of the Heart and Great Vessels*. London: Yorke Medical Books, 1984:175-200.

Book: Carrel A, Cutler EC, Gross RE, Blalock A, Craffoord C, Brock RC, Bailey CP, DeBakey ME. *The Closing of Holes, Replacing of Valves and Inserting of Pipes, or How Cardiovascular Surgeons Deal with Knives, Knaves and Knots*. New York: Yorke University Press, 1984:903.

FIGURES: Number figures in order in which they are mentioned in the text. Type figure legends on a separate page, double spaced after the references. Clearly mark figures with a, b, c, top, bottom, right and left. Download each figure as a separate file (.tif or .eps formats are preferred, although .ppt, .xls, .pdf, and .doc files are accepted. .jpeg files are acceptable for the review process only. They are not acceptable for publication. Do not import figures into the text document. Complete instructions for electronic artwork submission can be found on the Author Gateway, accessible through the journal home

page. Submit written permission from the publisher and author to reproduce any previously published figures. Limit figures to the number necessary to present the message clearly. Figure resolution must be a minimum of 300 dpi. Type figure legends on a separate page, double spaced after the references. Identify at the end of each legend and in alphabetical order all abbreviations in the figure. The cost of color reproduction must be paid by the author.

TABLES: Number each table in Arabic numerals (Table 1, 2, etc.) and title each table. Download each table as a separate file. Identify in alphabetical order at the bottom of the table all abbreviations used. When tabulating numbers of patients, use no more than 2 lines preferably only 1 line per patient. Use a plus sign (+) to indicate "positive" or "present" a zero (0) for "negative" or "absent" and a dash (-) for "no information available" or "not done." Do not use "yes", "no" or "none."

READERS' COMMENTS: The author who submits a "letter" should provide a cover letter to the Editor in Chief stating why the letter should be published. The letter (as well as references) should double-spaced, and limited, with few exceptions, to 2 pages. A title for the letter should be provided at the top of the page. At the end of the letter, the writer's full name and city and state (or country if outside the US) should be provided. The author's title and institution should not be included. A letter concerning a particular article in the *Journal* must be received (from authors within the US) within 2 months of the article's publication.

REPRINTS: Price schedules and order cards for reprints are mailed to the author upon publication of the article. Individual reprints must be obtained through the author.

PERMISSIONS: All inquiries regarding copyright material from this publication, other than reproduction through the Copyright Clearance Center, should be directed to Elsevier Ltd., P.O. Box, Oxford OX5 1DX, UK. Tel: (+44)1865 843830; Fax (+44)1865 853333; E-mail: permissions@elsevier.co.uk.

PAGE PROOFS: The corresponding author will receive page proofs for review, and is asked to return his/her corrections within 48 hours of receipt. Note that The American Journal of Cardiology publishes articles online ahead of print (Articles in Press). Once an article is published online, no further corrections can be made, except, at the editor's discretion, as an erratum in a future issue of the journal.

OPEN ACCESS This journal offers you the option of making your article freely available to all via the ScienceDirect platform. To prevent any conflict of interest, you can make this choice only after receiving notification that your article has been accepted for publication. The fee of \$3,000 excludes taxes and other potential author fees such as color charges. In some cases, institutions and funding bodies have entered into agreement with Elsevier to meet these fees on behalf of their authors. Details of these agreements are available at <http://www.elsevier.com/fundingbodies>. Authors of accepted articles who wish to take advantage of this option should complete and submit the order form (available at <http://www.elsevier.com/locate/openaccessform.pdf>). Whatever access option you choose, you retain many rights as an author, including the right to

post a revised personal version of your article on your own website. More information can be found here: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Anexo 2

Normas do Periódico Respiratory Medicine para submissão de artigo científico

Guide for Authors

Respiratory Medicine (ISSN 0954-6111) is an internationally-renowned, clinically-oriented journal, combining cutting-edge original research with state-of-the-art reviews dealing with all aspects of respiratory diseases and therapeutic interventions, but with a clear clinical relevance. The journal is an established forum for the publication of phased clinical trial work at the forefront of interventional research. As well as full-length original research papers, the journal publishes reviews, correspondence, and short reports. The Journal also publishes regular supplements on areas of special interest.

Online Submission of Manuscripts

<http://ees.elsevier.com/yrmed>

Submission and peer review of all papers is now conducted entirely online, increasing efficiency for editors, authors, and reviewers, and enhancing publication speed. Authors are guided stepwise through the entire process, and are kept abreast of the progress of their paper at each stage.

The system creates PDF version of the submitted manuscript for peer review, revision and proofing. All correspondence, including the Editor's decision and request for revisions, is conducted by e-mail.

Authors requesting further information on online submission are strongly encouraged to view the system, including a tutorial, at <http://ees.elsevier.com/yrmed>.

Authors are asked to bear in mind the guideline peer review and publication times available at the Respiratory Medicine journal homepage: click here for [Journal News](#).

Peer Review

Submissions are allocated to a handling editor, typically an Associate Editor. Should the paper be considered suitable for peer review, appropriate reviewers will be recruited. Authors are required to provide the name and full contact details of 2 potential reviewers, though choice of reviewers is at the discretion of the handling editor.

The final decision-making responsibility lies with the handling editor, who reserves the right to reject the paper despite favourable reviews depending on the priorities of the journal.

For full details on the peer review process and current peer review decision times please click here for [Journal News](#).

Cover letter

Corresponding authors must provide a cover letter which includes statements answering the following questions:

- Has the work been seen and approved by all co-authors?
- How is the work clinically relevant, and how does it add to existing research?
- Have papers closely related to the submitted manuscript been published or submitted for publication elsewhere? If so please provide details.

Failure to provide a cover letter addressing each of the questions above will result in the paper being returned to the author. The cover letter must be uploaded as a separate submission item.

For queries, please contact the journal editorial office directly:
respiratorymedicine@elsevier.com

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Acknowledgements

All contributors who do not meet the criteria for authorship as defined above should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, or a department chair who provided only general support. Authors should disclose whether they had any writing assistance and identify the entity that paid for this assistance.

Conflict of interest

The potential for conflict of interest exists when an author (or the author's institution), reviewer or editor has financial or personal relationships that may inappropriately influence his or her actions. Editors and reviewers for the journal are responsible for disclosing to the Chief Editor any personal or financial relationship that may bias their work during the peer review process.

Authors are specifically asked to reflect on financial conflicts of interest (such as employment, consultancy, stock ownership, honoraria and paid expert testimony) as well

as other forms of conflict of interest, including personal, academic and intellectual issues.

For the conflict of interest statement all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. The Conflict of Interest Statement is a mandatory submission item: authors are required to submit the statement to proceed with their submission. Conflict of Interest statements will typically be published within the body of the article, and will appear preceding the references section. All sources of funding should be declared as an acknowledgement at the end of the text. Authors should declare the role of study sponsors, if any, in the study design, in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. If the study sponsors had no such involvement, the authors should so state.

Randomised controlled trials

All randomised controlled trials submitted for publication in Respiratory Medicine should include a completed Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow chart. Please refer to the CONSORT statement website at <http://www.consort-statement.org> for more information. Respiratory Medicine has adopted the proposal from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) which require, as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial

registration number should be included at the end of the abstract of the article. For this purpose, a clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration. Further information can be found at <http://www.icmje.org>.

Disclosure of Clinical Trial Results

When submitting a Clinical Trial paper to the journal via the online submission system please select *Clinical Trial Paper* as an article type.

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors , the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (eg, investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Supplementary material

Respiratory Medicine accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please ensure that data is provided in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Ethics

Work on human beings that is submitted to *Respiratory Medicine* should comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki; Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, and the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989. The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed and that subjects gave informed consent to the work. Studies involving experiments with

animals must state that their care was in accordance with institution guidelines. Patients' and volunteers' names, initials, and hospital numbers should not be used.

Copyright

Accepted papers become the copyright of the Journal and are accepted on the understanding that they have not been published, are not being considered for publication elsewhere and are subject to editorial revision. If papers closely related to the submitted manuscript have been published or submitted for publication elsewhere, the author must state this in their cover letter. Upon acceptance of an article, authors will be asked to sign a "Journal Publishing Agreement" (for more information on this and copyright see <http://www.elsevier.com/authors>). Acceptance of the agreement will ensure the widest possible dissemination of information. An e-mail (or letter) will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form.

If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases: please consult <http://www.elsevier.com/permissions>. Or email healthpermissions@elsevier.com.

Manuscript submission checklist

Authors should ensure they have uploaded the following as separate items in order for the editorial office to process their submission. Failure to provide any of the mandatory items below will result in the manuscript being returned to the author.

- Cover letter (mandatory)

- Abstract (including clinical trial registration number where appropriate) (mandatory)
- Conflict of Interest Statement (mandatory) Manuscript including ethics statement as appropriate (mandatory)
- Artwork (optional)
- Supplementary files eg. datasets, video files (optional)
- Permissions letters (As necessary, see below)
- Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow chart as appropriate

Reviews

The journal welcomes submission of state-of-the-art reviews on important topics with a clinical relevance. Potential review authors are encouraged to contact the Deputy Editor Dr N. Hanania hanania@bcm.tmc.edu in advance with their review proposals.

Case Reports (Respiratory Medicine Case Reports)

All case reports will henceforth no longer be considered for publication in Respiratory Medicine, but instead for the sister publication **Respiratory Medicine Case Reports**. *Please note that this is a separate publication to the regular journal. Case reports may be submitted for consideration for Respiratory Medicine Case Reports via the same online submission site as the regular journal, as described below. Respiratory Medicine Case Reports is an open access journal and all authors will be required to pay a £250 processing fee to cover the costs of publishing the article, which authors will be required to pay once an article has passed peer review.*

Preparing your manuscript

Authors are asked to bear in mind the following additional points before entering the submission process.

Format and Structure

Most text formats can be accommodated, but Microsoft Word is preferable. In general, articles should conform to the conventional structure of Summary, Introduction, Methods, Results, Discussion and References.

Title

Your title page, should give the title in capital letters (not exceeding 100 letters), a running title (not exceeding 50 letters) and the authors' names (as they are to appear), affiliations and complete addresses, including postal (zip) codes. The author and address to whom correspondence should be sent must be clearly indicated. Please supply telephone, fax and e-mail numbers for the corresponding author.

Abstract

An abstract of your manuscript summarizing the content, at a maximum of 250 words, should be provided as a separate submission item.

Reference Format

Manuscripts should use the 'Embellished Vancouver' style for references, as follows:

Text: Indicate references by superscript numbers in the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

List: Number the references in the list in the order in which they appear in the text.

Examples:

Reference to a journal publication:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. J Sci Commun 2000; **163**:51–9.

Reference to a book:

2. Strunk Jr W, White EB. The elements of style. 3rd ed. New York: Macmillan; 1979.

Reference to a chapter in an edited book:

3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. Introduction to the electronic age. New York: E- Publishing Inc; 1999, p. 281–304. Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34), see also

http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/terms_cond.html.

Figures

Figures of good quality should be submitted online as a separate file. For detailed instructions on the preparation of electronic artwork, consult: <http://www.elsevier.com/authors>. Permission to reproduce illustrations should always be obtained before submission and details included with the captions.

Tables

Tables should be submitted online as a separate file, bear a short descriptive title, and be numbered in Arabic numbers. Tables should be cited in the text.

Keywords

A list of three to six keywords should be supplied: full instructions are provided when submitting the article online.

Units and Abbreviations

These should be given in SI units with the traditional equivalent in parentheses where appropriate. Conventions for abbreviations should be those detailed in Units, Symbols, and Abbreviations, available from the Royal Society of Medicine.

Language Editing

Papers will only be accepted when they are written in an acceptable standard of English. Authors who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission please visit

<http://www.elsevier.com/wps/find/authorshome.authors/languagepolishing> or contact authorsupport@elsevier.com for more information. Please note Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our [Terms and Conditions](#).

Brief Communications

These should be submitted as detailed above but should not exceed 1000 words, and may normally contain only one illustration or table. Brief communications containing new information may be selected for rapid peer review and publication at the discretion of the editor and editorial board.

Permissions Information

If illustrations are borrowed from published sources, written permission must be obtained from both publisher and author, and a credit line giving the source added to the legend. If text material totalling 250 to 300 words, or any tables, are borrowed verbatim from published sources, written permission is required from both publisher and author. With shorter quotations, it is sufficient to add a bibliographic credit. Permission letters for

reproduced text or illustration must accompany the manuscript. If you have been unable to obtain permission, please point this out.

Fast-track Publication

The journal aims for prompt publication of all accepted papers. Submissions containing new and particularly important data may be fast-tracked for peer review and publication; this is a limited facility and is strictly at the discretion of the Chief Editor.

Proofs

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding author which they are requested to correct and return within 48 hours. Only minor corrections are acceptable at this stage. If we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post. Elsevier now sends PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 available free from [Adobe](#). Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs. The exact system requirements are given at the [Adobe](#) site. If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return to Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax, or scan the pages and e-mail, or by post. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures.

Offprints

The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via e-mail or, alternatively, 25 free paper offprints. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a

disclaimer outlining the terms and conditions of use. Additional paper offprints can be ordered by the authors. An order form with prices will be sent to the corresponding author.

Accepted Articles

For the facility to track accepted articles and set email alerts to inform you of when an article's status has changed visit: <http://www.elsevier.com/authors>. There are also detailed artwork guidelines, copyright information, frequently asked questions and more. Contact details for questions arising after acceptance of an article, especially those related to proofs, are provided after registration of an article for publication.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit

<http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

Editorial office

To contact the Respiratory Medicine editorial office, please email respiratorymedicine@elsevier.com. We aim to respond to all queries rapidly.