

UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE PRESIDENTE PRUDENTE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

ALINE APARECIDA ELIAS

“ANÁLISE DO TRANSPORTE MUCOCILIAR DE INDIVÍDUOS FUMANTES EM
INTERVALOS DE ABSTINÊNCIA DO FUMO”

Presidente Prudente

2010

**UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE PRESIDENTE PRUDENTE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA**

ALINE APARECIDA ELIAS

“ANÁLISE DO TRANSPORTE MUCOCILIAR DE INDIVÍDUOS FUMANTES EM
INTERVALOS DE ABSTINÊNCIA DO FUMO”

Relatório apresentado como exigência para aprovação da disciplina Trabalho de Graduação II para a conclusão do Curso de Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia - FCT/UNESP, Campus de Presidente Prudente e obtenção do título de Fisioterapeuta.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dionei Ramos

Presidente Prudente

2010

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| RESUMO | 3 |
| INTRODUÇÃO | 4 |
| CASUÍSTICA E MÉTODOS | 6 |
| Amostra | 6 |
| Protocolo Experimental | 7 |
| Avaliação da Função Pulmonar | 8 |
| Mensuração do Monóxido de Carbono no ar expirado | 8 |
| Quantificação do Tempo de Trânsito de Sacarina | 8 |
| Análise Estatística | 9 |
| RESULTADOS | 9 |
| DISCUSSÃO | 12 |
| REFERÊNCIAS | 16 |

ANÁLISE DO TRANSPORTE MUCOCILIAR DE INDIVÍDUOS FUMANTES EM INTERVALOS DE ABSTINÊNCIA DO FUMO

Elias AA, Ramos D

Resumo: O transporte mucociliar é um mecanismo de defesa muito importante do trato respiratório, e é por meio deste que agentes agressores são carregados e expelidos. As substâncias presentes na fumaça do cigarro provocam mudanças no sistema respiratório, incluindo no transporte mucociliar.

Objetivos: Avaliar o efeito agudo do fumo no transporte mucociliar de indivíduos tabagistas em diferentes momentos e comparar com grupo controle.

Métodos: Foram avaliados 20 tabagistas (10 homens; 46 ± 13 anos; 26 ± 22 anos/maço; 19 ± 10 cigarros/dia) em quatro momentos: após 12 horas de abstinência, imediatamente, 20 minutos e 2 horas após fumar. No primeiro momento foram obtidos dados pessoais, história tabágica (anos/maço, cigarros/dia e grau de dependência de nicotina), e após 12 horas em abstinência do tabaco foi realizado o teste de função pulmonar (espirometria), quantificação do monóxido de carbono no ar exalado (COex) e mensuração do tempo de trânsito de sacarina (TTS). Nos demais momentos foram realizados apenas o CO e o TTS. Para comparação, um grupo pareado composto por 20 indivíduos saudáveis e não tabagistas (8 homens; 46 ± 12 anos) foi avaliado pelos mesmos testes. Os resultados foram descritos como média \pm desvio padrão. Os dados foram analisados pelo programa SigmaStat 3.0 (Inc., San Diego CA, USA). A descrição dos resultados foi realizada como média e desvio padrão. Para comparação entre os grupos foi utilizado teste t de student, seguido do teste Mann-Whitney. O nível de significância utilizado foi de

$p < 0.05$. **Resultados:** O TTS mostrou valor inferior ao grupo controle (10 ± 5 min). A maior média encontrada foi após 20 minutos (9 ± 4 min), seguido por abstinência de 12 horas (8 ± 4 min), e 2 horas (8 ± 4 min), e menor valor imediatamente após fumar (7 ± 3 min), e não houve diferença estatisticamente significativa entre esses tempos ($p = 0,39$) e o grupo controle. A maior média de COex foi obtida imediatamente após fumar com 18 ± 9 ppm; seguido por 20 minutos após com 17 ± 9 ppm; 2 horas após com 15 ± 9 ppm e 12 horas de abstinência com 11 ± 7 ppm). Houve diferença estatisticamente significativa entre três momentos de COex: abstinência de 12 horas e COex imediatamente após o fumo ($p < 0,05$), e COex em 12 horas de abstinência e COex após 20 minutos de abstinência ($p < 0,05$). E ainda entre CO de 12 horas de abstinência e COex do grupo controle ($p < 0,001$). **Conclusão:** Os resultados mostraram que o transporte mucociliar nasal de indivíduos tabagistas após 12 horas de abstinência não foi diferente do grupo controle, e não houve alteração no transporte mucociliar nasal de indivíduos tabagistas após exposição aguda aos componentes do cigarro.

Palavras-chave: transporte mucociliar, tabagismo, tempo de trânsito de sacarina.

INTRODUÇÃO

O tabagismo caracteriza-se pelo uso abusivo do tabaco e a intoxicação decorrente deste abuso, e é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a maior causa isolada de mortes evitáveis no mundo¹. Atualmente, o tabaco provoca 5,4 milhões de mortes no mundo. E segundo estimativas da mesma organização, se não forem instituídas medidas eficazes de prevenção e controle, o número de mortes tende a aumentar para mais de oito milhões ao ano em 2030, e mais de 80% dessas mortes devem ocorrer nos países em desenvolvimento. Há previsão de que um bilhão de mortes sejam provocadas por doenças tabaco relacionadas durante o século 21².

A agressão provocada pelas substâncias tóxicas e irritantes presentes na fumaça do cigarro leva a um remodelamento epitelial com aumento do número de células caliciformes e hipertrofia das células mucosas, as quais propiciam um aumento considerável na produção de muco e geram prejuízo ao transporte mucociliar³⁻⁵ com conseqüente acúmulo de secreção e instalação de processos inflamatórios da mucosa brônquica, levando a um aumento de morbidade por doenças respiratórias⁶.

O transporte mucociliar é o principal mecanismo de defesa do epitélio respiratório contra os agentes patogênicos e toxinas, tanto de vias aéreas superiores quanto inferiores, e por meio da ação conjunta das células ciliadas e secretoras promove limpeza adequada das vias aéreas⁷. Entretanto, a eficácia desse mecanismo de defesa pulmonar depende do adequado funcionamento dos seus componentes, entre eles estão às propriedades reológicas do muco, o número e comprimento dos cílios, a frequência do batimento ciliar e a perfeita interação entre muco e epitélio ciliado⁸.

Parte importante desse mecanismo de defesa pulmonar é o transporte mucociliar nasal, que é responsável por reter de 70 a 90% das partículas de 3 a 5 μm de diâmetro presentes no ar inalado. O epitélio das cavidades nasais é rico em células secretoras, também chamadas de caliciformes, e a lâmina própria contém numerosas glândulas seromucosas⁹.

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* afirmam que a exposição à fumaça de cigarro prejudica o transporte mucociliar em humanos, tanto em exposições agudas como em exposições crônicas^{10,11}. Zohou *et al*¹² em seu estudo mostraram que a frequência de batimento ciliar é maior em indivíduos expostos a fumaça do cigarro. Entretanto, Goodman *et al*¹³ mensuraram a velocidade do muco traqueal antes e após 10 minutos de exposição ao cigarro e não notou nenhuma mudança consistente nesse parâmetro. Na investigação do efeito do tabaco sobre o transporte mucociliar, Nakagawa *et al*¹⁴ compararam o transporte mucociliar de fumantes e não fumantes e encontraram que além de reduzido nos indivíduos fumantes, ocorre uma piora quando estes indivíduos são hospitalizados com quadro agudo.

No entanto, não há descrição do tempo em que o efeito agudo do tabaco persiste sobre o transporte mucociliar e o início dos benefícios decorrentes do abandono do hábito tabágico. Entre os benefícios da abstinência podemos citar que após 20 minutos do ato de fumar ocorre a normalização da frequência cardíaca e diminuição da pressão arterial¹⁵. A nicotina circulante em duas horas é metabolizada; e após doze horas o nível de monóxido de carbono se normaliza¹⁶. Em 48 horas de abstinência os níveis de carboxihemoglobina podem se aproximar dos níveis normais e de quatro a seis semanas há diminuição da morbidade respiratória¹⁵.

Pelo presente exposto, observa-se que o tabagismo causa muitas alterações em todo o organismo humano, principalmente no sistema respiratório e é considerado um problema de saúde pública de ordem mundial, que necessita de maiores e amplas avaliações sobre seus efeitos. E, apesar de serem conhecidos os prejuízos e os benefícios do abandono do hábito tabágico, o tempo no qual perduram os sintomas decorrentes da exposição aguda a fumaça do cigarro não é conhecido. Dessa forma, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar o transporte mucociliar de fumantes após 12 horas de abstinência e imediatamente, 20 minutos e 120 minutos após o ato de fumar, por meio da mensuração do tempo de trânsito de sacarina (TTS).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Amostra

Para a realização do estudo foram avaliados dois grupos de indivíduos: 20 tabagistas (10 homens; 46 ± 13 anos; 17 ± 8 cigarros/dia; 26 ± 22 anos/maço), e 20 indivíduos não-tabagistas (grupo controle) com dados antropométricos semelhantes aos tabagistas (Tabela 1). Indivíduos portadores de doença pulmonar, aqueles que relataram febre ou permaneceram internados na última semana, ou apresentaram processo inflamatório das vias aéreas superiores definidos durante a entrevista, foram excluídos deste estudo, assim como aqueles com doenças tabaco relacionadas atestados clinicamente e pela espirometria. Os participantes foram previamente comunicados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa e, após sua autorização, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido e então passaram a fazer parte

efetiva da pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da FCT/UNESP (parecer nº: 032/2009).

Protocolo experimental

No início do estudo, todos os indivíduos foram entrevistados para obtenção de dados pessoais, antropométricos e histórico tabágico (tempo de tabagismo, número de cigarros/dia, índice anos/maço e grau de dependência de nicotina - Teste de Fagerström¹⁷). Em seguida, foram avaliados quanto à função pulmonar (espirometria), quantificação do monóxido de carbono no ar exalado (COex) e mensuração do transporte mucociliar pelo tempo de trânsito da sacarina (TTS). Os testes foram realizados no Laboratório de Estudos do Aparelho Muco-secretor do Departamento de Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP de Presidente Prudente, em quatro momentos. No primeiro dia foram realizados a entrevista, espirometria, quantificação do COex, e mensuração do TTS em 12 horas de abstinência para quantificação do TTS basal dos indivíduos tabagistas. No segundo dia, assim como no terceiro e quarto dia, foram realizados quantificação do COex e a mensuração do TTS imediatamente, 20 minutos e 120 minutos após o ato de fumar. Cada teste foi realizado após 12 horas de abstinência tabágica e com intervalo mínimo de 24 horas entre eles, porque o sabor da sacarina permanece por algumas horas o que impossibilita a realização de mais de teste em um único dia. No grupo controle foi realizada a espirometria, mensuração do COex e do TTS.

Os testes foram realizados no período da manhã, entre 07h e 11h, em ambiente com temperatura controlada mantida entre 20 e 25°C e umidade

relativa do ar entre 40 a 60%, sempre pelo mesmo técnico a fim de minimizar possíveis alterações na execução do procedimento.

Avaliação da função pulmonar

Para a mensuração da função pulmonar foi realizada espirometria simples, por meio de um aparelho da marca MIR–Spirobank (MIR, Itália) versão 3.6 acoplado a um microcomputador, segundo critérios estabelecidos pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar¹⁸. Os valores de normalidade foram relativos à população brasileira¹⁹.

Mensuração do monóxido de carbono

Os indivíduos foram submetidos à mensuração de monóxido de carbono no ar exalado (COex) por técnica padronizada (aparelho *MicroCO Meter* da Micro Medical Ltd., Rochester, Kent, Reino Unido) para confirmação do período de abstinência solicitado. O aparelho *MicroCO Meter* mede a concentração de COex através de um sensor eletroquímico, expressando-a em partes por milhão (ppm). Para a mensuração foi solicitado ao indivíduo que fizesse uma pausa inspiratória de 15 segundos, a fim de que o CO no sangue entrasse em equilíbrio com o ar alveolar, permitindo ao aparelho estimar com melhor acurácia a concentração de CO no sangue a partir do COex. Após essa pausa, os voluntários foram orientados a exalar lenta e completamente no bocal do aparelho. Valores acima de 6 ppm de COex foram considerados como indicativos de tabagismo detectável e passível de quantificação²⁰.

Quantificação do tempo de trânsito de sacarina (TTS)

Para a mensuração da velocidade do transporte mucociliar nasal foi utilizado o tempo de trânsito de sacarina (TTS). Os indivíduos foram posicionados sentados e com a cabeça ligeiramente estendida e com os olhos fechados a fim de evitar interferências do ambiente. Foi introduzida por meio de uma cânula plástica, sob controle visual, 5 µg de sacarina sódica granulada a aproximadamente 2 cm dentro da narina direita²¹. A partir deste momento, foi registrado o tempo transcorrido em um cronômetro até que fosse relatado gosto adocicado na boca. Durante o registro do tempo os indivíduos foram instruídos a respirar normalmente, sem espirrar, andar, falar, tossir, coçar ou assoar o nariz.

O indivíduo foi orientado a não fazer uso de medicamentos tais como anestésicos, analgésicos barbitúricos, calmantes e antidepressivos; de bebidas alcoólicas e de substâncias a base de cafeína no mínimo 12 horas antes da mensuração do TTS.

Análise Estatística

Os dados foram analisados pelo programa SigmaStat 3.0 (Inc., San Diego CA, USA). A normalidade na distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. A descrição dos resultados foi realizada como média e desvio padrão. Para comparação entre os grupos foi utilizado teste t de Student ou teste Mann-Whitney dependendo da normalidade da distribuição dos dados. A significância estatística foi determinada como $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo 40 indivíduos divididos em dois grupos, tabagistas e não-tabagistas (grupo controle). As características antropométricas dos indivíduos foram semelhantes entre os dois grupos estudados (Tabela 1). Dentre os indivíduos tabagistas o consumo de cigarros/dia mostrou que a amostra estudada apresentou valores descritos para tabagistas moderados²². O teste de Fagerström realizado em indivíduos tabagistas mostrou que a dependência de nicotina neste grupo também é considerada moderada. A espirometria confirmou que todos os indivíduos incluídos neste estudo tinham função pulmonar normal, segundo os critérios estabelecidos pelas Diretrizes para Testes de Função Pulmonar¹⁸.

Tabela 1 - Características antropométricas dos indivíduos estudados e dados de histórico tabágico dos indivíduos tabagistas.

| | Tabagistas (n=20) | Não Tabagistas (n=20) |
|--|------------------------------|----------------------------------|
| Idade (anos) | 46 ± 13 | 46 ± 12 |
| IMC | 26 ± 4 | 26 ± 4 |
| Sexo | 10M/10F | 9M/11F |
| Consumo cigarros/dia | 17 ± 08 | - |
| Tempo de fumo (anos) | 24 ± 14 | - |
| Índice anos/maço | 26 ± 22 | - |
| Dependência de nicotina | 5 ± 8 | - |
| Capacidade Pulmonar VEF1 (% do previsto) | 93 ± 27 | 100 ± 11 |

A diminuição dos níveis de monóxido de carbono no ar expirado após período de abstinência pode ser observada, onde o menor nível encontrado foi

após abstinência de 12 horas e o maior nível encontrado foi após o fumo imediato, resultado esperado já que a meia vida do monóxido de carbono no ar exalado varia de 4 a 6 horas.

As medidas dos valores de monóxido de carbono no ar exalado estão apresentadas em partes por milhão (ppm) como média e desvio padrão. Houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de COex dos indivíduos tabagistas em relação ao grupo controle em todos os períodos analisados. Houve também diferença estatisticamente significativa entre os tempos imediato e 20 minutos quando comparados ao tempo de abstinência de 12 horas. A maior média de COex foi obtida imediatamente após fumar, 18 ± 9 ppm, e a menor após 12 horas de abstinência, 11 ± 7 ppm. (figura 1).

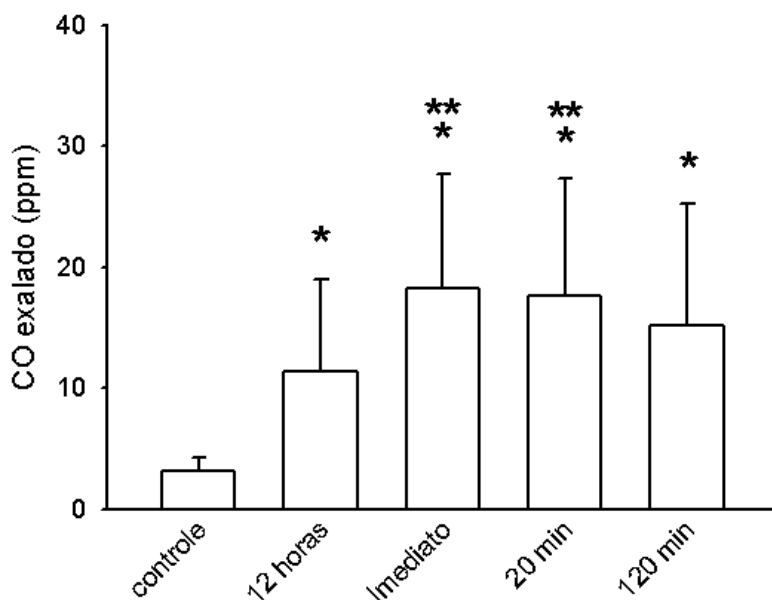


Figura 1: Média (MD±DP) de Monóxido de Carbono no ar exalado (COex) dos indivíduos tabagistas nos quatro períodos analisados e não tabagistas. *p < 0,001 em relação ao controle. **p < 0,01 em relação ao grupo 12 horas.

As medidas dos valores de tempo de trânsito de sacarina (TTS) estão apresentadas em minutos (min) como média e desvio padrão. Não encontramos diferenças estatisticamente significantes nas medidas de TTS entre os grupos controle e tabagista em 12 horas de abstinência. Também não houve diferença estatisticamente significativa em todos os períodos avaliados, imediato, 20 minutos e 120 minutos, quando comparados a 12 horas de abstinência. A maior média de TTS foi encontrada após 20 minutos do ato de fumar (9 ± 4 min), e menor valor imediatamente após o ato de fumar (7 ± 3 min). ($p=0,39$). (figura 2).

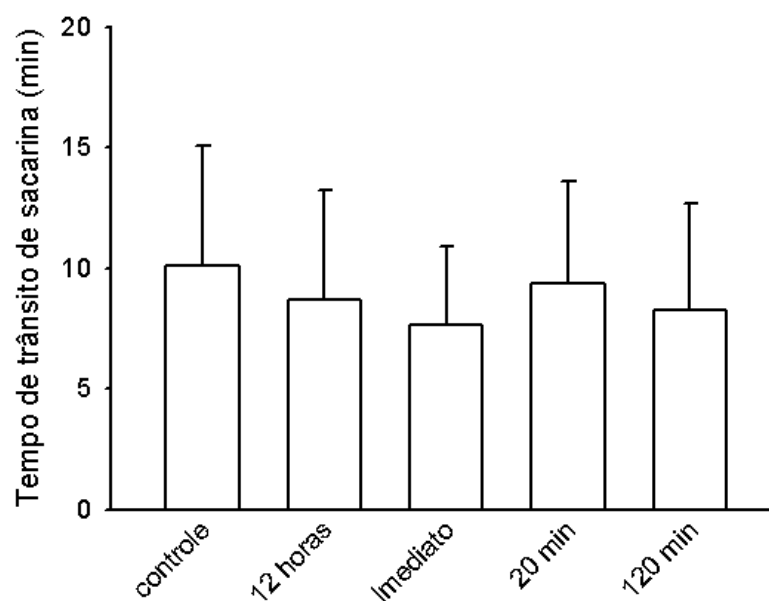


Figura 2: Média ($MD \pm DP$) do tempo de trânsito de sacarina nos quatro períodos analisados, 12 horas de abstinência, imediatamente, 20 minutos e 120 minutos após fumar, de indivíduos tabagistas e do grupo controle.

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que não houve alteração aguda no transporte mucociliar nasal de tabagistas imediatamente após a exposição à fumaça de

cigarros, e o mesmo ocorreu entre os tempos 20 e 120 minutos após a exposição. Além disso, o estudo mostrou que não houve diferenças no transporte mucociliar nasal entre indivíduos tabagistas e não tabagistas.

O tempo de trânsito de sacarina (TTS) é uma técnica amplamente utilizada em estudos científicos para análise do transporte mucociliar nasal, devido a sua simplicidade de execução, por não causar desconforto, e por seu baixo custo, além de evidências na literatura mostrarem uma boa correlação entre a depuração mucociliar traqueobrônquica e nasal^{23, 24}. Ferry *et al*²⁵ indicam 12,5 minutos como o valor médio de tempo de transito de sacarina encontrado em indivíduos normais. Entretanto, Valía *et al*²⁴ encontraram valor de 12,2 minutos como referência de normalidade em sua população estudada. Nesse estudo o TTS de indivíduos não fumantes (grupo controle) foi de $10,1 \pm 4,9$ minutos e dos indivíduos fumantes foi de $8,6 \pm 4,5$ minutos.

As diferenças entre os valores de TTS de indivíduos normais encontradas na literatura devem-se provavelmente aos diversos protocolos de avaliação dos estudos e diferenças entre as nacionalidades das populações estudadas. Stanley *et al*¹¹ compararam o tempo de transporte mucociliar em tabagistas e não tabagistas, e concluíram que o tempo de trânsito da sacarina de fumantes está aumentado em relação a indivíduos não fumantes. No entanto, Goodman *et al*¹³ corroboram com nossos achados, quando avaliou o tempo de trânsito da sacarina entre os tabagistas ativos e mostrou que 38% dos indivíduos apresentaram TTS correspondente a indivíduos não tabagistas dentro de sua faixa etária. Entretanto, os demais tabagistas apresentaram TTS prejudicado quando comparado aos não tabagistas, assim como aos ex-tabagistas.

A exposição ao tabaco provoca efeitos profundos sobre a função mucociliar e predispõe os indivíduos tabagistas a infecções de vias aéreas superiores e pulmonares⁴. Kreindle *et al*²⁶ relata que o principal efeito da exposição da mucosa nasal a fumaça do cigarro é a diminuição do número de cílios por célula e o remodelamento epitelial. Wanner²⁷ conclui em seu estudo que a disfunção mucociliar decorrente do tabagismo está particularmente relacionada com o aumento na produção e a dificuldade na eliminação do muco pelo aparelho mucociliar³. No entanto, muitas são as dificuldades em estudar o transporte mucociliar nasal em fumantes, pois o tempo de exposição, o tipo e a quantidade de cigarros pode interferir no dano causado à mucosa nasal¹¹.

Os resultados desse estudo mostram que não há alteração no TTS de tabagistas em 12 horas de abstinência e após exposição aguda a fumaça do cigarro, indicando que apesar do TTS basal não ser diferente do grupo controle esses indivíduos perderam a capacidade de responder a um estímulo agudo, o que é altamente prejudicial e deixa esses indivíduos mais susceptíveis a infecções respiratórias²⁸.

Estudos têm mostrado que frente à exposições agudas à poluição atmosférica ou substâncias tabaco relacionadas ocorre um padrão protetor do sistema de defesa inato que inclui um eficiente sistema de transporte mucociliar que rapidamente age depurando o material transportado na superfície epitelial em direção à orofaringe, além da atuação de macrófagos alveolares que protegem a superfície alveolar de agentes agressores e que auxiliam este mecanismo de defesa²⁹⁻³³. Drannik *et al*³³ mostraram que o tabagismo predispõe a colonização de *P. Aeruginosa* e outros estudos sugerem que essa

predisposição ocorre devido ao prejuízo aos mecanismos de defesa pulmonar do aparelho respiratório, além de reduzir a atividade antibacteriana dos macrófagos³⁴⁻³⁶ e o tempo de clearance de agentes microbianos da superfície alveolar³⁶⁻³⁸.

Assim, este trabalho mostrou que o transporte mucociliar nasal de indivíduos tabagistas após 12 horas de abstinência não foi diferente do grupo controle, e não houve alteração no transporte mucociliar nasal de indivíduos tabagistas após exposição aguda aos componentes do cigarro.

REFERÊNCIAS

1. Rosemberg J. Pandemia do tabagismo: enfoques históricos e atuais. São Paulo: Secretaria da Saúde, 2002. 184 p.
2. WHO - Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER package. Geneva: World Health Organization; 2008.
3. Nunes E. Consumo de tabaco. Efeitos na saúde. Revista Portuguesa de Clínica Geral 2006; 22 (44): 225-44.
4. Dye JA, Adler KB. Occasional review Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. Thorax 1994; 49: 825-34.
5. 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: 61–67.
6. Elliott MK, Sisson JH, Wyatt TA. Effects of Cigarette Smoke and Alcohol on Ciliated Tracheal Epithelium and Inflammatory Cell Recruitment. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 2007; 36: 452–459.
7. Stannard W, O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2006; 19(1): 110-15.
8. Passàli D, Ferri R, Becchine G, Passàli GC, Bellussi L. Alterations of nasal mucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. European Archives of Otorhinolaryngology 1999; 256(7): 335-37.

9. Balbani APS. Ação do estrogênio e progesterona na mucosa nasal humana: medida do transporte mucociliar da sacarina e pesquisa de receptores hormonais através de método imunohistoquímico. São Paulo, 2001. 71 p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
10. Tamashiro E, Cohen NA, Palmer JN, Lima WTA. Efeitos do cigarro sobre o epitélio respiratório e sua participação na rinosinusite crônica. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2009; 75(6): 903-907.
11. 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.
12. Zhou H, Wang X, Brighton L, Hazucha M, Jaspers I, Carson JL. Increased nasal epithelial ciliary beat frequency associated with lifestyle tobacco smoke exposure. *Inhalation Toxicology* 2009;21(10):875-81.
13. Goodman RM, Yergin BM, Landa JF, Golinvax MH, Sackner MA. Relationship of smoking history and pulmonary function tests to tracheal mucous velocity in nonsmokers, young smokers, ex-smokers, and patients with chronic bronchitis. *American Review of Respiratory Disease* 1978; 117: 205-14.
14. 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.
15. Brasil. Instituto Nacional de Câncer (BR). Abordagem e Tratamento do Fumante – Consenso 2001. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 38p.
16. American Cancer Society. Guide to quitting smoking [Site na Internet] disponível em:

<http://www.cancer.org/Healthy/StayAwayfromTobacco/GuidetoQuittingSmoking/inde>. Acessado em 03 de setembro 2010.

17. Do Carmo JT & Pueyo AA. A adaptação ao Português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e a tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. *Revista Brasileira de Medicina*. 2002; 59: 73-80.
18. Rubin AS, Cavalazzi AC, Viegas CAA, Pereira CAC, Nakaie CMA, Valle ELT. et al Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2002; 28(3): 1-82.
19. 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. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2007; 33(5): 527-35.
20. Santos UP, Gannam S, Abe JM, Esteves PB, Freitas FM, Wakassa TB, et al . Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2001; 27(5): 231-236.
21. Andersen JB, Camner P, Jensen PL, Philipson k, Proctor DF. A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Archives of Environmental Health* 1974; 29: 290-93.
22. Trosclair A, Dube SR. Smoking among adults reporting lifetime depression, anxiety, anxiety with depression, and major depressive episode, United States, 2005-2006. *Addictive Behaviors* 2010; 35: 438–443
23. Corbo GM. et al Measurement of nasal mucociliary clearance. *Archives of Disease in Childhood*. 1989; 64: 546-50.

24. Valía PP, Valero FC, Pardo JM, Rentero DB, Monte CG. Saccharin Test for the Study of Mucociliary Clearance: Reference Values for a Spanish Population. *Archives of Bronconeumology* 2008; 44(10): 540-5.
25. Ferri RG. Análise do clearancemucociliar nasal e dos efeitos adversos do uso de CPAP nasal em pacientes com SAHOS. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2004; 70(2): 150-155.
26. Kreindle JL, Jackson AD, Kemp PA, Bridges RJ, Danahay H. Inhibition of chloride secretion in human bronchial epithelial cells by cigarette smoke extract. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology* 2005; 288:894-902.
27. Wanner A. The Role of Mucus in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest* 1990; 97(2): 11-15.
28. Arancibia F, Bauer TT, Ewing TT, Mensa J, Gonzalez J, Niederman MS, Torres A. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*; incidence, risk, and prognosis. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162: 1849-1858.
29. Hulbert WC, Walker DC, Jackson A, Hogg JC. Airway permeability to horseradish peroxidase in guinea pigs: the repair phase after injury by cigarette smoke. *American Review of Respiratory Disease* 1981; 123: 320–6.
30. Simani AS, Inoue S, Hogg JC. Penetration of the respiratory epithelium of guinea pigs following exposure to cigarette smoke. *Laboratory Investigation* 1974; 31: 75–81.
31. Jones JG, Minty BD, Lawler P, Hulands G, Crawley JC *et al* Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *The Lancet* 1980; 1: 66–8.

32. Knowles MR, Boucher RC. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *The Journal of Clinical Investigation* 2002; 109: 571–7.
33. Drannik AG, Pouladi MA, Robbins CS, Goncharova SI, Kianpour S *et al* Impact of cigarette smoke on clearance and inflammation after *Pseudomonas aeruginosa* infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 170: 1164–71.
34. Green GM, Carolin D. The depressant effect of cigarette smoke on the in vitro antibacterial activity of alveolar macrophages. *New England Journal of Medicine* 1967; 276:421–427.
35. Jakab GJ. Adverse effect of a cigarette smoke component, acrolein, on pulmonary antibacterial defenses and on viral–bacterial interactions in the lung. *American Review of Respiratory Disease* 1977; 115:33–38.
36. Thomas WR, Holt PG, Keast D. Cigarette smoke and phagocyte function: effect of chronic exposure in vivo and acute exposure in vitro. *Infection and Immunity* 1978; 20:468–475.
37. Laurenzi GA, Guarneri JJ, Endriga RB, Carey JP. Clearance of bacteria by the lower respiratory tract. *Science* 1963;142:1572–1573.
38. Ozlu 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;4:245–248