



PNEUMOLOGIA

portuguese journal of pulmonology

www.revportpneumol.org



ARTIGO ORIGINAL

Transporte mucociliar e sua relação com o nível de atividade física na vida diária em fumadores saudáveis e não fumadores

M. Proença^{a,b}, F. Pitta^{a,b}, D. Kovelis^b, L.C. Mantoani^b, K.C. Furlanetto^b, J. Zabatiero^b, D. Ramos^a e E.M.C. Ramos^{a,*}

^a Laboratório de Estudos do Aparelho Muco-Secretor (LEAMS), Programa de Mestrado em Fisioterapia, Departamento de Fisioterapia, UNESP - Univ Estadual Paulista, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil

^b Laboratório de Pesquisa em Fisioterapia Pulmonar (LPIP), Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brazil

Recebido a 1 de dezembro de 2011; aceite a 4 de março de 2012

Disponível na Internet a 17 de maio de 2012

PALAVRAS-CHAVE

Transporte mucociliar;
Atividade física;
Tabagismo

Resumo

Objetivos: Investigar a relação entre o transporte mucociliar e a atividade física na vida diária (AFVD) em fumadores e não fumadores.

Métodos: Cinquenta e dois fumadores foram submetidos à avaliação do transporte mucociliar (Tempo de Trânsito de Sacarina, TTS), dos níveis de monóxido de carbono no ar expirado, da função pulmonar e do histórico tabagístico. Além disso, os sujeitos permaneceram por 6 dias com um pedômetro para determinar o seu nível de AFVD (passos/dia). Os testes também foram realizados em 30 indivíduos não fumadores saudáveis, pareados, que serviram como grupo controle.

Resultados: Os fumadores leves (≤ 15 cigarros/dia) apresentaram um TTS de 9 (7-11) minutos (mediana [intervalo de confiança]), que foi similar aos não-fumadores (8 [8-11] min; $p = 0,8$). Ambos os fumadores moderados (16-25 cigarros/dia) e severos (> 25 cigarros/dia) apresentaram TTS significativamente maior (13 [11-17] min e 13 [10-21] min, respectivamente) do que os não fumadores e fumadores leves ($p < 0,05$ para todos). No grupo de fumadores em geral, não houve correlação estatisticamente significativa entre o TTS e AFVD, índice anos/maço, anos de tabagismo e idade ($r < -0,23$; $p > 0,09$ para todos). Houve correlação negativa significativa entre o TTS e a AFVD apenas em fumadores leves ($r = -0,55$; $p = 0,02$) e não fumadores ($r = -0,42$; $p = 0,02$), mas não em fumadores moderados e pesados.

Conclusão: Em fumadores leves e não fumadores, uma melhor função mucociliar está associada a maiores níveis de atividade física diária, ao contrário dos fumadores com função mucociliar diminuída, ou seja, aqueles com consumo moderado e severo de cigarros.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

Correio eletrônico: ercy@fct.unesp.br (E.M.C. Ramos).

KEYWORDS

Mucociliary clearance;
Physical activity;
Smoking

Mucociliary clearance and its relation with the level of physical activity in daily life in healthy smokers and nonsmokers

Abstract

Objectives: To investigate the relationship between mucociliary transport and physical activity in daily life (PADL) in smokers and nonsmokers.

Methods: Fifty-two current smokers were submitted to assessment of mucociliary transport (Sacharin Transit Time, STT), carbon monoxide levels in the exhaled air, lung function and smoking history. In addition, subjects kept a pedometer worn at the waist for six days in order to determine their level of PADL (steps/day). The tests were also performed on 30 matched healthy nonsmokers who served as control group.

Results: Light smokers (≤ 15 cigarettes/day) had a STT of 9 (7-11) min (median [confidence interval]), which was similar to nonsmokers (8 [8-11]min; $p=0.8$). Both moderate (16-25 cigarettes/day) and heavy (>25 cigarettes/day) smokers had significantly higher STT (13 [11-17] min and 13 [10-21] min, respectively) than nonsmokers and light smokers ($p < 0.05$ for all). There was no difference in the number of steps/day between any of the groups ($p > 0.05$ for all). In the general group of smokers, STT was not significantly correlated with PADL, pack/years index, years of smoking or age ($r < -0.23$; $p > 0.09$ for all). There was significant negative correlation between STT and PADL only in light smokers ($r = -0.55$; $p = 0.02$) and nonsmokers ($r = -0.42$; $p = 0.02$), but not in moderate and heavy smokers.

Conclusion: In light smokers and non-smokers, better mucociliary function is associated to higher daily physical activity level, as opposed to the decreased mucociliary function observed in smokers, *i.e.*, those with moderate and heavy cigarette consumption.

© 2011 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

Estudos têm demonstrado que a eficiência do transporte mucociliar (TMC) está prejudicada em fumadores em comparação com não fumadores^{1,2}. Sabe-se, também, que a atividade física regular quando realizada em intensidade moderada melhora a capacidade de resposta do sistema imune³. Entretanto, a relação entre a atividade física e o transporte mucociliar não está devidamente elucidada e apresenta resultados divergentes. Wolff et al.⁴ observaram um leve aumento do clearance após o exercício, diferentemente de Olséni e Wollmer⁵ que não observaram alterações substanciais. Além disso, estes estudos apenas descreveram a resposta aguda (ou seja, transitória) do sistema mucociliar ao exercício, mas a adaptação crónica em resposta à atividade física diária regular permanece desconhecida. Adicionalmente, estes estudos observaram apenas não fumadores, porém ainda não foram realizados estudos que envolvam esta questão em fumantes.

Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre o transporte mucociliar e o nível de atividade física na vida diária em fumadores saudáveis (ou seja, sem comprometimento da função pulmonar) e não fumadores saudáveis.

Métodos**Desenho e amostra do estudo**

Estudo transversal realizado com uma amostra de conveniência de 52 fumadores (tabela 1) avaliados no processo de admissão de um programa que visa aumentar a

atividade física na vida diária desses indivíduos. Estes eram voluntários e foram informados sobre o projeto por meio de anúncios nos média e locais públicos como autocarros e unidades básicas de saúde. Os critérios de inclusão foram: ser fumador; função pulmonar normal (de acordo com critérios internacionalmente aceites)⁶ e ausência de fibrose cística; bronquiectasias; síndrome dos cílios imóveis; cirurgia ou trauma nasal; processo inflamatório recente e/ou crónico nas vias aéreas superiores conforme estabelecido durante uma entrevista inicial. O critério de exclusão foi a presença de qualquer disfunção muscular, óssea e/ou neurológica que pudesse interferir na avaliação da atividade física na vida diária (AFVD). Os indivíduos foram incluídos independentemente de pretenderem ou não deixar de fumar no futuro, e nenhum sujeito reduziu ou parou de fumar durante o período de avaliação. Nenhum tratamento farmacológico para o tabagismo ou de qualquer outro tipo foi fornecido durante o período de avaliação. Para comparação, um grupo composto por 30 indivíduos não fumadores (tabela 1) também foi avaliado. Este grupo foi pareado aos grupos dos fumadores por idade, género e índice de massa corporal semelhante.

Para fins de análise, os fumadores foram divididos em 3 grupos de acordo com a intensidade do consumo de cigarros: fumadores leves ($n=17$), que consumiam até 15 cigarros por dia, fumadores moderados ($n=22$), que consumiam entre 16-25 cigarros por dia, e fumadores severos ($n=13$), aqueles que consumiam mais de 25 cigarros por dia (tabela 1)⁷. Os participantes foram previamente informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e, após assinarem um termo de consentimento, passaram efetivamente a fazer parte da pesquisa. O estudo contou com a

Tabela 1 Características dos grupos de fumadores e não fumadores

	Grupo geral de fumadores (n = 52)	Fumadores Leves (n = 17)	Fumadores Moderados (n = 22)	Fumadores Severos (n = 13)	Não fumadores (n = 30)
Idade (anos)	50 (43-50)	51 (41-54)	47 (38-49)	50 (41-57)	49 (44-5)
Gênero (H/M)	25/27	7/10	10/12	8/5	12/18
IMC (kg/m ²)	25 (22-27)	25 (23-27)	27 (24-29)	24 (23-29)	24 (24-28)
TTS (min)	10 (10-13)	9 (7-11)	13 (11-17) ^{a,b}	13 (10-21) ^{a,c}	8 (8-11)
VEMS (%pred)	93 (89-98)	97 (90-105)	93 (90-102)	88 (81-97)	102 (97-106)
VEF1/CVF	80 (79-83)	79 (77-84)	82 (78-85)	79 (76-87)	84 (84-94)
Cigarros/dia	20 (18-24)	12 (10-13)	20 (19-20) ^a	40 (34-45) ^{a,c}	-
Índice anosXmaço	23 (23-36)	15 (13-23)	25 (19-30)	62 (36-78) ^a	-
COex (ppm)	9 (10-12)	5 (6-10) ^b	10 (9-15) ^b	12 (10-17) ^b	2 (2-3)
Número de passos/dia	9700 (8539-10579)	8783 (7037-11214)	10297 (9063-11957)	8215 (6568-12440)	9573 (8304-10859)

Dados apresentados em mediana (intervalo de confiança 95%).

COex: monóxido de carbono no ar expirado; IMC: índice de massa corpórea; TTS: tempo de trânsito de sacarina; VEMS: Volume Expiratório Máximo por Segundo.

^a p < 0,05 versus fumadores leves.

^b p < 0,05 versus não-fumadores.

^c p < 0,05 versus fumadores moderados.

aprovação do Comitê de ética em Pesquisa da instituição (parecer n.º: 007/07).

Protocolo

Todos os indivíduos incluídos no estudo realizaram uma entrevista para obtenção dos dados pessoais e histórico tabagístico (tempo de tabagismo, número de cigarros/dia, índice anosXmaço), e em seguida foram avaliados quanto à função pulmonar (pela espirometria), ao transporte mucociliar (Tempo de Trânsito de Sacarina - TTS), e à mensuração de monóxido de carbono (COex) no ar expirado (MicroCO Meter). Os testes foram realizados em ambiente com temperatura e humidade relativa do ar controlada. Todas as avaliações foram realizadas no período da manhã, sempre entre as 8:00 e as 10:00 h, após um período de 12 horas de abstinência do cigarro que começou após o último cigarro fumado na noite anterior (entre as 20:00 e as 22:00 h, de acordo com as instruções dadas aos pacientes e confirmado por eles). Além disso, os sujeitos permaneceram por 6 dias com um pedômetro (DigiWalker SW-200 Yamax, Japão), a fim de determinar o nível de atividade física na vida diária (número de passos/dia).

Avaliação da função pulmonar

A espirometria foi realizada por Spirobank-MIR (MIR, Itália) versão 3.6 acoplada a um microcomputador. A técnica foi realizada de acordo com as recomendações da American Thoracic Society e European Respiratory Society.⁸ Os valores de normalidade foram relativos à população brasileira.⁹

Quantificação do transporte mucociliar: (tempo de trânsito de sacarina)

Para a mensuração da velocidade do transporte mucociliar foi utilizado o teste do tempo de trânsito da sacarina (TTS), como descrito por Rutland and Cole¹⁰. O teste mostrou-se válido e reprodutível^{11,12}. Para a realização do teste, os indivíduos foram posicionados sentados e com a cabeça levemente estendida. Sacarina sódica granulada (5 µg) foi introduzida por meio de um canudo plástico, sob controlo visual, a 2 cm para dentro da narina direita. A partir deste momento, o cronómetro foi acionado e registou o tempo despendido, em minutos, para o relato da sensação adocicada na boca. Os indivíduos foram orientados a manter a posição original e a não realizar uma respiração profunda, falar, tossir, espirrar, coçar ou assoar o nariz, além de terem sido instruídos a engolir poucas vezes por minuto até que sentissem um gosto doce na sua boca. Se não ocorresse a percepção do sabor dentro de 60 minutos, o teste seria interrompido e seria avaliada a capacidade do indivíduo em perceber o gosto da sacarina, colocando-a na sua língua, e então o teste seria repetido noutro dia^{10,12}. Os indivíduos foram orientados a não ter feito uso de medicamentos tais como anestésicos, analgésicos barbitúricos, calmantes e antidepressivos, de bebidas alcoólicas e de substâncias à base de cafeína no mínimo 12 horas antes da mensuração do TTS.

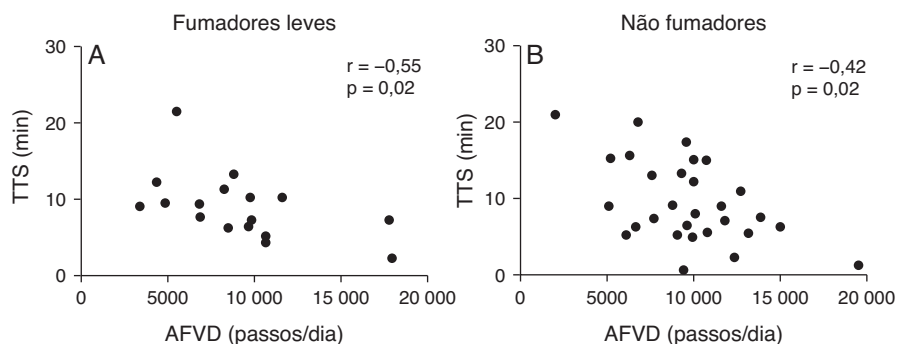


Figura 1 Correlação entre o Tempo de Trânsito de Sacarina (TTS) e atividade física na vida diária (AFVD, em passos/dia) em A) fumadores leves e B) Não fumadores.

Mensuração de monóxido de carbono no ar expirado

O monóxido de carbono no ar expirado (CO_{ex}) foi mensurado pelo analisador de CO (aparelho *MicroCO Meter* da Micro Medical Ltd., Rochester, Kent, Reino Unido), por meio de um sensor eletroquímico, para confirmação do hábito tabagístico. Para a medição foi solicitado ao indivíduo que fizesse uma inspiração profunda, seguida de uma pausa inspiratória de 20 segundos, e que exalasse lenta e completamente no bocal do aparelho. Valores acima de 6 ppm de CO_{ex} foram considerados como indicativos de tabagismo detetável e passível de quantificação¹³.

Avaliação do nível de atividade física na vida diária

A determinação do nível individual da atividade física na vida diária (AFVD) foi realizada por meio de monitoração do número de passos por dia, com um pedómetro Digiwalker SW200 (Yamax, Japão). O equipamento é simples, pequeno e de relativamente baixo custo, utilizado ao lado direito da cintura (alinhado com o joelho). Estudos prévios¹⁴ reportam claramente que o uso do pedómetro, especialmente o modelo usado nesse estudo, fornece uma estimativa confiável do número de passos realizados por um indivíduo em determinado período de tempo. A classificação do nível de AFVD de acordo com os passos/dia foi: < 5000 passos por/dia, «sedentários»; 5000-7499, «pouco ativo»; 7500-9999, «moderadamente ativo»; ≥ 10 000 «ativo»; e > 12 500, «muito ativo».

O aparelho foi utilizado por 6 dias consecutivos (de domingo a sexta-feira), durante pelo menos 12 horas por dia, e o número de passos por dia foi registrado por cada indivíduo num diário. Para fins de análise, foi calculada a média de passos realizada durante os 6 dias.

Análise estatística

Os dados foram analisados pelo programa GraphPad Prism 3.0 (Inc., SMn Diego CA, USA). Dado o reduzido número de indivíduos em cada um dos 3 grupos de fumadores, estatísticas não-paramétricas foram utilizadas e os resultados foram expressos como mediana (intervalo de confiança de 95%). Para comparação entre os 3 grupos de fumadores foi

realizado o teste de Kruskal-Wallis (seguido de pós-teste de Dunns). Para a comparação entre os grupos não fumadores e fumadores (grupo geral), o teste de Mann-Whitney foi utilizado. As correlações foram avaliadas utilizando o coeficiente de Spearman. Significância estatística foi determinada como $p < 0,05$.

Resultados

Oitenta e dois indivíduos entraram no estudo (52 fumadores e trinta não fumadores), e nenhum deles foi excluído durante as avaliações. Os resultados são apresentados na [tabela 1](#). Todos os 3 grupos de fumadores tiveram maior nível de CO_{ex} que o grupo de não fumadores ($p < 0,05$ para todos). Não houve diferença no número de passos/dia entre os grupos ($p < 0,05$ para todos). De acordo com o número de passos/dia, houve uma grande variedade de indivíduos com níveis diferentes de atividades, embora em geral, todos os grupos possam ser classificados como moderadamente ativos a realmente ativos ([tabela 1](#)).

A mediana (intervalo de confiança) do TTS dos fumadores leves não mostrou redução significativa no transporte mucociliar quando comparada a indivíduos não fumadores (9 [7-11]min e 8 [8-14]min, respetivamente; $p = 0,08$). Tanto os fumadores moderados quanto os severos apresentaram valores de TTS significativamente maiores do que não fumadores (13 [11-17]min; $p = 0,04$ e 13 [10-21]min; $p = 0,04$, respetivamente) e fumadores leves ($p = 0,02$ para ambos).

No grupo geral de fumadores, não houve correlação significativa entre TTS e passos/dia ($r = -0,04$, $p = 0,78$). Houve correlação negativa significativa entre o TTS e passos/dia apenas em fumadores leves ($r = -0,55$; $p = 0,02$) e não fumadores ($r = -0,42$; $p = 0,02$) ([fig. 1](#)), mas não nos grupos de fumadores moderados ($r = 0,31$; $p = 0,15$) e severos ($r = -0,36$; $p = 0,23$).

Além disso, no grupo geral de fumadores não houve correlação significativa entre a TTS e índice anosXmaço ($r = -0,14$; $p = 0,30$), anos de tabagismo ($r = -0,13$; $p = 0,37$) e idade ($r = -0,23$; $p = 0,09$). Da mesma forma, o número de passos/dia não se correlacionou com índice anosXmaço ($r = 0,01$; $p = 0,92$), anos de tabagismo ($r = -0,18$; $p = 0,22$) e idade ($r = -0,03$; $p = 0,81$).

O poder do estudo foi calculado por meio da comparação da diferença entre duas correlações, ou seja, STT *versus* passos/dia no grupo de controlo (0,42) e

no grupo geral de fumadores (0,04). Ao utilizar um $\alpha = 0,05$ (bicaudal) e um poder de 80%, um total de 52 indivíduos forneceu um poder de 0,82 a fim de detectar esta diferença.

Discussão

O presente estudo mostrou que, em fumadores com consumo tabagístico leve e em não fumadores, a AFVD apresenta associação significativa, mesmo que modesta, com a função mucociliar, ao contrário de fumadores com consumo moderado a severo. Tais resultados podem ser atribuídos ao facto de não ter havido alteração no transporte mucociliar de fumadores de consumo leve, enquanto os de consumo moderado a severo apresentaram clearance prejudicado. No entanto, é necessária cautela para evitar a interpretação desses resultados como a descrição de uma relação de causa-efeito entre a atividade física e a função mucociliar, pois os resultados são baseados somente em correlações simples.

O transporte mucociliar (TMC) é um dos principais mecanismos de defesa das vias aéreas^{15,16} e pode ser afetado em diferentes condições, como na resposta ao stress, ao exercício físico e à exposição a partículas nocivas (por exemplo, a fumo do cigarro)¹⁷. O exercício físico é, de maneira geral, classificado como estímulo stressante,¹⁸ mas a resposta a este pode ser dividida em aguda (transitória) e adaptação crónica¹⁹. A resposta aguda ao exercício está associada ao aumento dos níveis de mediadores adrenérgicos,²⁰ e estes estimulam a frequência de batimento ciliar^{21,22} e assim o clearance. Alguns estudos²³⁻²⁵ comprovaram essa ideia e verificaram que a função da mucosa respiratória é significativamente alterada pelo exercício, com melhor ação durante a atividade de leve a moderada intensidade, e prejudicada após um exercício extenuante. A novidade do presente estudo, contudo, foi investigar como o TMC se comporta em relação à atividade física regular (ou seja, a sua adaptação crónica). Na nossa opinião, o facto de o transporte mucociliar de fumadores leves ser similar ao dos não fumadores pode demonstrar os benefícios da atividade física regular para o sistema respiratório desses indivíduos. Entretanto, naqueles que já apresentam comprometimento do TTS (ou seja, fumadores moderados e severos), o sistema mucociliar é desacelerado pela intensidade de consumo tabagístico independentemente do nível de atividade física. Portanto, nesses indivíduos a atividade física regular não é suficiente para neutralizar o prejuízo no TMC, mas uma redução substancial na intensidade do tabagismo é necessária. Por outro lado, como mencionado anteriormente, o desenho do presente estudo não permite ainda provar uma relação causa-efeito entre uma melhor AFVD e melhor TMC.

As semelhanças entre os resultados de fumadores leves e não-fumadores podem ter acontecido devido ao grau de exposição diária ao fumo do cigarro, que possivelmente não foi suficientemente intenso para gerar danos estruturais importantes e reduzir o transporte mucociliar, como foi o caso dos fumadores moderados e severos. Uma vez que no grupo geral de fumadores o TTS não se correlacionou com o nível de AFVD, idade, índice anos/maço e anos de tabagismo, sugere-se que o TMC em fumadores depende mais do consumo de cigarro diário do que da história tabagística e nível de atividade física. Esta hipótese concorda com o que

foi previamente sugerido por Stanley et al.², embora aquele estudo não tenha incluído um perfil detalhado dos hábitos tabagísticos (como encontrado no presente estudo) e não tenha incluído a atividade física regular como um dos seus resultados.

No presente estudo o tamanho da amostra pode ter sido pequeno, particularmente após a estratificação de acordo com o consumo diário de cigarro. Isso dificulta outras subanálises e pode ser considerado uma limitação do estudo. No entanto, apesar da amostra relativamente pequena em cada grupo, essa estratificação foi importante, pois permitiu encontrar resultados relevantes, tais como as diferenças entre fumadores leves *versus* fumadores moderados e severos. Novos estudos com maior número de fumadores e com diferentes intensidades de consumo de cigarros são necessários. Além disso, para fins de clareza, os autores utilizaram minutos para expressar o Tempo de Trânsito de Sacarina, embora a literatura especializada ocasionalmente o apresente em segundos.

Conclui-se que, em fumadores leves e não fumadores, uma melhor função mucociliar está associada (mesmo que modestamente) a maiores níveis de atividade física diária, o que não é observado em fumadores com função mucociliar prejudicada, ou seja, aqueles com consumo moderado e severo de cigarros.

Financiamento

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. 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;119:2269-74.
2. 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.
3. Gleeson M, Pyne DB. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on mucosal immunity. *Immunol Cell Biol*. 2000;78:536-44.
4. Wolff RK, Dolovich MB, Obminski G, Newhouse MT. Effects of exercise and eucapnic hyperventilation on bronchial clearance in man. *J Appl Physiol*. 1977;43:46-50.
5. Olseni L, Wollmer P. Mucociliary clearance in healthy men at rest and during exercise. *Clin Physiol*. 1990;10:381-7.
6. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55.
7. Troscclair A, Dube SR. Smoking among adults reporting lifetime depression, anxiety, anxiety with depression, and major depressive episode, United States, 2005-2006. *Addict Behav*. 2010;35:438-43.
8. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38.

9. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33:397–406.
10. Rutland J, Cole PJ. Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis. *Thorax*. 1981;36:654–8.
11. Stanley P, MacWilliam L, Greenstone M, Mackay I, Cole P. Efficacy of a saccharin test for screening to detect abnormal mucociliary clearance. *Br J Dis Chest*. 1984;78:62–5.
12. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Arch Environ Health*. 1974;29:290–3.
13. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000;117:758–63.
14. Schneider PL, Crouter SE, Bassett DR. Pedometer measures of free-living physical activity: comparison of 13 models. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:331–5.
15. Nakagawa NK, Franchini ML, Driusso P, De Oliveira LR, Saldiva PH, Lorenzi-Filho G. Mucociliary clearance is impaired in acutely ill patients. *Chest*. 2005;128:2772–7.
16. Stannard W, O'Callaghan C. Ciliary function and the role of cilia in clearance. *J Aerosol Med*. 2006;19:110–5.
17. 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;36:452–9.
18. Cannon JG, Meydani SN, Fielding RA, Fiatarone MA, Meydani M, Farhangmehr M, et al. Acute phase response in exercise. II. Associations between vitamin E, cytokines, and muscle proteolysis. *Am J Physiol*. 1991;260 6 Pt 2:R1235–40.
19. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL. The immune response to exercise. *Semin Hematol*. 1994;31:166–79.
20. Holmqvist N, Secher NH, Sander-Jensen K, Knigge U, Warberg J, Schwartz TW. Sympathoadrenal and parasympathetic responses to exercise. *J Sports Sci*. 1986;4:123–8.
21. Devalia JL, Sapsford RJ, Rusznak C, Toumbis MJ, Davies RJ. The effects of salmeterol and salbutamol on ciliary beat frequency of cultured human bronchial epithelial cells, in vitro. *Pulm Pharmacol*. 1992;5:257–63.
22. Olseni L, Midgren B, Wollmer P. Mucus clearance at rest and during exercise in patients with bronchial hypersecretion. *Scand J Rehabil Med*. 1992;24:61–4.
23. Nieman DC. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on systemic immunity. *Immunol Cell Biol*. 2000;78:496–501.
24. Foster C. Monitoring training in athletes with reference to overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30:1164–8.
25. Mackinnon LT, Chick TW, van As A, Tomasi TB. The effect of exercise on secretory and natural immunity. *Adv Exp Med Biol*. 1987;216A:869–76.