



### **A Intrínseca Relação provocada no Sistema Imunológico pelo Tabagismo no processo de desenvolvimento da Tuberculose**

Ana Carla da Silva Mendes<sup>1</sup>, Laryza Souza Soares<sup>2</sup>, Pedro de Sousa Leite<sup>3</sup>, Natália Moreira Garcia Feitosa<sup>4</sup>, Amanda Parente de Alencar Novais<sup>5</sup>, Thiago Moreira de Alencar<sup>6</sup>, Marcus Vinicius de Macedo Fernandes<sup>7</sup>, Italo Wanderson de Moura Gabriel<sup>8</sup>, Jandir Alves Furtado<sup>9</sup>, Djailson Ricardo Malheiro<sup>10</sup>

**Resumo:** A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada principalmente pelo agente *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb), que possui uma interação única com o sistema imunológico, passando para a fase ativa apenas em consideráveis deficiências imunológicas. O tabagismo é um dos principais fatores que predis põem ao desenvolvimento da doença, pois o tabagismo prejudica a defesa imunológica e facilita a manifestação da fase ativa da TB. Às vezes, o hábito de fumar leva os indivíduos a abandonar o tratamento da tuberculose, que é quase sempre curável. **Objetivo:** Avaliar a relação intrínseca causada pelo sistema de fumar no processo de desenvolvimento da tuberculose. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática, utilizando três bancos de dados, Scielo, Pubmed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), que utilizaram o filtro para selecionar os artigos da LILACS e Medline. Uma pergunta central foi feita: como as interações do tabagismo com o sistema imunológico contribuem para o desenvolvimento da forma ativa da infecção por *Mycobacterium Tuberculosis*? Além de quatro questões secundárias: como o fumo interfere no sistema imunológico? Quais são os mecanismos de interação do sistema imunológico e o desenvolvimento da TB? Como o tabagismo contribui para o aparecimento da tuberculose? Como o uso passado de tabaco contribui para um prognóstico “ruim” para o paciente com TB? Posteriormente, foram reunidos os critérios de inclusão e exclusão e, ao final, foram analisados 17 artigos, de 2002 a 2018, abrangendo inglês, português e espanhol. **Resultados e discussão:** O tabaco duplica a chance de contrair tuberculose. Com o sistema imunológico competente, o Mtb é restrito a um granuloma, o complexo Ghon, que é um acúmulo de leucócitos. LTCD4 e IFN-gama, combinadas com TNF-alfa, essas células e citocinas são as principais responsáveis pelo controle do Mtb. Além disso, os cigarros afetam negativamente a produção de citocinas e a expansão clonal do LTH1, prejudicando a entrega de uma resposta imune competente ao Mtb. **Conclusão:** Portanto, percebeu-se que as substâncias do cigarro exercem influência prejudicial no sistema imunológico, prejudicando o controle da Mtb no granuloma e favorecendo a disseminação da infecção.

**Palavras-chave:** Tuberculose; Tabaco; Sistema imunológico.

<sup>1</sup> Graduanda em Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. anademariaedejesus@gmail.com. Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil;

<sup>2</sup> Graduanda em Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. laryzasouza@gmail.com, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil;

<sup>3</sup> Graduando em Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. Pedroed1913@hotmail.com, Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil;

<sup>4</sup> Graduanda em Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. nataliafeitosa\_garcia@hotmail.com. Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil;

<sup>5</sup> Graduanda em Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. amandanovaisx@gmail.com. Crato, Ceará, Brasil;

<sup>6</sup> Médico Formação UCEBOL Bolívia - revalidado pela UFMT. Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil;

<sup>7</sup> Graduando em Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. marcusfer2012@hotmail.com. Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil;

<sup>8</sup> Graduando de medicina da Faculdade de Medicina Estácio – Juazeiro do Norte;

<sup>9</sup> Médico pela Universidade Federal do Para. jandirjrfurtado@yahoo.com.br Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil;

<sup>10</sup> Professor da Medicina da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte. djailsonricardo@gmail.com Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil.

## The Intrinsic Relationship caused in the Immune System by Smoking in the Tuberculosis development process

**Abstract:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused mainly by the agent *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb), which has a unique interaction with the immune system, moving to the active phase only in considerable immunological deficiencies. Smoking is one of the main factors that predispose to the development of the disease, since smoking impairs the immune defense and facilitates the manifestation of the active phase of TB. The smoking habit sometimes leads individuals to abandon the treatment of TB, which is mostly curable. Objective: To evaluate the intrinsic relationship caused by the smoking system in the process of developing tuberculosis. Methodology: A systematic review was performed, using 3 databases, Scielo, Pubmed and VHL (Virtual Health Library), which used the filter to select the articles from LILACS and Medline. A central question was asked: How do interactions of smoking with the immune system contribute to the development of the active form of *Mycobacterium Tuberculosis* infection? Beyond four secondary questions: How does smoking interfere with the immune system? What are the mechanisms of interaction of the immune system and the development of TB? How does smoking contribute to the onset of TB? How does past tobacco use contribute to a “poor” prognosis for the TB patient? Subsequently, the inclusion and exclusion criteria were assembled, and at the end, an analysis was made of 17 articles, dating from 2002 to 2018 and covering English, Portuguese and Spanish. Results and discussion: Tobacco doubles the chance of acquiring tuberculosis. With the competent immune system, Mtb is restricted to a granuloma, the Ghon complex, which is an accumulation of leukocytes. LTCD4 and IFN-gamma, combined with TNF-alpha, these cells and cytokines are primarily responsible for Mtb control. Furthermore, cigarettes negatively affect cytokine production and clonal expansion of LTH1, impairing the delivery of a competent immune response to Mtb. Conclusion: Therefore, it was noticed that cigarette substances have a harmful influence on the immune system, impairing the control of Mtb in the granuloma and favoring the spread of infection.

**Keywords:** Tuberculosis; Tobacco; Immune System.

### Introdução

A tuberculose (TB) é considerada uma doença infecciosa causada principalmente pelo agente *Mycobacterium Tuberculosis* (FLYNN, 2002). Ela se manifesta, principalmente, através da forma pulmonar e possui uma interação singular com o sistema imune, mudando para a forma ativa apenas em deficiências imunológicas consideráveis (SILVA *et al.*, 2012).

O diagnóstico da tuberculose pode ser radiológico, histopatológico, gênico (GeneXpert MTB/RIF), imunológico (prova tuberculínica) sorológico, microbiológico (Baciloscopia do escarro) e clínico, sendo esse último variável de acordo com a região que infectou. Na forma pulmonar, mais prevalente, pode ocorrer tosse por mais de três semanas (produtiva ou não), emagrecimento, sudorese noturna e febre vespertina (ROBERTO, 2017).

O tabagismo é um dos principais fatores que predispõe ao desenvolvimento da doença, pois o cigarro danifica a defesa imunológica e facilita a manifestação da fase ativa da TB, por isso, essa é uma enfermidade cujo controle depende de intervenções ambientais, as quais visem, principalmente, o combate ao tabagismo (NOGUEIRA, 2012).

Apesar de a TB ser grave, o seu tratamento correto é curável quase sempre. Entretanto, por ser uma antibioticoterapia longa e por requerer cooperação do paciente e boa relação com o profissional da saúde, os fatores, como a persistência do vício ao tabaco, constantemente, são empecilhos à continuidade correta do tratamento. Ademais, a imunização é uma ferramenta médica em longo prazo, pois a vacinação, BCG (Bacilo de Calmette-Guérin), eficaz em crianças, no qual contra a doença pulmonar em adultos é questionável (NOGUEIRA, 2012).

Sendo assim, o objetivo desse trabalho é avaliar a intrínseca relação provocada no sistema imunológico pelo tabagismo no processo de desenvolvimento da tuberculose.

## Metodologia

Foi executada uma revisão sistemática, realizando uma pesquisa nas seguintes bases de dados: SCIELO, PUBMED e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Os descritores usados foram retirados dos descritores da BVS, sendo três: Tuberculose; Tabaco e Sistema Imunitário. A pergunta central foi: de qual forma as interações do tabagismo com o sistema imune colaboram para o desenvolvimento da forma ativa da infecção *por Mycobacterium Tuberculosis*?

Após isso, foram montados quatro questionamentos secundários: Como o tabagismo interfere no sistema imunológico? Quais os mecanismos de interação do sistema imunológico e o desenvolvimento da tuberculose? De qual maneira o tabagismo colabora para o aparecimento da tuberculose? De que maneira o uso pregresso do tabaco colabora para um prognóstico “ruim” para o paciente com TB? Posteriormente, foram montados os critérios de inclusão e de exclusão. Sendo os critérios de inclusão: critério 1: População tabagista e infectada por *MycobacteriumTuberculosis*; critério 2: Relacionar, pelo menos, a seguinte combinação de descritores: tabaco e sistema imunitário, e tuberculose e tabaco e tuberculose e sistema imunitário; critério 3: Está em inglês, espanhol ou português; Critério 4: referir-se, pelo menos, a uma das quatro perguntas secundárias e ao questionamento central.

A priori, foi realizada uma busca no site da BVS de trabalho em inglês, em espanhol ou em português e terem sido publicados na LILACS ou na MEDLINE. A primeira combinação de descritor usada foi Tabaco e Sistema imunitário, 18 artigos apareceram, sendo 9 da LILACS e 9 da MEDLINE, a segunda combinação foi tuberculose e sistema imunitário, 59 artigos apareceram, 14 da LILACS e 45 da MEDLINE, a terceira combinação foi tabaco e tuberculose,

175 artigos apareceram, 146 da MEDLINE e 29 da LILACSe, por último, Tuberculose, Tabaco e Sistema imunitário, 1 artigos foi encontrado, sendo esse da MEDLINE.

A segunda base usada foi o PUBMED, nessa, o filtro era o artigo ser disponibilizado de forma gratuita, da primeira combinação, foram encontrados 1964 artigos, da segunda, foram encontrados 6822 artigos, da terceira, foram encontrados 813 artigos, da quarta, foram encontrados 23 artigos.

A última base foi a da SCIELO, da qual, na primeira combinação, foi encontrado um artigo, da segunda combinação, foram encontrados 2 artigos, da terceira combinação, foram encontrados 28 artigos, da quarta combinação, não foram encontrados artigos.

A posteriori, pelo título, foram encontrados 9865, contudo, da PUBMED, só foram para seleção de títulos, os artigos que relacionavam os 3 descritores. De todos esses artigos, foram selecionados 24 artigos, os quais passaram para fase de leitura de resumo e de aplicação de critérios de inclusão e de exclusão. Essa leitura foi realizada de forma independente pelos autores.

Dessa feita, para execução desse artigo, foram utilizados 17 trabalhos, de 2002 até 2018, os quais foram comparados em relação à discussão sobre o tema, a fim de observar os pontos de concordância e discordância.

## **Resultados e Discussão**

A apresentação dos resultados está dividida em dois momentos: o primeiro com a descrição dos estudos que foram analisados e a segunda, a categorização e discussão dos principais resultados. No quadro 01 apresenta-se a síntese dos artigos incluídos na revisão, de acordo com Título/Autores/Ano de publicação, Periódico/Editor, Objetivo, Desfecho do estudo e Motivo para inclusão na análise qualitativa.

**Quadro 01** –Distribuição das referências incluídas no artigo, segundo o Título/Autores/Ano de publicação, Periódico/Editor, Objetivo, Desfecho do estudo e Motivo para inclusão na análise qualitativa.

<b>Título/Autores/Ano Incluídos:</b>	<b>Objetivo:</b>	<b>Periódico/Editor</b>	<b>Desfecho do estudo:</b>	<b>Motivo para Inclusão na Análise Qualitativa:</b>
Tuberculose pulmonar associada ao tabagismo (Brioschi, 2011)	Corroborar que o tabagismo é fator predisponente ao desenvolvimento de TB.	Universidade Federal do Espírito Santo	Mostrou que a carga tabagista está relacionada aos pacientes com TB, havendo necessidade de cuidar da TB, como também induzir a cessação do hábito tabagista.	Abordar sobre a fisiopatologia da TB, ademais, sobre como o tabagismo facilita os mecanismo de evasão da micobactéria da defesa do sistema imune.
Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos (Nogueira et al., 2012)	Retratar características da patologia que vão desde a história até o tratamento da doença.	Revista Brasileira de Farmácia	Salientou o aparecimento de cepas resistentes e a necessidade de produção de vacinas que as combatam.	Abordar sobre o desenvolvimento da Tb e sobre as características que facilitam tratamento e cura
Doenças e agravos associados à Tuberculose no estado de Rondônia no período de 2005 a 2015. (Roberto,2017)	Conhecer a incidência de agravos e de doenças associados nos portadores de Tuberculose no Estado de Rondônia no período de 2005 a 2015	Faculdade de Educação e Meio Ambiente	Percebeu-se que o estado de Rondônia apresenta uma significativa área endêmica e que os profissionais de saúde têm que ter um olhar atento aos pacientes tabagistas.	Retratar sobre a maximização do desencadeamento da forma ativa da TB quando o indivíduo é tabagista
Impacto da tuberculose em pacientes tabagistas de cigarros bidis: uma revisão sistemática (Silva et al., 2012)	Avaliar a intrínseca relação entre o tabagismo e a Tuberculose em pacientes portadores da doença.	União das instituições de serviço, ensino e pesquisa LTDA - UNISEPE	Comprovou que fumantes têm mais chance de morrer que não fumantes, ademais, associado à desnutrição sucede-se uma maximização dessa situação.	Explicitar que o hábito tabagista potencializa o desenvolvimento da TB.
CD8 T cells in tuberculosis (Lazarevic; Flynn; 2002)	Analisar a participação dos LTCD8 na defesa contra a mycobacterium tuberculosis.	American journal of respiratory and critical care medicine	Evidências experimentais mostraram que As células T são importantes para o controle in vivo da infecção, no qual em camundongos e humanos, eles são induzidos na infecção.	A importância da participação da imunidade citotóxica para defesa contra a Mycobacterium Tuberculosis.
'Immunization' against airborne tuberculosis by an earlier primary response to a concurrent intravenous infection (Jung, 2008)	A infecção por Mtb, com imunização intravenosa, gera uma resposta mediada por T helper tipo 1 (Th1) células T CD4 e CD8, protegendo contra infecções aéreas.	Immunology	A administração intravenosa gera proteção, entretanto, em que indivíduos geneticamente susceptíveis, ocorre o desenvolvimento da patologia.	Explicita a alteração no sistema imunitário causada pela Mycobacterium tuberculosis.
Tuberculose e tabagismo (Rabahi, 2012)	Abordar que a fumaça do cigarro está associada à infecção, à morbidade e à mortalidade por TB.	Pulmão RJ	O efeito do cigarro aumentara o numero de casos de tuberculose em 7% e de mortes em 66%.	Abordar sobre a interferência do tabaco tanto no sistema imunológico como na defesa epitelial, predispondo ao desenvolvimento de TB.
Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença( Moutinho, 2011)	Entender a importância do equilíbrio entre a resposta Th1 e Th2 e do papel de células TCD8 e T regulatórias na defesa contra a Micobactéria.	Revista Médica de Minas Gerais.	A resposta à Micobactéria TB depende da correta interação entre a resposta inata e a adquirida, nas quais há participação de	Abordar sobre a participação da imunidade em cada forma de estado da Mycobacterium Tuberculosis.

			inúmeras células e de ampla rede de mediadores químicos.	
Análise da Resposta Imune Celular de Pacientes com Tuberculose Pulmonar Ativa Contra os Antígenos Recombinantes MPT-51, GLcB, ESAT-6, Ag 85A e a Proteína do Filtrado de Cultura (CFP) de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Junior, 2008)	Avaliar a resposta imune celular dos linfócitos TCD4 e TCD8 de pacientes com tuberculose pulmonar ativa antes e após o tratamento, contra os antígenos recombinantes MPT-51, ESAT-6, GLcB, Ag85A e o Filtrado Proteico de Cultura (CFP) de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> atendidos no Hospital de Doenças Tropicais Anuar Auad	Universidade Federal de Goiás	Os antígenos testados são reconhecidos pelos linfócitos TCD4+ e TCD8+ de pacientes com tuberculose pulmonar ativa.	Retratar sobre os mecanismos de evasão da <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> , como também, relatar sobre a participação da imunidade na defesa contra a micobactéria.
Tabagismo e mecanismos de defesa: resposta imune e transporte mucociliar (Rodrigues, 2012)	Avaliar o comportamento sistêmico e local de marcadores inflamatórios em 30 dias de abstinência do tabaco além dos efeitos das intensidades de consumo tabagístico no transporte mucociliar de tabagistas ativos.	Universidade Estadual Paulista	Tabagistas com abstinência de 30 dias apresentaram redução do marcador pró-inflamatório primário, sem, no entanto, apresentarem resposta anti-inflamatória. O prejuízo causado pelo tabagismo no transporte mucociliar está associado com a intensidade do consumo do tabaco.	Aborda sobre como o tabagismo colabora para contrair a <i>mycobacterium tuberculosis</i> .
Mecanismos moleculares de la respuesta inmune en La tuberculosis pulmonar humana (Barrios, 2005)	Falar sobre os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta imune contra a TB.	Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	Apesar de conhecer os mecanismos imunológicos da doença, não há conhecimento sobre o que leva alguns indivíduos serem mais suscetíveis, sendo necessário mais conhecimento sobre a sua patogenicidade e virulência.	Demonstra a participação da imunidade inata e adquirida no desenvolvimento da TB.
Risk of Tuberculosis From Exposure to Tobacco Smoke (Bates et al., 2007)	Quantificar a relação entre as atividades ativas do tabagismo e a infecção por tuberculose, como também, a sua mortalidade usando métodos meta-analíticos	Archives of internal medicine	Ficou evidente que o tabagismo aumenta o risco para TB, contudo, não é claro se potencializa a mortalidade de quem já tem TB.	Chancelar o risco do desenvolvimento da forma ativa da TB ao ocorrer exposição ao tabaco
Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso (Teixeira, 2007)	Analisar os novos métodos de diagnóstico que utilizam antígenos específicos	Jornal Brasileiro de Pneumologia	Métodos de diagnóstico baseados na produção de interferon-gama por linfócitos T, em resposta a esses antígenos, como o QuantiFERON-TB® e o T SPOT.TB®, tendo maior sensibilidade e menores índices de reação cruzada.	Retratar sobre as formas de virulência e de patogenicidade da micobactéria e abordar sobre pilares para reduzir sua incidência e sua prevalência
Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com tuberculose na cidade com a maior	Descrever o perfil dos pacientes com tuberculose no município de Alvorada e os fatores associados	Clinical & Biomedical Research	Pacientes jovens que fazem uso de drogas ilícitas, de cigarro e são soropositivos para HIV, têm maior probabilidade de	Abordar sobre a dificuldade para a aceitação do tratamento e sua realização profícua, abordando a



incidência da doença no Brasil (Costa, et al., 2014)	com o abandono do tratamento		abandonar o tratamento	colaboração do hábito tabagista para tal fato.
Clearing the smoke around the TB-HIV syndemic: smoking as a critical issue for TB and HIV treatment and care (Jackson-Morris et al., 2015)	Demonstrar o quão é necessário os profissionais e os formuladores de políticas lidarem com uma terceira epidemia que exacerba a TB, o HIV e a TB-HIV, a qual é o hábito tabagista que é a principal causa de morte evitável em todo o mundo.	The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	Integrar o programa MPOWER("Monitorar", "Proteger", "Oferecer", "Avisar", "Aplicar" e "Levantar") para TB e HIV com o do tabaco, minimizando a carga de mortes e doenças vindas do tabagismo.	Ratificar que o tabagismo potencializa o aparecimento de tuberculose
IgA and IgG against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Rv2031 discriminate between pulmonary tuberculosis patients, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -infected and non-infected individuals (Abebe et al., 2018)	Investigar os marcadores imunológicos protetores e diagnósticos contra tuberculose (TB), medindo as respostas do isotipo de anticorpos a antígenos do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Mtb) (LAM, Rv2031 e HBHA) .	PloS one	Demonstrou-se que há variações significativas nas respostas de IgA, IgG e IgM aos diferentes antígenos, logo nem todas as respostas de isotipos de anticorpos são marcadores de TB clínica.	Aborda os principais imunoglobulinas ativas contra a micobactéria causadora da tuberculose.
Interferência do Tabaco no Sistema Imunitário- estado atual e perspectivas- Revisão de literatura (Giusti, 2017)	Mostrar como o tabaco interfere na imunidade celular, humoral e adaptativa, agindo como um imunossupressor.	ConScientiae Saúde	A nicotina é o principal imunossupressor do tabaco, mas a hidroquinona apresenta ação similar, ademais, o não desenvolvimento de doenças em fumantes de longa data.	Demonstra a intrínseca relação entre o tabagismo e o sistema imunitário.

Fonte: Dados da Pesquisa.

A priori, salienta-se que a prática de usar tabaco atinge 1 bilhão e 200 milhões de indivíduos, além disso, é a principal causa de morte evitável no mundo, segundo a OMS, podendo atingir 8 milhões de pessoas, em 2030 (RODRIGUES, 2012). O tabaco duplica a chance de adquirir tuberculose e essa situação pode ser potencializada de acordo com o número de cigarros utilizados a cada dia. Os efeitos devastadores do tabaco estão associados às substâncias que o formam, as quais estão divididas entre a parte gasosa, responsável por causar lesão tecidual, e a porção particulada, que minimiza a capacidade de defesa da imunidade celular e humoral (GIUSTI, 2007). Nesse ínterim, faz-se perceptível que, o tabagismo afeta de forma negativa a prevenção e o tratamento da TB, potencializando a prevalência e a incidência dessa patologia, bem como, a mortalidade acarretada por essa (MORRIS, 2016).

De acordo com Moutinho (2011) a tuberculose, sendo a doença infecciosa mais prevalente tem como seu principal causador a *Mycobacterium tuberculosis*(Mtb), a qual é bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio estrito, de lenta reprodução e cápsula com alto

teor lipídico. A infecção pode ser contraída pela forma bacífera ou pela forma laríngea, podendo manifestar-se de maneira pulmonar e extrapulmonar, sendo a pulmonar bacífera a de maior incidência (SILVA, 2012). A TB acomete cerca de 8 a 9 milhões de pessoas no mundo, levando a morte, em torno, de 2 a 3 milhões (TEIXEIRA, 2007). No Brasil, 80% da população é infectada por *Mycobacterium Tuberculosis*, sendo o país no qual há 95% de morte por TB (COSTA, 2014). Em razão disso, ocupa o 16º lugar na colocação de indivíduos infectados por Mtb (JUNIOR, 2008).

Segundo Brioschi (2011), a forma pulmonar constitui, assim, de 80 a 90% dos casos em adultos. Ademais Roberto (2017) evidenciou que essa forma pulmonar representou cerca de 85 % dos casos de tuberculose no estado de Rondônia entre 2005 e 2015. Brioschi (2011) acrescenta que o fato de a Mtb ser aeróbio estrito explica por que a bactéria tem tropismo pelo pulmão, visto que esse microrganismo precisa de altas concentrações de oxigênio para se reproduzir, enquanto Teixeira (2007) atribui essa prevalência ao fato de esse órgão é o 1º local da manifestação, funcionando como porta de entrada. Silva e outros colaboradores (2012) afirmam que cerca de 5% dos indivíduos em contato com a Mtb adquirem tuberculose. Corroborando, Teixeira (2007) acrescenta ainda que em uma população exposta ao *Mycobacterium tuberculosis*, 10 a 30% são infectados, desses 5 a 10% desenvolve a sintomatologia da doença de forma ativa.

Nesse sentido, ressalta-se que o desenvolvimento da forma ativa da Mtb tem relação com a capacidade do sistema imune do indivíduo de ofertar uma resposta para deixar o micobactéria no estado de latência (BARRIOS, 2005). A TB apresenta fases, a primária ocorre quando há o primeiro contato com o bacilo, 25% desenvolve-se na região subpleural, no segmento médio, em razão de ser uma região de intenso fluxo aéreo. Da fase primária, 90% desenvolve uma resposta imune protetora, 5% desencadeia a doença primária progressiva e os outros 5% desenvolvem a fase tardia da TB, a TB reativa (JUNIOR, 2008).

A resposta imune protetora é baseada na formação do complexo de Ghan, um infiltrado, sobretudo, de macrófagos, o qual é regulado pelos linfócitos TCD4<sup>+</sup> (LTCD4<sup>+</sup>) (BARRIOS, 2005). Contudo, em pacientes imunossuprimidos, a infecção por TB primária pode tornar-se infecção ativa, a forma pulmonar progressiva primária, acarretando em disseminação e em cavitação brônquica, podendo haver disseminação através da corrente sanguínea e através dos vasos linfáticos (JUNIOR, 2008). desencadeando a forma extrapulmonar, como, por exemplo, para os gânglios, para os rins e para os ossos (TEIXEIRA, 2007).



A Mtb adentra para os alvéolos pulmonares, tendo como porta de entrada as vias aéreas superiores, as bactérias, então, alojam-se em tecidos pelas quais elas têm tropismo e, nessa região, acumulam-se no parênquima de forma focal e depositam-se (MOUTINHO, 2011). Nesse local, as micobactérias serão fagocitadas por macrófagos alveolares e células dendríticas, esses processarão o antígeno para levarem ao linfonodo regional. Ao chegarem ao linfonodo, ocorre apresentação por MHC II ao LTCD4<sup>+</sup>, sendo o principal responsável pela resposta imunológica à Mtb, para haver participação do LTCD8<sup>+</sup>, faz-se necessário a reação cruzada, na qual, o antígeno encontra-se no fagossomo, esse fundir-se-á ao retículo endoplasmático, recrutando as proteínas do RE, logo, os antígenos vão poder ser degradados pelas proteases, retornando ao fagossoma, podendo ser apresentado via do MHC do tipo I, descarte, a resposta pelo LT citotóxico depende das vesículas apoptóticas vindas do interior da célula infectada.

Outrossim, há os LT CD4<sup>-</sup> e CD8<sup>-</sup>, os quais independem de MHC e reconhecem os componentes fosfóricos do Mtb os LT restritos as CD1 que são capazes de reconhecer os glicolipídios oriundos da parede da Mtb (TEIXEIRA, 2007) e os LT-gama-delta, que é o 1<sup>o</sup> recrutado, esse pode matar os macrófagos alveolares infectados por Mtb, através da citotoxicidade dependente de grânulos (BARRIOS, 2005).

Similarmente ao processo de apresentação ao LTCD4<sup>+</sup>, ocorre a formação do complexo de Ghan, os fagócitos adentram ao parênquima pulmonar, formando um foco inflamatório, e macrófagos são atraídos para essa região (TEIXEIRA, 2007), na qual haverá acúmulo de neutrófilos, de monócitos, de linfócitos T e B que circundam os macrófagos infectados, as células dendríticas e os fibroblastos, formando o característico granuloma tuberculoso, que é justamente o local para a interação da resposta entre linfócitos T e macrófagos, ativados pelo IFN- $\gamma$  para impedir a multiplicação dos bacilos (MOUTINHO, 2011).

Destaca-se, ainda, a participação da imunidade inata, a qual tem a finalidade de eliminar as bactérias, que venceram as barreiras do trato respiratório superior, e de manter a homeostasia pulmonar, a qual é mediada por mucina, por surfactante, por lisozima, por fosfolipase A2, por lactoferrina, por catelecidinadefensina, por imunoglobulina e por catelecidinas, ademais, ocorre participação dos fagócitos polimofornucleados, os neutrófilos, do linfócito Natural Killer (LNK), os quais podem destruir os patógenos diretamente ou podem destruir os monócitos infectados e têm a função de ativar o fagócitos na infecção, e dos macrófagos. Processo este ilustrado na figura 01 (BARRIOS, 2005).

Salienta-se, também, que os principais receptores, para o reconhecimento do antígeno pelas células da imunidade inata, são os receptores de monose, os receptores para os produtos do sistema complemento e o receptor da fração constante dos anticorpos (TEIXEIRA, 2007).

Os macrófagos alveolares têm a sua interação facilitada com a micobactéria devido à secreção de surfactante pelas células alveolares tipo II (JUNIOR, 2008). Os macrófagos quando interagem com Mtb secretam IL-27, na fase precoce, a qual é responsável por induzir o início da liberação de IFN-gama (TEIXEIRA, 2007), como também, antes de apresentarem o antígeno ao LT, secretam IL-12, liberada também por monócitos, por neutrófilos e por células dendríticas. a qual é responsável por potencializar a liberação de IFN-gama por LNK, por LT helper e citotóxica, por aumentar a citotoxicidade do LTCD8<sup>+</sup> e LNK e por induzir a expansão do linfócitos TH1 específica ao antígeno (Exibido na figura 01) (JUNIOR, 2008). Faz-se necessário reforçar que há também a liberação de IL-23 e IL-18 que agem em sinergismo com essa resposta (TEIXEIRA, 2007)

O LTH1 é o principal responsável pela secreção de IL-2 e IFN-gama, as quais atuam sobre os macrófagos alveolares e sobre os linfócitos T. Para os macrófagos terem uma atividade bactericida, faz-se necessário a presença do IFN-gama, a qual aumenta a expressão de MHC, de receptor para fração constante das imunoglobulinas e auxilia no recrutamento de linfócitos t, além disso, colabora para produção de óxido nítrico pelos macrófagos (TEIXEIRA, 2007). O IFN-gama acidifica o fagossomo, sequestra ferro intracelular necessário à replicação da bactéria, aumenta a expressão de MHC, aumenta a capacidade de fagocitar e a produção de IL-12, potencializa a fagocitose e aumenta a secreção de TNF-alfa, o qual, por sua vez, é responsável por induzir a secreção de espécies reativas de oxigênio e óxido de nitrogênio, essa também é responsável pela formação do granuloma que previne a disseminação da micobactéria, é secretada por monócitos, macrófagos ativados, LNK, LT e mastócito. Dessa forma, salienta-se quão necessária é a ação conjunta IFN-gama e TNF-alfa, as quais fornecem resistência à disseminação da bactéria (JUNIOR, 2008).

Outrossim, ressalta-se que a lipoproteína da Mtb, ao ligar-se com o TLR2, induz a liberação de IL-1, TNF-alfa e óxido nítrico, os quais, por sua vez, induzem a liberação de proteínas associadas à resposta imune (BARRIOS, 2005). No local da infecção, os macrófagos produzem IL-1, a qual induz a produção de IL-12 e a expressão de receptores para IL-12 nos LTCD4<sup>+</sup>, por conseguinte, colaborará para expansão clonal desse.(JUNIOR, 2008)

Com o reconhecimento da Mtb, os LTH2 acabam sendo ativados como parte do sistema imune, esses são responsáveis pela secreção de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, indutoras da

transformação do linfócitos B em plasmócitos secretores de imunoglobulinas e antagonistas da resposta imunológica, haja vista que diminuem a ação e atividade dos LTH1 e dos leucócito mononucleados, já que diminuem a expressão de receptor toll like-2 . Quando essas substâncias estão muito ativas, podem colaborar para a disseminação da bactéria (JUNIOR, 2008; TEIXEIRA, 2007). Ademais, ainda salienta-se a participação dos LTCD4<sup>+</sup> e CD25, os quais secretam IL-4 e TGF-beta, suprimindo, de igual forma aos TH2, a resposta imune (TEIXEIRA, 2007)

Salienta-se, no entanto, que o equilíbrio entre a resposta Th1 e Th2 e exercício da função dos LTCD8<sup>+</sup> e da LT regulatórias é crucial para uma resposta imune profícua contra o Mtb, sendo um aumento da resposta por Th1, fator de proteção contra a patologia (MOUTINHO, 2011). Ainda no tocante às imunoglobulinas produzidas, a IgA representa o principal isotipo defensor contra a TB, com uma leve participação de IgG, esses encontram-se relacionado à carga bacilar e , quando presentes, estão envolvidos a um prognóstico satisfatório (FEKADU ABEBE, 2018). Observou-se que Moutinho (2011) e Rabahi (2012) concordam que o TH1 é a principal célula ativa contra M. Tuberculosis, já Yu-Jin Jung (2008) demonstrou também a importância da T helper junto a TH1 como as principais combatentes.

As quimiocinas também são importantes no desenvolvimento da resposta, entre as principais estão: proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1alfa e MIP-2), proteína 10 induzível por IFN-gama e proteína quimiotática de monócito(MCP1, MCP3,MCP5). A IFN-gama controla a secreção de monocinas, induzindo a secreção dessas por macrófagos (TEIXEIRA, 2007). As células alveolares tipo II secretam IL-8, a qual é uma quimiocina, a sua produção não depende da virulência da Mtb, mas da disseminação da infecção (JUNIOR, 2008).

Com relação as propensões à TB, Brasil (2011) mostra que 20% dos casos de tuberculose estão associados ao tabagismo; Já Silva e outros colaboradores (2012) mostra que cerca de 38% das mortes por tuberculose decorreram do tabagismo, além disso, Morris (2015) também constatou que o tabagismo afeta de forma negativa a prevenção e o tratamento da TB, potencializando a recorrência da TB e a mortalidade. Segundo Costa (2014) o cigarro pode potencializar o abandono ao tratamento, como também conduzir a não adesão do tratamento, e a recidiva da doença.

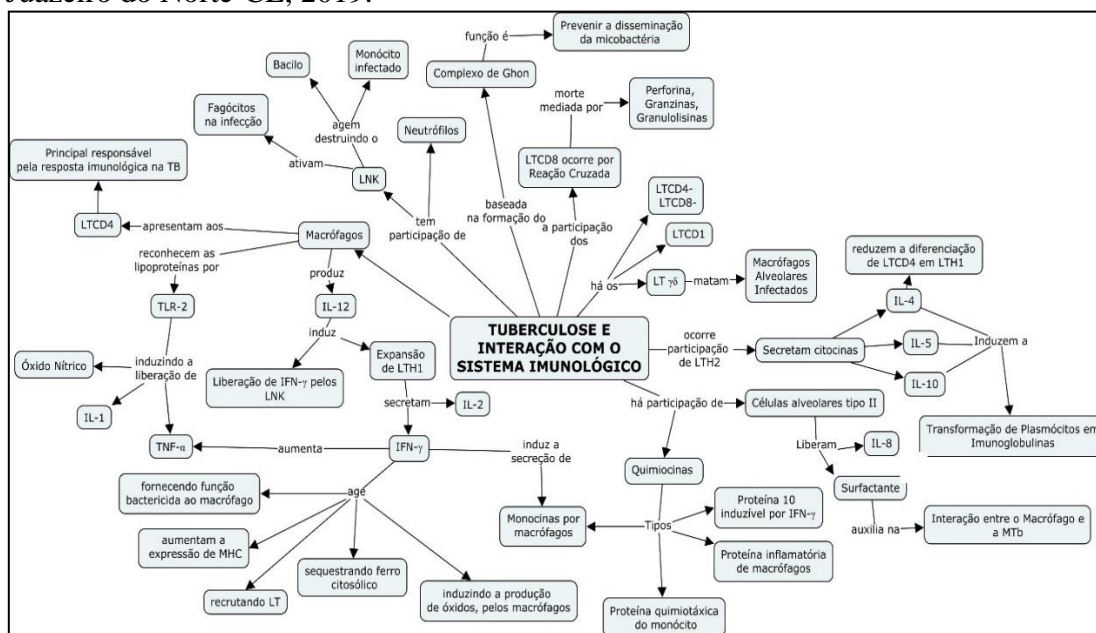
Dessa feita, é fator indiscutível que tabagismo predispõe infecções e neoplasias, principalmente a tuberculose. A fumaça do cigarro, por exemplo, reduz a quantidade de células ciliares do trato respiratório, tornando as células caliciformes (produtoras de muco) mais prevalentes, aumentando, conseqüentemente, a aderência das bactérias. Ademais, há evidências

de que o nível sérico de imunoglobulinas esteja entre 10 e 20% menor nos fumantes, além de apresentarem os níveis de CD4 diminuídos (RABAHI, 2012).

Nos fumantes, a nicotina, através do receptor alfa7-nicotínico, diminui a produção de TNF- $\alpha$  pelos macrófagos e, conseqüentemente, reduz o recrutamento de neutrófilos, monócitos e citocinas como o IFN- $\gamma$ . A fumaça do cigarro reduz ainda TNF- $\alpha$  e IL12, a qual induz a produção de IFN- $\gamma$  em células NK, e também induz expansão de células Th1 (principal célula ativa contra *M. tuberculosis*), processo esse esquematizado na imagem 2. De forma semelhante, no tabagismo passivo, que ocorre por inalação da fumaça do cigarro, os efeitos dessa inalação aumentam a propensão ao desenvolvimento de infecções respiratórias (RABAHI, 2012).

Enquanto o estudo prospectivo de Rabahi (2012) mostra nos fumantes, os níveis de CD4 diminuídos, evidenciando assim como o tabagismo diminui a resposta imune outro estudo prospectivo de Giusti (2007), vai além, ao afirmar que nos fumantes de longa data há baixa contagem de LTCD4, enquanto, nos fumantes leves e moderados houve aumento de LTCD4 E LTCD3, com um parco crescimento de LTCD8, sendo esses níveis passíveis de reversão com o término do hábito de fumar. Já naqueles que fumam de forma esporádica não há diferença entre LTCD4 e LTCD8.

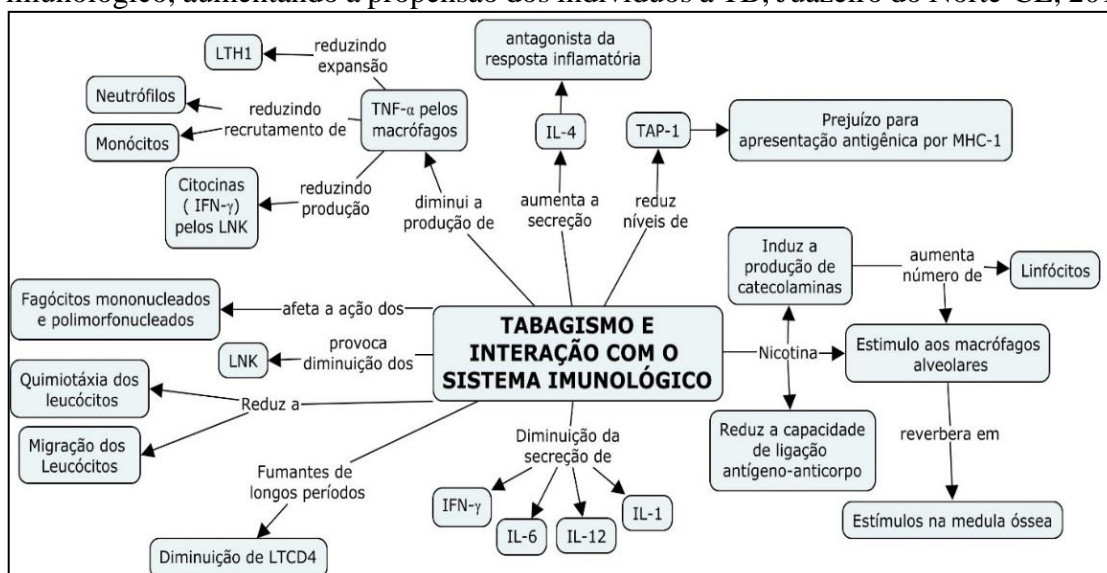
**Figura 1:** Esquema sobre a interação da tuberculose com o sistema imunológico, Juazeiro do Norte-CE, 2019.



**Fonte:** Dados dos autores.

Ainda há discordância desses dois autores na ação da nicotina no sistema imune, no qual Rabahi (2012) mostra como a nicotina diminui a produção de TNF- $\alpha$  e reduz o recrutamento de neutrófilos, monócitos e IFN- $\gamma$ , além de a fumaça do cigarro reduzir TNF-alfa e IL12. Já Giusti (2007) afirma que nicotina induz um aumento de catecolaminas, aumento do número de leucócitos, ou ainda estimula a medula óssea, aumentando a produção. E acrescenta que a fumaça do cigarro diminui a funcionalidade dos leucócitos como migração e quimiotaxia, além de diminuir a secreção de IL1, IL6, IL12, IFN- $\gamma$  e Linfócito natural killer, processo evidenciado na figura 2.

**Figura 2:** Representação esquemática da intrínseca relação do tabagismo com o sistema imunológico, aumentando a propensão dos indivíduos à TB, Juazeiro do Norte-CE, 2019.



**Fonte:** Dados dos autores.

As substâncias do cigarro ainda inibem a resposta por receptor de LT dependente de íons cálcio, em virtude de alterar os reservatórios intracelulares desse, além disso, nicotina ativa a fosfolipase C, estimulando a liberação desse íon para o citosol, o que reduz a concentração intracelular de cálcio dos LT e pode levar a energia dessa célula (GIUSTI, 2007)

O fumo reduz também as concentrações sanguíneas de IgA, IgG e IgM, as duas últimas são reversíveis quando se para de fumar, já IgA é irreversível. Nos fluidos pulmonares, aumenta IgG, em virtude de estímulos locais ou pela exsudação do plasma para alvéolos devido à fumaça (GIUSTI, 2007). Essa situação evidencia uma disfunção plasmocítica, ou mesmo um problema

na diferenciação do LTC4, o que resulta em minimização da capacidade de opsonização de antígenos nos fumantes e explica sua propensão a tuberculose.

Além dos prejuízos já demonstrados à imunidade celular, o tabaco reduz os níveis de TAP1, no qual Giusti (2007) descreve que é responsável pela apresentação dos antígenos, prejudicando a também a imunidade humoral, por dificultar o processamento do antígeno, uma vez que a TAP 1 é uma transportadora que conduz ao MHC1, evidenciado na figura 2.

Dessa feita, para o controle da TB, faz-se necessário direcionar às atenções para três vertentes, primeiramente tornar a vacina (BCG) mais profícua na prevenção, devido à exposição à mTb no ambiente, à existência de co-infecção, às diferenças nutricionais e às variações genéticas da população alvo, diagnóstico precoce dos pacientes e tratamento efetivo contra as formas resistentes de tuberculose (TEIXEIRA, 2007).

Paralelamente, no referente ao tabagismo, na clínica, a mitigação do número de pessoas propensas a desenvolver tuberculose pode ser feito com a busca rotineira de tuberculose em pacientes tabagista, além disso, deve ser realizado tratamento da dependência em pacientes tuberculosos (RABAHI, 2012). Haja vista que se pode relacionar o abandono do tratamento da TB é bastante constante, destacando-se que o cigarro pode potencializar tal evento, como também conduzir à não adesão do tratamento, desencadeando a recidiva da doença (COSTA, 2014). Por fim, para fechar o tripé, o combate à tuberculose depende de intervenções ambientais, principalmente socioeconômicas, de modo igual à redução do número de tabagistas (ROBERTO, 2017).

## Conclusão

Portanto, pode-se perceber que o hábito do tabaco predispõe para o desencadeamento da forma ativa de TB, haja vista que provoca a redução das principais células e citocinas responsáveis por deixar a Mtb na sua forma latente e contida em um granuloma. Nos fumantes, ocorre uma redução de LTCD4<sup>+</sup>, a principal célula envolvida no combate à Mtb, segundo todos os estudos coletados, sucede-se uma diminuição de IFN-gama, responsável por fornecer a capacidade bactericida em fagócitos mononucleares, e colaborar para a mitigação da capacidade de migração e quimiotaxia, essas são essenciais para os leucócitos atingirem local da infecção e exercerem sua função.



Então, os profissionais de saúde devem estar atentos, ao acordar com pacientes tuberculosos e tabagistas, propondo-lhes o fim do consumo de cigarros, uma vez que, dessa condição dependerá a recuperação e melhoria da saúde do paciente. Isso necessitará de uma boa relação médico- paciente, a qual se atenha a um tratamento do paciente de forma integrativa.

Destarte, tornou-se notável o prejuízo do uso do tabaco para o sistema imunológico, colaborando, dessa feita, para o desenvolvimento da sintomatologia da tb. Assim sendo, é essencial uma intervenção que reduza o número de tabagistas, com o fito de minimizar a quantidade de indivíduos a com TB, potencializada pelo uso do cigarro.

## Referências

ABEBE, Fekadu. et. al. **IgA and IgG against Mycobacterium tuberculosis Rv2031 discriminate between pulmonary tuberculosis patients, Mycobacterium tuberculosis-infected and non-infected individuals.** journal.pone.0190989, 2018. Disponível em < <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190989> >. Acesso em: 12. Julho. 2018.

BARRIOS, María Teresa Herrera. Mecanismos moleculares de la respuesta inmune en la tuberculosis pulmonar humana. **Rev Inst Nal Enf Resp Mex**, 2005. Disponível em < <http://www.scielo.org.mx/pdf/iner/v18n4/v18n4a12.pdf> > . Acesso em: 12. Julho. 2018

BRIOSCHI, Ana Paula. **Tuberculose pulmonar associada ao tabagismo.** Vitória, 2011. Disponível em < [http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese\\_5271\\_.pdf](http://portais4.ufes.br/posgrad/teses/tese_5271_.pdf) >. Acesso em: 12. Julho. 2018.

COSTA, Kenya Brum ; SILVA, Carlos Eduardo Fortes; MARTINS, Andreza Francisco. Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com tuberculose na cidade com a maior incidência da doença no Brasil. **Clin Biomed Res.** , 2014. 40-46.

FLYNN, Joanne; LAZAREVIC, Vanja. **CD8 T CELLS IN TUBERCULOSIS.** Am J Respir Crit Care Med Vol 166, 2002.

GIUSTI, André Luis. Interferência do Tabaco no Sistema Imunitário- estado atual e perspectivas- Revisão de literatura. **Con Scientiae Saude**, 2007. 155-163.

JACKSON-MORRIS, A.; FUJIWARA, P. I.; PEVZNER, E. Clearing the smoke around the TB-HIV syndemic: smoking as a critical issue for TB and HIV treatment and care. **Int J Tuberc Lung Dis**, 19 September 2015. 1003–1006.

JUNG, Yu-jin. Immunization' against airborne tuberculosis by an earlier primary response to a concurrent intravenous infection. **Blackwell Publishing Ltd, Immunology**, 2008. 124, 514–521.

MOUTINHO, Ivana Lúcia Damásio. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Rev Med Minas Gerais** , 2011. 42-48.

MULLER, Beatriz Lima Alezio et. Al. Marcadores inflamatórios e imunogenéticos e sua relação com tuberculose pulmonar. **J Bras Pneumol**, 2013. 719-727.

NOGUEIRA, Francisco Antônio et.al. Tuberculose: uma abordagem geral dos principais aspectos. **Rev. Bras. Farm.** , 2012. 3-9. Disponível em < <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-1-1.pdf> > . Acesso em 12. Julho.2 018.

RABAHI, Marcelo F. **Tuberculose e Tabagismo**. Pulmão RJ, 2012. 46-49. Disponível em < [http://www.sopterj.com.br/wpcontent/themes/\\_sopterj\\_redesign\\_2017/\\_revista/2012/n\\_01/11.pdf](http://www.sopterj.com.br/wpcontent/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2012/n_01/11.pdf)> . Acesso em: 12. Julho. 2018

ROBERTO, Kássia Resende. **Doenças e agravos associados à tuberculose no estado de rondônia no período de 2005 a 2015**. Ariquemes- RO, 2017. Disponível em < <http://repositorio.faema.edu.br:8000/bitstream/123456789/1196/1/ROBERTO%2C%20K%20%20DOEN%C3%87AS%20E%20AGRAVOS%20ASSOCIADOS%20%20C3%80%20TUBERCULOSE%20NO%20ESTADO%20DE%20ROND%C3%94NIA%20NO%20PER%20C3%8DODO%20DE%202005%20A%202015.pdf>> . Acesso em: 12. Julho. 2018

RODRIGUES, Fernanda Maria Machado. **Tabagismo e mecanismos de defesa: resposta imune e transporte mucociliar**. Presidente Prudente, 2012. Disponível em < [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/87308/rodrigues\\_fmm\\_me\\_prud.pdf?sequence=1](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/87308/rodrigues_fmm_me_prud.pdf?sequence=1)> . Acesso em: 12. Julho. 2018

SILVA, Jaqueline Ferreira et al. **Impacto da tuberculose em pacientes tabagistas de cigarros bidis: uma revisão sistemática**. Amaro, 2012. Disponível em < [http://unifia.edu.br/revista\\_eletronica/revistas/saude\\_foco/artigos/ano2013/impacto\\_tuberculose.pdf](http://unifia.edu.br/revista_eletronica/revistas/saude_foco/artigos/ano2013/impacto_tuberculose.pdf)> . Acesso em: 12. Julho. 2018

TEIXEIRA, Henrique Couto; ABRAMO, Clarice Abramo; MUNK, Martin Emilio. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. **J Bras Pneumol**, 2007. 323-334.

VASCONCELOS JUNIOR, Arioldo Carvalho. **Análise da Resposta Imune Celular de Pacientes com Tuberculose Pulmonar Ativa Contra os Antígenos Recombinantes MPT-51, GLcB, ESAT-6, Ag 85A e a Proteína do Filtrado de Cultura (CFP) de Mycobacterium tuberculosis**. Goiânia-GO, 2008. Disponível em < <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/1818> > . Acesso em: 12. Julho. 2018.



#### **Como citar este artigo (Formato ABNT):**

MENDES, Ana Carla da Silva; SOARES, Laryza Souza; LEITE, Pedro de Sousa; FEITOSA, Natália Moreira Garcia; NOVAIS, Amanda Parente de Alencar; ALENCAR, Thiago Moreira de; FERNANDES, Marcus Vinicius de Macedo; GABRIEL, Italo Wanderson de Moura; FURTADO, Jandir Alves; MALHEIRO. A Intrínseca Relação provocada no Sistema Imunológico pelo Tabagismo no processo de desenvolvimento da Tuberculose. **Id on Line Rev.Mult. Psic.**, Dezembro/2019, vol.13, n.48 SUPLEMENTO 1, p. 396-411. ISSN: 1981-1179.

Recebido: 26/12/2019;

Aceito: 28/12/2019