

Artigo original

Tuberculose e Tabagismo

Tuberculosis and Smoking

Marcelo F. Rabahi^{1,2}

RESUMO

Estima-se que 1,3 bilhão de pessoas no mundo consuma tabaco, e a maioria desses indivíduos está em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as taxas de tuberculose também são mais elevadas. Algumas revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais têm apontado uma associação desfavorável entre as epidemias globais de tuberculose e o tabagismo, nas quais a exposição à fumaça do tabaco está associada com infecção, doença e mortalidade por tuberculose.

As bases fisiopatológicas nas quais o tabagismo aumenta o risco de tuberculose são explicadas pela disfunção da mecânica ciliar, diminuição da resposta imune e defeitos na resposta imunológica dos macrófagos, aumentando a suscetibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

Apesar dos níveis de evidências da associação entre tabagismo e tuberculose, as principais diretrizes mundiais sobre tuberculose trazem pouca informação sobre a necessidade do combate ao tabagismo para o melhor controle da tuberculose. Na prática clínica diária, três ações principais devem ser instituídas: a busca ativa de casos de tuberculose em pacientes tabagistas, a promoção do tratamento da dependência ao tabaco para os pacientes com tuberculose e que o local onde esse tipo de doente recebe assistência e tratamento seja um ambiente livre do tabaco.

Descritores: Tabagismo; Tuberculose; Risco.

ABSTRACT

It is estimated that, worldwide, 1.3 billion people are tobacco consumers, and the majority of these people are in underdeveloped or developing countries, where tuberculosis rates are also elevated. Some systematic reviews and meta-analyses of observational studies have indicated an unfavorable association between the global tuberculosis epidemic and smoking, in which exposure to tobacco smoke is associated with infection, disease, and tuberculosis-related mortality.

The pathophysiological mechanisms by which smoking increases the risk of tuberculosis are explained by reduced mucociliary clearance, impaired overall immune response, and defects in the macrophage immune response, all of which increase susceptibility to infection with *Mycobacterium Tuberculosis*.

Despite the overwhelming evidence of the association between smoking and tuberculosis, the main international guidelines on tuberculosis contain too little information about the need to battle smoking in order to achieve better control of tuberculosis. In daily clinical practice, three principal measures must be implemented: engage in active surveillance for tuberculosis cases among smoking patients; promote nicotine dependence treatment for patients with tuberculosis; and convert all facilities at which tuberculosis patients are counseled and treated into smoke-free environments.

Keywords: Smoking; Tuberculosis; Risk.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia (GO) Brasil.

2. Comissão de Tuberculose, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Brasília (DF) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Marcelo Fouad Rabahi. Avenida B, 483, Setor Oeste. CEP: 74110-030, Goiânia, GO, Brasil. Tel./fax: 55 62 3521-3333. E-mail: mfrabahi@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Diante dos conhecidos mecanismos de oncogênese e de inflamação desencadeados pela fumaça do cigarro, estabelecendo o nexo causal, fica evidente a associação de causa e efeito de doenças inflamatórias e neoplásicas com o tabagismo. Porém, em outra vertente de adoecimento, as causas infecciosas também vêm sendo alvo de estudos, mostrando sua associação com o tabagismo. A fumaça do cigarro promove a redução do *clearance* mucociliar do trato respiratório, aumentando a aderência das bactérias e rompendo o epitélio protetor. Além disso, existem também evidências de que o nível sérico de imunoglobulinas esteja 10-20% menor nos fumantes quando comparados com os não fumantes (1).

Tuberculose, AIDS e DPOC, com suas frequentes exacerbações, estão entre as patologias ligadas a agentes infecciosos associadas com o tabagismo; inclusive, à semelhança do tabagismo, representam epidemias de grande importância no contexto da saúde pública, conforme detalhado na Figura 1 (1).

Estima-se que 1,3 bilhão de pessoas no mundo consuma tabaco, e a maioria desses indivíduos está em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, onde as taxas de tuberculose também são mais elevadas (1). Provavelmente, o maior impacto do tabagismo relacionado a infecções, em termos de saúde pública, seja o aumento do risco de tuberculose. Algumas revisões sistemáticas e meta-análises de estudos observacionais (Tabela 1) têm apontado uma associação desfavorável entre as epidemias globais de tuberculose e o tabagismo, nas quais a exposição à fumaça do tabaco está associada com infecção, doença e mortalidade pela tuberculose (2,3).

Tabela 1 - Associação entre o tabagismo e tuberculose latente, tuberculose ativa e mortalidade por tuberculose.^a

Meta-análises	TB latente	TB ativa	Mortalidade por TB
Estudos, n	6	15	5
van ZylSmit et al. (1)	1,8 (1,5-2,1)	2,3 (1,8-3,0)	2,2 (1,3-3,7)
Lin et al. (3)	1,7-2,2 (1,5-2,8)	2,0 (1,6-2,6)	2,0 (1,1-3,5)
Bates et al. (2)	1,7 (1,5-2,0)	2,3 (2,0-2,8)	2,1 (1,4-3,4)

TB: tuberculose.

^aValores expressos em OR (IC95%), exceto onde indicado.

FISIOPATOLOGIA DA INFLUÊNCIA DO TABAGISMO NA TUBERCULOSE

As bases fisiopatológicas nas quais o tabagismo aumenta o risco de tuberculose são explicadas pela disfunção da mecânica ciliar, diminuição da resposta imune do indivíduo, defeitos na resposta imunoló-

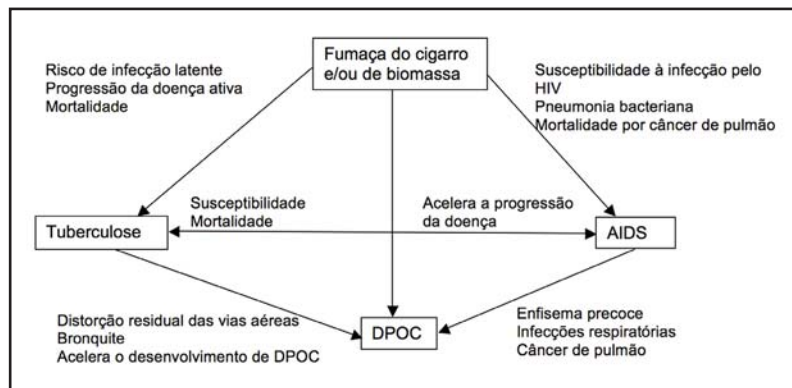


Figura 1 - O encontro das epidemias do tabagismo, tuberculose, AIDS e DPOC.

Adaptado de van ZylSmit et al. (1).

gica dos macrófagos e diminuição dos níveis de CD4, aumentando a suscetibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (1).

Nos alvéolos, a primeira defesa contra o *M. tuberculosis* é o macrófago alveolar. Essa célula liga-se ao bacilo através de receptores de complemento (CR1, CR3 e CR4) e de manose, e emite pseudópodos que se fundem distalmente ao bacilo, internalizando-o. Células dendríticas que também fagocitaram a micobactéria migram pelo sistema linfático em direção ao linfonodo regional, originando o complexo de Gohn nos indivíduos fumantes. Essas células dendríticas estão funcionalmente comprometidas pela injúria da matriz extracelular e tecidual, facilitando a infecção pelo *M. tuberculosis*. Alguns macrófagos infectados permanecem no tecido pulmonar. A partir da fusão do fagossomo e do lisossomo, antígenos podem ser processados e posteriormente apresentados aos linfócitos T auxiliares (CD4+), através do MHC de classe II, presente apenas em macrófagos, células dendríticas e linfócitos B (também denominados células apresentadoras de antígenos). Células CD4+ Th1 desempenham a função principal na resposta imune à micobactéria. Contudo, células T citotóxicas (CD8+), que reconhecem antígenos oriundos do citoplasma (tumoraes ou virais), também participam da resposta imune ao *M. tuberculosis*. Células T CD8+ são capazes de reconhecer fragmentos peptídicos ligados ao MHC classe I, moléculas expressas em praticamente todas as células diferenciadas ou maduras do organismo. Os linfócitos ativados liberam citocinas e recrutam outros linfócitos, macrófagos e fibroblastos. As citocinas, moléculas produzidas e secretadas por diferentes células imunocompetentes, após algum estímulo, são um componente central da defesa contra as micobactérias. Em todos os estágios da resposta imune, as citocinas produzidas participam dos processos regulatórios, assim como das funções efetoras. A principal citocina envolvida na formação do granuloma é o TNF- α , liberado pelos macrófagos logo após a exposição a antígenos do *M. tuberculosis*. O TNF- α recruta neutrófilos e monócitos circulantes ao mesmo tempo em que outras citocinas, como o IFN- γ

produzido pelas células T e pelas células NK, potencializa as atividades microbicidas, ativando macrófagos e células dendríticas (4). Nos fumantes, a ação da nicotina, através do receptor alfa7-nicotínico, reduz a produção de TNF- α pelos macrófagos e, dessa forma, impede a sua ação protetora e favorece o adoecimento (4-6).

O reconhecimento da micobactéria e a posterior secreção de IL-12 por macrófagos são processos iniciados antes da apresentação de antígenos do *M. tuberculosis* aos linfócitos T. A IL-12 induz a produção de IFN- γ em células NK, na fase inicial da resposta imune, e também induz a ativação, a diferenciação, a produção de IFN- γ e a expansão de células Th1 antígeno-específicas. Esse perfil de reação imune, chamado de resposta Th1, tem como objetivo final destruir o *M. tuberculosis*, formando um granuloma fibrosado. Outra ação da fumaça do cigarro nesse ponto é a promoção seletiva de *downregulation* na produção de IL-12 e de TNF- α , o que compromete a formação do granuloma e a prevenção do desenvolvimento de doença ativa que, em indivíduos imunocompetentes, contém a infecção nesse estágio (4-6).

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA ASSOCIAÇÃO TUBERCULOSE/TABAGISMO

Existem evidências suficientes de que o tabagismo atua como um fator de risco para tuberculose latente e tuberculose ativa, assim como no aumento da mortalidade por tuberculose. Em um estudo de coorte prospectivo realizado em Taiwan, foi encontrado um aumento de duas vezes no risco de tuberculose ativa em fumantes comparados a não fumantes, e os autores chegaram à conclusão de que 17% dos casos de tuberculose naquela população estudada eram atribuídos ao tabagismo (7).

Fumantes, quando comparados com aqueles que nunca fumaram, mostram um significativo aumento na mortalidade por tuberculose (Tabela 2). Para os fumantes sem história prévia de tuberculose, o risco de morte por tuberculose chega a ser nove vezes maior quando comparados com aqueles que nunca fumaram. Quando os fumantes cessam o consumo de tabaco, o risco de morte por tuberculose cai significativamente (65% comparado com aqueles que continuam o vício). Portanto, a cessação do tabagismo é um importante fator para a redução da mortalidade por tuberculose (8).

Tabela 2 - Risco atribuído ao tabagismo na mortalidade por tuberculose.

Status tabágico	Indivíduos, n	Prevalência do tabagismo, %	RR	IC95%	Risco atribuído ao tabagismo, %
Fumante	90.580	25,55	3.37	1,4-8,1	37,7
Ex-fumante	23.787	3,65	2.02	0,7-6,0	6,9
Não fumante	270.488		1.00		
Total					44,6

RR: risco relativo.

Fonte: Chi-Pang et al. (8).

No Brasil, foi comprovado que homens com história de tuberculose são 4,1 vezes mais propensos a apresentar obstrução ao fluxo aéreo do que aqueles sem esse diagnóstico. Isso mantém-se inalterado após o ajuste por idade, sexo, escolaridade, raça, tabagismo, exposição a poeira e fumaça, morbidade respiratória na infância e morbidade atual. Em conclusão, a história de tuberculose está associada à obstrução das vias aéreas em adultos de meia-idade ou mais velhos (9).

A exposição à fumaça de tabaco (tabagismo passivo) vem sendo sistematicamente associada ao maior risco de infecções respiratórias, e a história de tabagismo dos pais já faz parte da investigação de episódios de infecções respiratórias em crianças. Recentemente, também tem sido envolvido o maior risco de infecção por tuberculose; em uma avaliação feita com crianças em uma região endêmica para tuberculose, a carga tabágica dos pais esteve significativamente associada ao risco de adoecimento por tuberculose, mesmo após o ajuste de fatores associados (10).

Dessa forma, o comprometimento através do tabagismo passivo também é uma preocupação em relação ao adoecimento por tuberculose, e todos os fumantes portadores de tuberculose devem também ser orientados quanto aos malefícios que seu vício pode causar aos outros indivíduos, principalmente seus comunicantes, que apresentam maior risco de contrair tuberculose ativa. Em um estudo feito com crianças que eram contatos intradomiciliares de pacientes com tuberculose (11), o tabagismo passivo, confirmado pela medida dos níveis de cotinina na urina, foi um importante fator de risco para o adoecimento por tuberculose (OR = 5,39; IC95%: 2,44-11,91).

O reconhecimento dessa associação torna claro que é de suma importância considerar o combate da exposição à fumaça do tabaco nos esforços para se reduzir o risco de tuberculose e que, na abordagem do fumante que apresenta tuberculose, é imperativo o tratamento para essas duas enfermidades que comprometem principalmente o sistema respiratório (12).

PERSPECTIVAS

Apesar dos níveis de evidências da associação entre tabagismo e tuberculose, as principais diretrizes mundiais sobre tuberculose trazem pouca informação sobre a necessidade do combate ao tabagismo para o melhor controle da tuberculose. Para que um programa de controle da tuberculose seja efetivo, o sistema de saúde não pode ser indiferente com o controle do tabagismo. Na prática clínica diária, duas ações principais devem ser instituídas para que o programa de controle do tabagismo esteja envolvido no programa de controle da tuberculose: promover o tratamento da dependência ao tabaco para os pacientes que se apresentam enfermos com tuberculose e tornar o local onde esse tipo de doente recebe

assistência e tratamento para a tuberculose em um ambiente livre do tabaco (12).

Como a epidemia tabágica é crescente e o controle da tuberculose ainda está muito longe de ser alcançado, as perspectivas futuras são preocupantes. Isso é o que ficou provado em um estudo no qual foi aplicado um modelo matemático avaliando o impacto do tabagismo na incidência de tuberculose. Baseado na curva de tendência do tabagismo e na projeção de incidência, prevalência e mortalidade de tuberculose de

2010 a 2050, o cálculo estima que o tabagismo produzirá um excesso de 18 milhões de casos de tuberculose e de 40 milhões de mortes caso o número de fumantes em todo o mundo continue com a mesma tendência. O efeito do cigarro aumentará o número de casos de tuberculose em 7% (274 milhões vs. 256 milhões) e de mortes em 66% (101 milhões vs. 61 milhões), tornando ainda mais complexa a possibilidade de se atingir as metas de controle da tuberculose estipuladas pela Organização Mundial da Saúde (13).

REFERÊNCIAS

1. van ZylSmit RN, Pai M, Yew WW, Leung CC, Zumla A, Bateman ED, Dheda K. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *EurRespir J*. 2010 Jan;35(1):27-33.
2. Bates M.N., Khalakdina A., Pai M., Chang L., Lessa F., Smith K.R. (2007). The risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167:335-342.
3. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco Smoke, indoor air pollution and Tuberculosis: a systematic review and meta-analysis *PLoS Med*. 2007 ;4(1):20.
4. Flynn J, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Ann Rev Immunol*2001;(19):93-129.
5. North RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Ann Rev Immunol*2004;(22): 599-623
6. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* 2009;(360):2445-2454
7. Lin HH, Ezzati M, Chang HY, Murray M. Association between Tobacco Smoking and Active Tuberculosis in Taiwan. *Am J Respir-Crit Care Med*. 2009 180(5):475-80.
8. Chi-Pang Wen, Ta-Chien Chan, Hui-Ting Chan, Min-Kuang Tsai, Ting-Yuang Cheng, Shan-Pou Tsai. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:156-165
9. Menezes AMB, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muin A., LopezMV Valdivia G, Montes de Oca M, Talamoe C, Pertuze J, Victora CJ for the Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *EurRespir J* 2007; 30: 1180-1185
10. du Preez K, Mandalakas AM, Kirchner HL, Grewal HMS, Schaaf HS, van Wyk, SS, Hesselring AC. Environmental tobacco smoke exposure increases Mycobacterium tuberculosis infection risk in children. *IJTL* 2011;15:1490-1497
11. Altet MN, Alcaide J, Plans P, et al. Passive Smoking and risk of pulmonary tuberculosis in children immediately following infection: a case control study. *Tuber Lung Dis*. 1996;77:537-544.
12. World Health Organization. The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics. WHO, 2007;390:1-88.
13. Basu S, Stuckler D, Bitton A, Glantz SA. Projected effects of tobacco smoking on worldwide tuberculosis control: mathematical modeling analysis. *BMJ* 2011;4:343.