

Interferência do tabaco no sistema imunitário – estado atual e perspectivas – revisão da literatura

André Luis Giusti
Acadêmico da Faculdade de Medicina –
Universidade de Brasília – DF
Brasília – DF [Brasil]
giusti@aluno.unb.br

A cada dez minutos morre uma pessoa no mundo devido ao uso do tabaco e esse número está aumentando rápido, principalmente pelo consumo, concomitante, de outras drogas. Se essa tendência não se inverter, antes do ano 2020, 10 milhões de mortes ocorrerão em 70% dos países em desenvolvimento. O cigarro é uma das substâncias mais consumidas no Brasil. Cerca de 41,1% dos estudantes de escolas públicas e particulares já experimentaram cigarro; especificamente no Distrito Federal, esse número diminuiu para 28,7%. No Distrito Federal, a idade média de início do uso do cigarro é de 13 a 14 anos. Em relação aos estudantes de medicina, o tabagismo vem diminuindo no decorrer dos anos, mostrando tendência à estabilização. Na Universidade de Brasília (Unb), a prevalência de fumantes é de 14,7%. O tabaco, além de possuir uma série de substâncias, induz a inúmeras reações que acabam gerando imunodepressão, com o aumento das células de defesa. Existem diferenças entre a quantidade de cigarro fumado e as respostas geradas, fato ao qual se deve a alta complexidade tanto do tabaco quanto das respostas que ocorrem no homem.

Palavras-chave: Cigarro. Nicotina.
Sistema imunitário. Tabaco.

Abreviaturas

LT	–	Linfócito T
LB	–	Linfócito B
CCN	–	Célula citotóxica natural
CPH 1	–	Complexo de histocompatibilidade de classe 1
CPH 2	–	Complexo de histocompatibilidade de classe 2
VIH	–	Vírus da imunodeficiência humana
SIDA	–	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ACTH	–	Hormônio adrenocorticotrópico
FNT	–	Fator de necrose tumoral
IFN	–	Interferon
IL	–	Interleucina
TAP	–	Transportador associado ao processamento de antígeno
LTCD4 +	–	Linfócito T CD 4
LTCD8 +	–	Linfócito T CD 8
LTA1	–	Linfócito T auxiliar tipo 1
LTA 2	–	Linfócito T auxiliar tipo 2
IP3	–	Inositol 1, 4, 5 trifosfato
MEC	–	Mecamilamina
CON A	–	Concavalina A
FHG	–	Fitohematoglutamina
DAG	–	Diacilglicerol
PKC	–	Fosfoquinase
PLC	–	Fosfolipase
GPT	–	Glicoproteína do tabaco
HAPs	–	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
OMS	–	Organização mundial de Saúde
Ig	–	Imunoglobulina
LMP	–	Subunidades selecionadas dos proteasomas
CORT	–	Corticotrofina

1 Introdução

1.1 Estado atual

A prevalência do consumo de substâncias psicoativas está aumentando (VIEGAS et al., 2006; COOK et al., 2004; SILVA; YONAMINE, 2004) e o cigarro se enquadra nessa expansão (FINE et al., 2002; SILVA; YONAMINE, 2004). O cigarro possui cerca de 4.700 substâncias químicas 10(JIAO; AO; XIONG, 2006). Estima-se que, aproximadamente, um terço da população brasileira adulta fume, perfazendo, algo em torno de 11 milhões de mulheres e 16 milhões de homens (CAVALCANTE, 2005). O maior número de fumantes concentra-se na faixa etária entre 20 e 49 anos de idade (PLANETA; CRUZ, 2005). Existe um grande número de fumantes em idade escolar 21(TAVARES; BERIA; SILV, 2001) , o que caracteriza o tabagismo também como uma doença pediátrica (CAVALCANTE, 2005).

O tabagismo está associado com o desenvolvimento de diversas doenças, entre as quais a pneumonia, que afeta 51% dos fumantes contra 17 % dos não-fumantes. O risco para a doença do legionário por maço de cigarros, consumido diariamente é de 121%. Quanto ao risco de infecção por meningococcos, que chega a afetar 14% de não-fumantes, em relação aos fumantes, esse porcentual sobe para 36% (ARCAVI; BENOWITZ, 2004). A fumaça do cigarro é associada com essa infecção bacteriana na nasofaringe.

O tabaco torna-se um fator substancial para o aumento do risco de se desenvolver uma doença periodontal. Os fumantes têm de 2,5 a 6 vezes mais risco de desenvolvê-la do que os não- fumantes e esse risco está relacionado diretamente com o número de cigarros fumados por dia. O risco para o desenvolvimento de úlceras, causadas principalmente por *Helicobacter pylori*, aumenta severamente (ARBES Jr. et al., 2001). As úlceras gástricas correspondem a 4,1% em relação a 1,8% em não-fumantes, e as úlce-

ras duodenais, a 50% na comparação com 39,8% em não-fumantes.

Em infecções virais, como as gripes normais de inverno, existem diversos estudos que confirmam a maior severidade em fumantes (ARCAVI; BENOWITZ, 2004). A síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) também tem evolução mais rápida e uma maior severidade em fumantes do que em relação aos não-fumantes (ARCAVI; BENOWITZ, 2004).

Em doenças como a tuberculose, o uso crônico do fumo pode duplicar o risco de adquirir esse mal, pois está associado diretamente ao número de cigarros fumados por dia (ARCAVI; BENOWITZ, 2004). Assim, pode-se evidenciar que o uso do tabaco remonta a um enorme problema de saúde coletiva que, por sua vez, gera diversas mortes prematuras (ARCAVI; BENOWITZ, 2004; CAVALCANTE, 2005; MENEZES; HORTA; OLIVEIRA, 2002; PLANETA; CRUZ, 2005) e, conseqüentemente, resulta em diversos gastos para o governo.

Muitas das alterações estruturais que levam à infecção são causadas por um grande número de componentes da fumaça do cigarro, como a acroleína, o acetaldeído, o formaldeído, os radicais livres, produzidos por reações químicas, o óxido nítrico, entre outros (SOPORI; KOZAK, 1998; SOPORI, 2002).

O tabaco constitui-se de uma fase gasosa e outra particulada (SOPORI; KOZAK, 1998; SOPORI, 2002) que, por sua vez, está relacionada às propriedades imunossupressoras, que afetam tanto a imunidade celular quanto a humoral. Com relação à imunidade celular, ele pode afetá-la tanto quantitativa quanto qualitativamente.

1.2 Imunidade celular – aspectos quantitativos

Com relação à imunidade celular, fumantes de longa data exibem elevada contagem de leucócitos – aproximadamente, 30% maior do que os não-fumantes. Esse aumento foi relacio-

nado com a quantidade de nicotina (ARCAVI; BENOWITZ, 2004). Existem duas hipóteses que explicam esse crescimento (MENEZES; HORTA; OLIVEIRA, 2002). A primeira sugere que a nicotina induz a liberação de catecolaminas, aumentando os níveis de leucócitos (MENEZES; HORTA; OLIVEIRA, 2002); já a segunda reporta que a fumaça do cigarro estimula diretamente a produção de leucócitos, via medula óssea (MENEZES; HORTA; OLIVEIRA, 2002), pois, em fumantes de longa data, foram encontrados leucócitos com alterações em sua forma, assim como um aumento nos níveis de L-selectina e mieloperoxidase, o que sugere que fatores liberados de macrófagos alveolares, como o FNT, ILs 1 e 8, e o fator estimulador de colônia de granulócitos são, provavelmente, responsáveis pela estimulação na medula óssea (McALLISTER-SISTILLI et al., 1998).

Já em fumantes leves e moderados (média de 50 maços/ano), verifica-se um significativo aumento na contagem de LinfócitoT (LT) CD3+ e CD4+ e uma pequena tendência ao crescimento do LT CD8+. Em fumantes de longa data, observou-se o predomínio do LT CD8+ em detrimento dos LT CD4+. Ambas as situações foram reversíveis após o término do hábito de fumar em, aproximadamente, três anos. Em fumantes moderados, que fumam esporadicamente, não foram encontradas diferenças entre os LT CD4+ e T CD 8+ (ARCAVI; BENOWITZ, 2004).

A diminuição de LT CD4+ em fumantes de longa data pode contribuir para a susceptibilidade à infecção, pois essas células facilitam a proliferação de LB, sua diferenciação e síntese de imunoglobulinas. O aumento de LT CD8+, observado nesses mesmos fumantes, sugere uma associação com as neoplasias e infecções. Todas as contagens foram feitas no sangue periférico (ARCAVI; BENOWITZ, 2004).

Se, por um lado, observou-se que em fluidos pulmonares houve uma diminuição, percentual e absoluta, da relação de LT CD4+/CD8+, em fumantes moderados em relação aos não-fumantes, por outro, verificou-se um aumento de neutrófilos nos brônquios, pois componentes

oxidativos, presentes no cigarro, geram o efeito de seqüestro, sendo, em grande parte, a causa da destruição do pulmão no enfisema (ARCAVI; BENOWITZ, 2004).

O tabaco ativa, portanto, o aumento de neutrófilos e monócitos que, por sua vez, produzem grande quantidade de proteases e oxidantes, gerando desequilíbrio entre antiproteases e antioxidantes, que resulta na lesão pulmonar. Esse tipo de lesão embasa uma teoria para a patogenia do enfisema pulmonar, cuja maior causa é o cigarro (ARCAVI; BENOWITZ, 2004; JIAO; AO; XIONG, 2006; MENEZES; HORTA; OLIVEIRA, 2002).

Foi observado também que a fumaça do cigarro inibe a proliferação epitelial alveolar e induz à apoptose. Tal processo também ocorre por meio do estresse oxidativo, que destrói a parede celular e gera o enfisema pulmonar (JIAO; AO; XIONG, 2006).

1.3 Imunidade celular – aspectos qualitativos

Muitos estudos mostram que a fumaça do cigarro afeta as funções dos leucócitos. Em fumantes, de modo geral, os leucócitos exibem depressão na sua migração e quimiotaxia, comparados a sua função normal (ARCAVI; BENOWITZ, 2004). Dos constituintes do tabaco, os aldeídos insaturados (acrolina e crotonaldeído) são os maiores contribuintes para a inibição dessas propriedades. Foi evidenciado que componentes não-voláteis do tabaco inibem a quimiotaxia, por diferentes mecanismos dos anteriores, e não diretamente a migração. A nicotina não tem efeitos diretos na migração e na quimiotaxia de polimorfonucleares (ARCAVI; BENOWITZ, 2004).

O cigarro fumado diminui a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 e IL-6. Há também uma diminuição e supressão da IL-2 e IFN γ produzidos (SOPORI; KOZAK, 1998). O mais potente inibidor dessas citoquinas é a hidroquinona, um componente fenólico da fumaça

do cigarro. Já a nicotina não tem o mesmo efeito (McALLISTER-SISTILLI et al., 1998; SINGH et al., 2000; SOPORI; KOZAK, 1998). As citoquinas IL-1 e IL-6 são importantes para a defesa contra invasores; sua depressão gera susceptibilidade, principalmente, para a infecção por pneumococos (ARCAVI; BENOWITZ, 2004).

Com relação aos efeitos qualitativos dos linfócitos, observa-se uma redução das Células Citotóxicas Naturais (CCNs). Essa alteração parece ser reversível, após um período de recuperação de seis semanas. Tais células são importantes para a atuação na primeira linha de defesa contra vírus e infecções por micróbios (ARCAVI; BENOWITZ, 2004). A nicotina inibe as ligações antígeno anticorpos por meio do enfraquecimento da sinalização e da supressão intracelular da resposta ao cálcio (ARCAVI; BENOWITZ, 2004; KALRA et al., 2004; SOPORI; KOZAK, 1998; SOPORI, 2002). A ativação da fosfolipase (PLC) promove uma hidrolisação do fosfatidil-inositol-bisfosfato, a do diacilglicerol (DAG) e do Inositol (ARBES Jr. et al., 2001; CAVALCANTE, 2005; COOK et al., 2004) trifosfato (IP-3). Este último estimula a liberação de cálcio dos locais de armazenamento intracelulares, aumentando sua quantidade no citosol (SOPORI; KOZAK, 1998; SOPORI, 2002).

A exposição crônica à fumaça do cigarro, de oito a trinta meses, mantém as porcentagens de células T e B no baço, em níveis sem diferença significativa em relação aos não-fumantes (ARCAVI; BENOWITZ, 2004). O fumo inibe a proliferação mediada pelo receptor de LT, sendo associado, com um decréscimo à resposta proliferativa, às células T mitogênicas, CON A e/ou fitohemaglutinina (ARCAVI; BENOWITZ, 2004; SOPORI; KOZAK, 1998; SOPORI, 2002).

A fumaça do cigarro afeta, de várias maneiras, os estoques intracelulares de cálcio. Ela está associada a uma inibição do receptor do LT, por mediação das respostas dependentes de cálcio, indicando que a habilidade de células esplênicas em aumentar os níveis desse íon, após ligação com o receptor, foi significativamente re-

duzida depois de exposta à fumaça do cigarro (KALRA et al., 2000).

A exposição crônica de longa data não ativa a fosforilação da PLC, o que não gera a hidrolização (SOPORI; KOZAK, 1998). A exposição crônica à fumaça do cigarro, incluindo a nicotina, diminui os níveis de IP-3, não havendo mobilização do cálcio em resposta à ligação com seu receptor (SOPORI; KOZAK, 1998). A constante presença de altos níveis de IP-3 pode regular para baixo os estoques de cálcio intracelulares, resultando em uma falha na mobilização do cálcio nessas células (SOPORI; KOZAK, 1998).

A constitutiva ativação da fosfotirosinacina-se gera anergia nos LTs, em exposição crônica, pois suprime os estoques iônicos de cálcio (KALRA et al., 2000; SOPORI; KOZAK, 1998). Surpreende o fato de que células esplênicas em ratos tratados cronicamente com nicotina têm apresentado grande aumento intracelular de IP-3, além de demonstrar que são incapazes de proliferar celularmente até a fase S do ciclo celular (McALLISTER-SISTILLI et al., 1998).

1.4 Imunidade humoral

Na imunidade humoral, há uma diminuição sérica de até 20% dos níveis de IgA, IgG e IgM em fumantes (ARCAVI; BENOWITZ, 2004) sendo reversível ao parar de fumar, com exceção dos níveis de IgA no sangue periférico (SOPORI; KOZAK, 1998; SOPORI, 2002).

Nos fluidos pulmonares, a IgG possui o dobro do valor normal (SOPORI; KOZAK, 1998). Esse crescimento pode ser explicado por estimulação local de IGs, aumentando sua produção, ou por meio do processo de exsudação delas do plasma para os espaços alveolares, em resposta à inalação de fumaça. A capacidade de opsonização e a resposta a uma variedade de antígenos, seja por infecção, seja por vacinação, estão diminuídas em fumantes (SOPORI; KOZAK, 1998; SOPORI, 2002).

Fumantes têm altos níveis séricos de IgE e produzem altos níveis de IL-4 (ARBES Jr. et

al., 2001; SOPORI, 2002). A fumaça do cigarro pode afetar a resposta imune, alterando a taxa entre LTA 1 e 2. De fato, a hiper-reatividade das vias aéreas é observada pela mudança dos tipos celulares. A produção aumentada de IL-4, além de estimular a produção de IgE, regula para baixo a produção de LTA 1. O cigarro pode efetivamente atuar como adjuvante para facilitar a sensibilização de alérgenos primários a antígenos inertes (ARCAVI; BENOWITZ, 2004). Partículas da fumaça do cigarro geram efeito irritativo na superfície epitelial, causando danos à mucosa e facilitando a penetração de alérgenos na camada epitelial (DA COSTA E SILVA; KOIFMAN, 1998).

O tabaco reduz os níveis de proteína TAP1, que corresponde ao transportador associado à apresentação de antígenos, mas não dos níveis protéicos de TAP2, LMP2 ou LMP7. Essa diminuição depende da dose. 30% é suficiente para saturá-la; doses superiores não ocasionam maiores reduções (FINE et al., 2002), o que gera, dessa forma, uma redução na apresentação de antígenos, diminuindo a imunidade humoral.

O tabaco também reduz os níveis de complexo de histocompatibilidade (CPH) de classe 1 (ARCAVI; BENOWITZ, 2004; FINE et al., 2002) de membrana, por meio de sua ação sobre a molécula de Transportador associada ao processamento de antígeno (TAP)1 (FINE et al., 2002), sem agir diretamente na molécula de CPH de classe 1. Isso é importante, pois a redução do CPH de classe 1 pode prevenir o reconhecimento de certos oncogenes pelo sistema imune, com possibilidade de originar células tumorais sem que sejam detectadas pelos sistemas. A expressão de β 1 integrina não sofre redução (FINE et al., 2002).

1.5 Nicotina, um importante imunossupressor do tabaco

Um dos maiores componentes da fumaça do cigarro é a nicotina e a sua imunossupressão

é causada pela diminuição do cálcio intracelular (KALRA et al., 2000). Ambas as exposições crônicas e agudas de nicotina inibem a CON A (McALLISTER-SISTILLI et al., 1998; SINGH et al., 2000), mas a inibição das células do baço só ocorre por meio da exposição crônica; não há interferência da exposição aguda nesse aspecto (SINGH et al., 2000), ou seja, enquanto os efeitos crônicos da nicotina afetam a proliferação das células T nas células do sangue periférico e baço, seus efeitos agudos são restritos ao sangue periférico. Desse modo, os mecanismos agudos e crônicos da nicotina são diferentes.

Os efeitos da nicotina no sistema nervoso central (SNC) são mediados por intermédio de receptores nicotínicos de acetilcolina (ACH) e essas interações são bloqueadas por um antagonista desses receptores, a matriz extracelular (MEC) (McALLISTER-SISTILLI et al., 1998), que consegue reverter os efeitos gerados das células no sangue periférico. Sozinha, a MEC não afeta a resposta dos CAAs, ou do CON A, ou seja, ela deve ser tratada em conjunto com a nicotina (KALRA et al., 2000).

O tratamento com exposição aguda de nicotina não afeta a mobilização do cálcio intracelular ou a ativação da proteína tirosina kinase (PTK) ou PLC (KALRA et al., 2000). Animais adrenalectomizados respondem à exposição crônica, mas não à aguda (SINGH et al., 2000). A exposição aguda de nicotina na proliferação celular de linfócitos T está associada aos receptores nicotínicos periféricos e depende do eixo hipófise – pituitária – adrenal (HPA). Dessa forma, o sistema neuroendócrino e o imune estão intimamente relacionados. A exposição aguda estimula esse eixo HPA, causando rápida secreção de hormônio adrenocorticotrópico e aumentando os níveis de CORT no plasma. Já a exposição crônica, ao contrário da aguda, independe desse eixo; logo, não provoca aumento nos níveis plasmáticos de corticosterona (SINGH et al., 2000).

A nicotina pode aumentar a expressão de macrófagos que liberam o FNT α 1 e IL-1 e regular, para cima, a expressão de moléculas de

adesão (WANG et al., 2004; BIRTWISTLE, 1996). Alguns dados mostraram ainda que uma concentração mais alta de nicotina pode inibir a TNF α 1 e a IL-1 (KALRA et al., 2000), diminuindo a resposta imunitária.

O efeito agudo da nicotina não resulta em mudanças na distribuição celular das células sanguíneas; já a exposição contínua provoca supressão mitogênica esplênica (SINGH et al., 2000). Os homens metabolizam a nicotina mais rapidamente. Estudos (FINE et al., 2002) mostram que os ratos fêmeas são mais susceptíveis aos efeitos da nicotina com relação ao peso corporal e ao consumo de água e comida.

Em seu estudo, Kalra e colaboradores (2004) e Sopori e outros (1998) observaram que a nicotina diminui os níveis de IL-1 β e FNT α , observando-se, dessa forma, queda da temperatura corporal em ratos, após a estimulação com turpentina. Infere-se desses estudos que a liberação de IL-1 β e TNF α está diretamente relacionada às mudanças na temperatura corporal.

A nicotina pode ser extremamente benéfica com relação a certas doenças, como o mal de Parkinson, principalmente para os sintomas agudos (QUIK; KULAK, 2002). A nicotina pura não tem nenhum efeito carcinogênico (BIRTWISTLE, 1996), a não ser quando associada a outros elementos do tabaco.

1.6 Outros componentes do tabaco

Entre outros componentes do tabaco estão: HAPs, glicoproteína do tabaco (GPT), alcatrão e alguns metais. GPT e metais presentes na fumaça do cigarro possuem, de modo geral, atividade imunoestimulatória (MOERLOOSE et al., 2006; SOPORI; KOZAK, 1998).

Administrações agudas ou crônicas de HAPs podem tanto estimular quanto inibir a resposta imune (KALRA et al., 2000; SOPORI, 2002). Estudos (SOPORI, 2002) revelaram que os HAPs suprimem seletivamente a indução pelo IFN γ de quatro capacidades funcionais de macrófagos de murinas: fagocitose de antígenos

opsonizados por imunoglobulinas, produção de oxigênio reativo, expressão de CPH de classe 2 e síntese de óxido nítrico para matar microrganismos fagocitados. Além disso, os HAPs aumentam o metabolismo basal dos macrófagos e sua produção de IFN α , induzidos por LPS. Assim, os efeitos desses componentes refletem o balanço final entre os efeitos acumulativos imunossupressores e estimuladores.

1.7 Perspectivas

A partir da interpretação dos estudos realizados sobre a nicotina, pode-se concluir que ela tem efeito duplo. Em altas concentrações e em longos períodos, como exposições crônicas, induz os resultados observados por Sopori (2002) ao diminuir a concentração de FNT α e IL 1 β . Já em outras circunstâncias (WANG et al., 2004), ocorre o inverso ao induzir a ativação inflamatória, o que se deve, principalmente, ao tempo de exposição. Talvez a exposição crônica à nicotina possa gerar um grau de anergia em macrófagos, que libere menos quantidade de IL1 β e TNF α ; ao contrário, a exposição aguda estimula a liberação dessas citocinas. Reconhecendo a febre como uma manifestação da inflamação e ativação da resposta imune inata, pode-se concluir que a nicotina, em longo prazo, diminui o excesso de resposta inflamatória, que resulta em uma consequência “benéfica” na resposta imune.

A ciência pode ter um futuro promissor por meio do entendimento e da atuação da nicotina. Não se sabe, atualmente, se o efeito benéfico da nicotina tem relação com a teoria da hormese, ou seja, se, em doses muito baixas de nicotina, atuando isoladamente, também produz os mesmos efeitos benéficos de concentrações mais altas. Nenhuma hipótese foi esclarecida, pois ainda não é sabido, com exatidão se o sistema imunitário funciona de acordo com a teoria hormética (CALABRESE; BLAIN, 2005). Um bom modelo para constatar se a nicotina teria efeito hormético seria o uso de animais *in vivo*.

Do mesmo modo, não se conhece, com precisão, como a nicotina induz o efeito benéfico; provavelmente, seria uma diminuição da regulação da expressão dos genes de IL1 e FNT. Um bom modelo para explicar essa ação seria por meio de experiências de nocaute gênico em ratos ou camundongos, analisando, posteriormente, a expressão do gene.

Um fato intrigante e desconhecido é a relação do fumo com o não-desenvolvimento de doenças em fumantes de longa data. Não é raro encontrar fumantes crônicos com a função cardiopulmonar normal, sem sinais de enfisema no pulmão e com a função imunitária íntegra, sem o desenvolvimento de infecções oportunistas, principalmente por bactérias e vírus. Uma provável hipótese para essa situação seria a grande eficiência de mecanismos de reparo relacionado ao material genético. Outra hipótese seria, talvez em decorrência da primeira, a manutenção da função da cadeia respiratória, com a qual não se consegue produzir grandes quantidades de oxigênio reativo, comum em muitos fumantes, diminuindo os possíveis efeitos mutagênicos. Outro fator que, provavelmente, se une aos anteriores seria o uso, por parte desses fumantes, aliado ao “privilegio genético”, de antioxidantes naturais, como vitaminas C e E, uma vez que seus altos níveis plasmáticos podem agir antagonicamente.

Não existem hipóteses concretas que expliquem os níveis aumentados de IgE nas vias aéreas de fumantes. Pode-se relacionar seu aumento com o deslocamento de linfócitos para a produção de LTa2. Com isso, existe maior produção de IL-4 e, conseqüentemente, estimulação de IgE. Para verificar tal hipótese, poder-se-ia fazer experimentos *in vitro*, aplicando-se anticorpos anti-IL-4, para constatar se aumentaria ou não a produção de IgE, ou, então, estimular fatores de transcrição do gene da estatina 6, que promovem a expressão de IL-4 e de outras citocinas liberadas por Ta2.

Apesar de a nicotina ser considerada o maior componente imunossupressor do tabaco, não se sabe se a hidroquinona tem efeito se-

melhante. Em geral, há controvérsias, mas não existem estudos comparando os dois componentes do tabaco, especificamente. Uma forma de analisar esses efeitos seria por meio de estudos experimentais randomizados.

Para o futuro, pode-se esperar pesquisas que evitem a imunodepressão causada pela anergia dos LT por meio da indução do aumento do cálcio intracelular, independentemente da ação do IP-3, para que, dessa forma, os LT sejam novamente ativados. Provavelmente, pesquisas relacionadas a vacinas que induzem essa aceleração são idéias que possam surgir, mas, sem dúvida, a prevenção do uso do tabaco é o melhor caminho a seguir.

Tobacco interference in the immunized system – actual condition and perspectives – literature revision

At every ten minutes a person dies in the world on account of the misuse of tobacco and this number is enlarging speedily mainly by using other drugs at same time. If by this general run of things don't will change before of the 2020, there will be 10 millions of deaths in 70% of countries in way of development. In Brazil the cigarette is the more consumed material. About 41.1% of students specifically of Federal District in public and particular schools did proved cigarettes. In the Federal District as rough average for using cigarette is about 13 to 14 years. Reporting the medicine students the tobaccoism is reducing year by year, with great establishment tendency. At the Universidade de Brasilia (Unb) there are no more that 14.7% of smokers. The tobacco has a lot of materials that makes reactions that accomplish an immunosuppression with increasing of defense cells. There is a difference between great deal of smoked cigarettes and the answering produced, because of the great complexity as much of the tobacco as of the answers that had occurred in the person.

Key words: Cigarette. Nicotine. Immunized system. Tobacco.

Referências

- ARBES, S. J. Jr.; AGUSTSDOTTIR, H.; SLADE, G. D. Environmental tobacco smoke and periodontal disease in the United States. *Am J Public Health*, v. 91, p. 253-257, 2001.
- ARCAVI, L.; BENOWITZ, N. L. Cigarette smoking and infection. *Archives of Internacional Medicine*, v. 164, n. 20, p. 2206-2216, 2004, Nov 8.
- BIRTWISTLE J, Hall K, Does nicotine have beneficial effects in the treatment of certain diseases? *British journal of nursing*, v. 5, n. 19, p. 1195-1202, nov. 1996.
- CALABRESE, E. J.; BLAIN, R. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicology and applied pharmacology*. fev1; v 202, n. 3, p. 289-301, 2005.
- CAVALCANTE, T. M. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. *Rev. psiquiatr. clín.*, v. 32, n. 5, p. 283-300, set./out. 2005.
- COOK, R.; ZHU, X.; COLEMAN, R.; BALLAS, B.; WALDSCHMIDT, T.; RAY, N.; LABRECQUE, D.; COOK, B. T-cell activation after chronic ethanol ingestion in mice. *Alcohol, Elsevier*. volume 33, Issue 3, p. 175-181, jul. 2004.
- DA COSTA E SILVA, V. L.; KOIFMAN, S. Smoking in Latin America: a major public health problem. *Caderno de Saúde Pública*, 14 Suppl 3, p. 99-108, 1998.
- FERREIRA, P. E. M. F.; MARTINI, R. K. Cocaína: lendas, história e abuso. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 23, n. 2, p. 96-99, 2001.
- FINE, C. I.; HAN, C. D.; SUN, X.; LIU, Y.; McCUTCHEON. Tobacco reduces membrane HLA class I that is restored by transfection with transporter associated with antigen processing 1 cDNA. *Journal of Immunology*, v. 169, n. 10, p. 6012-6019, nov. 15, 2002.
- GODY, A. M. M.; MUZA, MAESTRINI, G.; COSTA, M. P.; γ, M. L. T. Consumo de substâncias psicoativas entre estudantes de rede privada no Distrito Federal, *Rev. Saúde Pública*, 25, v. 2, p. 150-156, 1991.
- JIAO, Zong-Xian; AO, Qi-Lin; XIONG. Mi Cigarette smoke extract inhibits the proliferation of alveolar epithelial cells and induces apoptosis *Acta Physiologica Sinica*, v 58, n 3, p. 244-254, jun. 25, 2006.
- KALRA, R.; SINGH, S. P.; PENA-PHILIPPIDES, J. C.; LANGLEY, R. J.; RAZANI-BOROUJERDI, S.; SOPORI, M. L. Immunosuppressive and Anti-Inflammatory Effects of Nicotine Administered by Patch in an Animal Model. *Clinical and Diagnostic Laboratorial Immunology*, 2004 May; v. 11, n. 3, p. 563-568.

KALRA, R.; SINGH, S. P.; SAVAGE, S. M.; FINCH, G. L.; SOPORI, M. L. Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T cells and depletes IP3-sensitive Ca(2+) stores. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000 Apr. v. 293, n. 1, p. 166-71.

McALLISTER-SISTILLI, C. G.; CAGGIULA, A. R.; KNOFF, S.; ROSE, C. A.; MILLER, A. L.; DONNY E. C. The effects of nicotine on the immune system. *Psychoneuroendocrinology*, n. 2, p. 175-187, feb. 23, 1998.

MENEZES, A. M. B.; HORTA, B. L.; OLIVEIRA, A. L. B. *et al.* Attributed risk to smoking for lung cancer, laryngeal cancer and esophageal cancer. *Rev. Saúde Pública*, v. 36, n. 2, p. 129-134, apr. 2002.

MOERLOOSE, K. B.; ROBAYS, L. J.; MAES, T.; BRUSSELLE, G. G.; TOURNOY, K. G.; JOOS, G. F. Cigarette Smoke Exposure Facilitates Allergic Sensitization. *Mice Respir. Research*, p. 7-49, apr. 29, 2006.

PLANETA, C. S.; CRUZ, F. C. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. *Rev. psiquiatr. clín.*, v. 32, n. 5, p. 251-258, set./out. 2005.

QUIK, M.; KULAK, JM. Nicotine and nicotinic receptors; relevance to Parkinson's disease. *Neurotoxicology*, v. 23, n. 4-5, p. 581-94, oct. 23, 2002.

SILVA, O. A.; YONAMINE, M. Uso de drogas entre trabalhadores de regiões do Brasil. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. São Paulo, *Rev. Saúde Pública*, v. 38, n. 4, p. 552-556, 2004.

SINGH, S. P.; KALRA, R.; PUTTFARCKEN, P.; KOZAK, A.; TESFAIGZI, J.; SOPORI, M. L. Acute and chronic nicotine exposures modulate the immune system through different pathways. *Toxicology and applied Pharmacology*, v. 164, n. 1, p. 65-72, apr 1, 2000.

SOPORI, M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* v. 2, n. 5, p. 372-377, may 2002.

SOPORI, M. L.; KOZAK, W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *Journal of Neuroimmunology*, v. 83, n. 1-2, p. 148-56, mar. 15, 1998.

TAVARES, B. F.; BERIA, J. U. e L. Maurício Silva de. Prevalência do uso de drogas e desempenho escolar entre adolescentes. *Rev. Saúde Pública*, v. 35, n. 2, p. 150-158, abr. 2001.

VIEGAS, C. A. A.; ANDRADE, A. P. A.; BERNARDO, A. C. C.; FERREIRA, D. B. L.; GOMES, T. C.; SALES, M. R. Prevalência e característica do tabagismo em jovens da Universidade de Brasília. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 32, n. 1, p. 23-8, 2006.

WANG, Y; WANG, L; AI, X; ZHAO, J; HAO, X; LU, Y; QIAO, Z. Nicotine could augment adhesion molecule expression in human endothelial cells through macrophages secreting TNF-alpha, IL-1β. *International Immunopharmacology*, v. 4, n. 13, p. 1675-86, dec. 10, 2004.

Recebido em 14 mar. 2007 / aprovado em 5 jul. 2007

Para referenciar este texto

GIUSTI, A. L. Interferência do tabaco no sistema imunitário-estado atual e perspectivas-revisão da literatura. *ConScientiae Saúde*, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 155-163, 2007.



