

## Artigo

# A dependência do tabaco na pandemia e a relevância da associação COVID-19 e tabaco

Alberto José de Araújo<sup>1</sup>

## Resumo

Tabagismo e COVID-19 são duas pandemias que se associam. Todas as formas de consumo de tabaco aumentam o risco de COVID-19, inclusive a forma mais crítica que pode levar a um desfecho fatal. Compartilhar qualquer produto de tabaco é via de transmissão do SARS-CoV-2. Além disso, o consumo de cigarros convencionais, cigarros eletrônicos e tabaco aquecido, em portadores assintomáticos deste coronavírus, contribui para disseminar a COVID-19. Há aumento significativo do risco de testagem e diagnóstico da COVID-19 entre adolescentes e adultos jovens usuários de cigarros, e-cig ou uso dual. Por terem aumento da expressão da ECA2 nas vias aéreas inferiores, os fumantes, ex-fumantes e pacientes com DPOC são um grupo de risco para a infecção e agravamento da COVID-19, apresentando níveis elevados de proteína-C reativa (PCR), Dímero-D e das citocinas pró-inflamatórias. O tabagismo é um fator de risco para a progressão do COVID-19 em pacientes hospitalizados, com fumantes tendo o dobro de risco de progressão para formas mais graves comparados aos que nunca fumaram. Os médicos e profissionais de saúde pública devem coletar dados sobre o tabagismo como parte do manejo clínico e adicionar a cessação do tabagismo à lista de práticas para atenuar a pandemia de COVID-19.

Descritores: tabagismo, covid-19, progressão da doença, função imunológica, cessação.

## Abstract

Smoking and COVID-19 are two associated pandemics. All forms of tobacco use increase the risk of COVID-19, including the most critical form that can lead to a fatal outcome. Sharing any tobacco product is a route of transmission of SARS-CoV-2. In addition, the consumption of conventional cigarettes, e-cigarettes and heated not burn tobacco, in asymptomatic carriers of this coronavirus, contributes to the spread of COVID-19. There is a significant increase in the risk of testing and diagnosing COVID-19 among adolescents and young adults who use cigarettes, e-cig or dual use. Because they have increased expression of ACE2 in the lower airways, smokers, ex-smokers and COPD patients are at risk for infection and worsening of COVID-19, with high levels of C-reactive protein (CRP), D-dimer and pro-inflammatory cytokines. Smoking is a risk factor for COVID-19 progression in hospitalized patients, with smokers having twice the risk of progression to more severe forms compared to those who have never smoked. Physicians and public health professionals should collect data on smoking as part of clinical management and add smoking cessation to the list of practices to mitigate the COVID-19 pandemic.

Keywords: smoking, covid-19, disease progression, immunologic function, smoking cessation.

1. Pres. da Comissão de Combate ao Tabagismo da Associação Médica Brasileira (AMB), Membro da Comissão de Controle de Drogas Lícitas e Ilícitas do CFM, Membro: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) e da European Respiratory Society (ERS).

**Endereço para correspondência:** Rua Vilela Tavares, 36 – casa 1 – Méier, Rio de Janeiro, CEP: 20725-220 – RJ

**E-mail:** alberto.nett@gmail.com

## Introdução

Os efeitos nocivos do tabaco estão bem documentados na literatura científica, sendo a principal causa evitável de adoecimento e morte no mundo<sup>1</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que há 1,3 bilhões de fumantes no mundo, e que 8 milhões morrem anualmente por alguma doença tabaco relacionada<sup>2</sup>.

A COVID-19 se manifesta desde infecções assintomáticas a distúrbios respiratórios graves com disfunção de vários órgãos. Cerca de 20% são de grau moderado a grave, requerendo assistência hospitalar, e destes 5% são formas críticas, necessitando suporte ventilatório intensivo para tratar a insuficiência respiratória<sup>3</sup>. Entre os indivíduos que evoluem para as formas mais graves da COVID-19, encontram-se aqueles com diabetes mérito,

hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e câncer, doenças com reconhecida causalidade com o tabagismo<sup>4,5</sup>.

## Fisiopatogenia

Fumar é o principal fator de risco para doenças e infecções respiratórias graves, devido às mudanças estruturais no trato respiratório e a redução de sua resposta imune<sup>1,6,7,8</sup>. Os riscos de complicações pela COVID-19 são aplicáveis também aos usuários de narguilés, cigarros eletrônicos (e-cigs) e do tabaco aquecido, pois o usuário exala gotículas de vapor e propaga o SARS-Cov-2<sup>9,10,11</sup>. Há aumento significativo do risco de testagem e diagnóstico da COVID-19 entre adolescentes e adultos jovens usuários de cigarros, e-cig ou de ambos (tabelas 1 e 2)<sup>12</sup>.

**Tabela 1: Associação entre COVID-19 e uso regular de produto de tabaco inalado, ajustados por fatores demográficos e ponderados, amostra com 4048 indivíduos.**

Produtos de tabaco inalado	Uso Regular de Produtos de Tabaco Inalado		
	Sintomas COVID-19	Teste COVID-19	Diag <sup>o</sup> (+) COVID-19
	Odds ratio (95% IC), p	Odds ratio (95% IC), p	Odds ratio (95% IC), p
Cigarros apenas	1,40 (0,83-2,38), p> 0,05	<b>3,94 (1,43-10,86), p&lt; 0,05</b>	2,32 (0,34-15,86), p> 0,05
E-Cig apenas	1,18 (0,80-1,73), p> 0,05	<b>3,25 (1,77-5,94), p&lt; 0,05</b>	<b>5,05 (1,82-13,96), p&lt; 0,05</b>
Uso dual	1,36 (0,90-2,04), p> 0,05	<b>3,58 (1,96-6,54), p&lt; 0,05</b>	<b>6,97 (1,98-24,55), p&lt; 0,05</b>
Nunca usado	Ref	Ref	Ref

Adaptado: *Gaiha et al, J Adolescent Health*, August 11, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.07.002>.<sup>13</sup>

**Tabela 2: Associação entre COVID-19 e uso nos últimos 30 dias de produto de tabaco inalado, ajustados por fatores demográficos e ponderados, amostra com 4048 indivíduos.**

Produtos de tabaco inalado	Uso Regular de Produtos de Tabaco Inalado		
	Sintomas COVID-19	Teste COVID-19	Diag <sup>o</sup> (+) COVID-19
	Odds ratio (95% IC), p	Odds ratio (95% IC), p	Odds ratio (95% IC), p
Cigarros apenas	1,15 (0,58-2,27), p> 0,05	1,16 (0,64- 2,12), p> 0,05	1,53 (0,29- 8,14), p> 0,05
E-Cig apenas	1,43 (0,84-2,43), p> 0,05	<b>2,55 (1,33- 4,87) p&lt; 0,05</b>	<b>1,91 (0,77- 4,73), p&lt; 0,05</b>
Uso dual	<b>4,69 (3,07-7,16), p&lt; 0,05</b>	<b>9,16 (5,43-15,47), p&lt; 0,05</b>	<b>6,84 (2,40-19,55), p&lt; 0,05</b>
Nunca usado	Ref	Ref	Ref

Adaptado: *Gaiha et al, J Adolescent Health*, August 11, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.07.002>.<sup>13</sup>

A exposição à fumaça do tabaco aumenta a inflamação na mucosa respiratória e a expressão de citocinas inflamatórias e o fator de necrose tumoral; aumenta a permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, com edema e espessamento septal e hipersecreção mucosa, com comprometimento do transporte mucociliar<sup>13</sup>.

As principais portas de entrada do SARS-Cov-2 são as mucosas da boca, nariz e vias aéreas superiores. Na síndrome de angústia respiratória severa causada pelo SARS-CoV-2, há envolvimento dos receptores da enzima conversora da angiotensina II (ECA2), que são abundan-

tes nos pneumócitos tipo II e no tecido alveolar<sup>7,14,15</sup>. A expressão genética da ECA2 é maior no epitélio das vias aéreas de fumantes e ex-fumantes, comparados a nunca fumantes<sup>16,17</sup>.

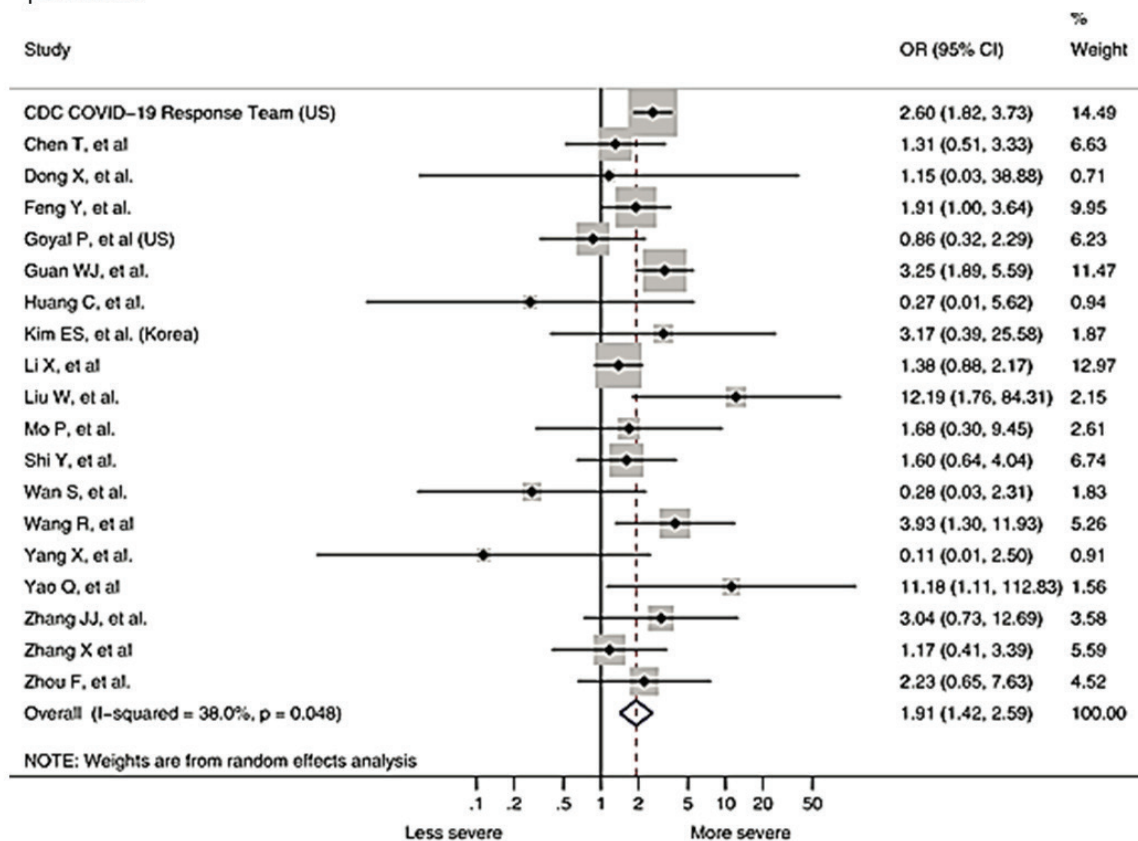
## Tabagismo: fator de risco e agravamento da COVID-19

Os fumantes, ex-fumantes e portadores de DPOC por apresentarem aumento da expressão da ECA2 nas vias aéreas inferiores, são um grupo de risco para a infecção e complicações da COVID-19, tanto pelas comorbida-

des tabaco-relacionadas, quanto pelos elevados níveis de proteína-C reativa (PCR), Dímero-D e das citocinas pró-inflamatórias<sup>18</sup>. Isto sugere que fumar contribui para o aumento dos receptores virais sendo, portanto, importante

fator de risco para complicações e prognóstico reservado na COVID-19, com fumantes tendo 2 vezes maior chance de progressão para as formas graves (tabela 3)<sup>16,19</sup>.

Tabela 3 – Tabagismo e COVID-19: progressão da doença, revisão sistemática, com 19 estudos, 2133 pacientes.



Fonte: Patanavanich R, Glantz SA. Nicotine Tob Res . 2020 Aug 24;22(9):1653-1656. doi: 10.1093/ntr/ntaa082.

Assim como ocorre nos fumantes, indivíduos contaminados com SARS-CoV-2 apresentam elevações das interleucinas IL-2 e IL-7 e do fator de necrose tumoral alfa, o que contribui para a *síndrome de tempestade de citocinas*, responsável pelas lesões endoteliais naqueles que evoluem para a forma grave da doença, com excesso de inflamação e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos<sup>20</sup>.

A cada tragada, o fumante inala considerável volume de monóxido de carbono (CO), cuja grande afinidade pela hemoglobina gera carboxiemoglobina, que resulta em hipóxia<sup>21,22</sup>. A hipóxia crônica e a exposição às toxinas do tabaco levam à disfunção endotelial e a processo inflamatório crônico mediado por citocinas<sup>23</sup>. Este mesmo quadro ocorre com a COVID-19, gerando hipercoagulabilidade<sup>24</sup>. Portanto, é fundamental cessar o tabagismo e aumentar a vigilância nesta população, para a prevenção e rápido diagnóstico da COVID-19<sup>20,25</sup>. As evidências sugerem que a cessação por 4 semanas ou mais, melhora o

*clearance* mucociliar e a função imune, reduzindo o risco de desenvolver COVID-19 e suas graves complicações<sup>26</sup>.

Há evidências suficientes de que fumar aumenta o risco para outras infecções pulmonares virais<sup>1</sup>. O tabagismo prejudica a capacidade de resposta imunológica, tornando os fumantes mais vulneráveis a doenças infecciosas<sup>16</sup>.

A hipóxia decorrente da intoxicação crônica por CO tende a desaparecer após 8 horas sem fumar<sup>27</sup>. Após um dia sem fumar, há recuperação da disfunção endotelial vascular e, após 2 semanas, se normaliza a agregação plaquetária e o nível de fibrinogênio sérico, reduzindo os riscos de eventos tromboembólicos e cardíacos entre fumantes<sup>27,28</sup>.

Na microepidemia de MERS-CoV houve associação significativa entre tabagismo e a taxa de mortalidade<sup>7,29</sup>. Os fumantes dobram as chances de contrair influenza, terem sintomas mais graves e maior mortalidade, comparados aos não-fumantes<sup>8</sup>.

As pesquisas indicam que *ter um histórico de tabagismo aumenta a chance de resultados adversos à saúde para pacientes com COVID-19, incluindo internação em terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica e graves consequências para a saúde*<sup>13,14,18,30</sup>.

A crise da COVID-19 pode se revelar um fator motivacional para fumantes que antes não pensavam em parar. Os médicos podem oferecer farmacoterapia, como a terapia de reposição nicotina isolada ou combinada, bupropiona e vareniclina, que são mais eficazes em

associação com aconselhamento. Contudo, para alguns fumantes, a tentativa pode não ter sucesso, devido ao longo período de estresse vivido na pandemia, eles não devem ser estigmatizados por isso. Portanto, *a cessação do tabagismo é importante medida de proteção, e deve ser encorajada pelos médicos como forma de motivar o fumante a deixar de fumar, reduzindo assim as chances de complicações caso venha a se infectar com o SARS-CoV-2*<sup>26</sup>.

## Referências

1. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. A report of the Surgeon General. The health consequences of smoking: 50 years of progress. A report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014. Available from: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf>
2. World Health Organization. Preventing noncommunicable diseases [Internet]. WHO, 2020 [citado 29 de agosto de 2020]; available from: <https://www.who.int/activities/preventing-noncommunicable-diseases/tobacco-kills-8-million-people-every-year>
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. WHO, 2020 [citado 29 de agosto de 2020]; available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2020 Jan 1 [citado 29 de agosto de 2020]; available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/03/17/13993003.00547-2020>
5. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. April 2020. DOI: 10.1002/jmv.25889
6. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2206-16.
7. Park JE, Jung S, Kim A, Park JE. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC public health*. 2018;18(1):574. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5484-8>
8. Han L, Ran J, Mak YW, Suen LK, Lee PH, Peiris JSM, et al. Smoking and Influenza-associated Morbidity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology*. 2019;30(3):405-17. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000984>
9. McAlinden KD, Eapen MS, Lu W, Chia C, Haug G, Sohal SS. COVID-19 and vaping: risk for increased susceptibility to SARS-CoV-2 infection? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001645. Published 2020 Jul 16. doi:10.1183/13993003.01645-2020. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2020/05/13/13993003.01645-2020.full.pdf>
10. Garg S, Deshmukh C. Tobacco: An invisible and immediate threat for COVID 19. *Indian Journal of Community Health*. 2020;32(2 (Suppl)):248-50.
11. World Health Organization. Tobacco Free Initiative. Tobacco and waterpipe use increase the risk of COVID-19 [Internet]. WHO, 2020; disponível em <http://www.emro.who.int/tfi/know-the-truth/tobacco-and-waterpipe-users-are-at-increased-risk-of-covid-19-infection.html>
12. Gaiha SM, Cheng J, Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and Coronavirus Disease 2019. *Journal of Adolescent Health*, August 11, 2020; available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054139X20303992>
13. Liu W, Tao Z-W, Lei W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese Medical Journal* [Internet]. 2020 Apr 3. [https://journals.lww.com/cmj/Abstract/publishahead/Analysis\\_of\\_factors\\_associated\\_with\\_disease.99363.aspx](https://journals.lww.com/cmj/Abstract/publishahead/Analysis_of_factors_associated_with_disease.99363.aspx)
14. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun* [Internet]. 2020 Apr 13 [citado 12 de maio de 2020]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152872/>
15. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr 28. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
16. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med* [Internet]. 2020 March 20;9(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141517/>
17. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett T-L, Singhera GK, et al. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Apr 8; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144263/>
18. Lee AJ, Fowkes GR, Lowe GD, Rumley A. Determinants of fibrin D-dimer in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15(8):1094-7.
19. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(9):1653-1656. doi:10.1093/ntr/ntaa082
20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
21. Sandberg A, Sköld CM, Grunewald J, Eklund A, Wheelock ÅM. Assessing recent smoking status by measuring exhaled carbon monoxide levels. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28864.
22. George P. Effects of smoking on cardiovascular function: the role of nicotine and carbon monoxide. *Health Science Journal* [Internet]. 2014;8(2). Available from: <https://www.hs.jgr/abstract/effects-of-smoking-on-cardiovascular-function-the-role-of-nicotine-and-carbon-monoxide-2732.html>
23. Barbieri SS, Zacchi E, Amadio P, Gianellini S, et al. Cytokines present in smokers' serum interact with smoke components to enhance endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2011;90(3):475-83.
24. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(7):656-65.
25. Universidad de San Francisco. Center for Tobacco Control Research and Education. Reduce your risk of serious lung disease caused by corona virus by quitting smoking and vaping [Internet]. Center for Tobacco Control Research and Education. [citado 12 de maio de 2020]. Available from: <https://tobacco.ucsf.edu/reduce-your-risk-serious-lung-disease-caused-corona-virus-quitting-smoking-and-vaping>
26. Eisenberg S-L, Eisenberg MJ. Smoking Cessation During the COVID-19 Epidemic. *Nicotine Tob Res* 2020. Available from: <https://academic.oup.com/ntr/advance-article/doi/10.1093/ntr/ntaa075/5828549>
27. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):71-7.
28. Morita H, Ikeda H, Haramaki N, Eguchi H, Imaizumi T. Only two-week smoking cessation improves platelet aggregability and intraplatelet redox imbalance of long-term smokers. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):589-94.
29. Nam H-S, Park JW, Ki M, Yeon M-Y, Kim J, Kim SW. High fatality rates and associated factors in two hospital outbreaks of MERS in Daejeon, the Republic of Korea. *Int J Infect Dis*. 2017;58(5):37-42.
30. World Health Organization. Q&A: Tobacco and COVID-19 [Internet]. WHO: May 27, 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-on-smoking-and-covid-19>