



NOTA DO INCA SOBRE ESTUDO FRANCÊS QUE LEVANTOU A HIPÓTESE DE QUE A NICOTINA PODERIA TER PAPEL PROTETOR NA COVID-19

Enquanto vários estudos apontam que o tabagismo representa um importante fator de risco de complicações e desfechos desfavoráveis para Covid-19,^{i ii iii iv v vi vii viii} um estudo francês (*A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications*)¹ recentemente publicado levantou a hipótese de que a nicotina poderia ter um papel protetor na infecção por Covid-19, obtendo ampla repercussão na mídia.

Essa hipótese teve como premissa um outro estudo que identificou uma baixa prevalência de fumantes entre pacientes hospitalizados por Covid-19 em um hospital francês, quando comparada com a prevalência de fumantes na população em geral, concluindo que fumar poderia exercer um efeito protetor contra a Covid-19.²

O estudo em tela buscou, então, explicar essa hipótese, aventando a possibilidade de que a infecção por Covid-19 envolve receptores nicotínicos de acetilcolina das células que poderiam estar engajados na síndrome inflamatória que acompanha a doença, e que a infecção poderia ser prevenida e controlada com o uso de nicotina.

As conclusões de ambos os estudos devem ser vistas com muita cautela. Primeiro porque são estudos publicados preliminarmente em uma plataforma virtual aberta sem a tradicional revisão de pares e porque não há informação de terem submetidos a comitê de ética.

Segundo porque alguns fatores externos poderiam ter influenciado a premissa de que a baixa prevalência de fumantes entre pacientes hospitalizados por Covid-19 representa de forma acurada uma baixa taxa de infecção real e de suas complicações entre fumantes. Nesse aspecto é importante considerar que há uma tendência de maior concentração de fumantes nas populações de menor renda e escolaridade aspecto esse que poderia contribuir para um menor acesso de fumantes ao sistema de saúde e à hospitalização.^{ixx} Outro possível viés pode estar relacionado às diferenças nos grupos

1 Jean-pierre CHANGEUX, Zahir Amoura¹, Felix Rey², Makoto Miyara. *A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications*. Apr 21, 2020 QEIOS <https://www.qeios.com/read/article/571>

2 Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19 <https://www.qeios.com/read/article/574>



etários quanto a prevalência de fumantes e os de maior risco de hospitalização por Covid-19. Cerca de 65% dos pacientes internados em terapia intensiva na França tem idade acima de 65 anos.^{xi} Ao passo que a distribuição da prevalência de fumantes na população francesa por grupos etários já mostrava em 2010 que o índice mais baixo era exatamente entre 55 e 64 (18%) quase a metade do observado nos grupos entre 26 e 34 anos (42%) e entre 35 e 44 anos (37%)^{xii} Também é importante considerar a possibilidade de um viés de informação sobre o *status* de tabagismo dos pacientes. Estariam os profissionais de saúde buscando identificá-lo de forma acurada entre os pacientes com Covid-19 internados frente a uma situação caótica e de sobrecarga de trabalho nos hospitais? Estariam os fumantes dispostos a informar seu *status* de tabagismo frente ao temor de discriminação? Estariam estes pacientes em condições clínicas de prestar informações sobre seu *status* de tabagismo, considerando que muitos deles necessitam de respirador? Essas são algumas das questões que precisariam ser melhor avaliadas antes de assumir que uma menor prevalência de tabagismo entre pacientes internados com Covid-19, quando comparada com a prevalência na população geral, significa efeito protetor da nicotina ou mesmo do tabagismo, como foi expresso em ambos estudos.

Vários estudos identificaram que entre pacientes fumantes com pneumonia por Covid-19, as chances de sua progressão para formas mais graves, com insuficiência respiratória e morte, foram significativamente maiores do que entre não fumantes,^{xiii xiv}
xv xvi xvii xviii

Importante destacar que a dependência de nicotina leva à exposição dos fumantes à fumaça de produtos de tabaco, especialmente de cigarros. Já foram identificadas mais de 7.000 substâncias químicas de diferentes classes na fumaça desses produtos.^{xix} Destas pelo menos 69 são carcinógenos conhecidos, muitas outras atuam como agentes inflamatórios causando lesões e trombos nos pulmões e vasos sanguíneos. Além disso, o monóxido de carbono gás tóxico gerado pela queima do tabaco e inalado pelo fumante reduz a oxigenação dos seus tecidos e órgãos, levando a uma hipóxia crônica. Quando comparados com não fumantes, os fumantes apresentam um risco significativamente mais elevado de desenvolverem doenças crônicas como o



câncer, cardiovasculares, pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabetes.^{xx} Além disso, a fumaça do cigarro prejudica o funcionamento do sistema imunológico, levando a maior risco de infecções respiratórias bacterianas e virais entre fumantes, e um maior risco de desenvolver e morrer por tuberculose, quando comparados com não fumantes.^{xxi} Todas essas doenças e condições tabaco relacionadas foram identificadas como fator de risco para as complicações e desfechos desfavoráveis da Covid-19.^{xxii}
xxiii xxiv xxv xxvi

Em relação aos cigarros eletrônicos e de cigarros de tabaco aquecido também foi demonstrado que os vapores produzidos por essas duas categorias de novos produtos geram efeitos inflamatórios e tóxicos sobre os pulmões e sistema cardiovascular. Entre 2018 e 2019 os Estados Unidos enfrentaram uma epidemia de casos de lesões pulmonares graves acompanhados de insuficiência respiratória aguda devido ao uso de cigarros eletrônicos ou outros produtos para vaporar. Essa doença ficou conhecida como EVALI do inglês *e-cigarette or vaping product use associated lung injury*.^{xxvii xxviii xxix}
^{xxx} Portanto é plausível que esses produtos possam também contribuir para um maior risco de complicações por Covid-19 entre seus usuários.

Também é importante considerar que a nicotina não é um produto inócuo. Além de causar dependência química e atuar como agente promotor na carcinogênese, estimula a produção de angiotensina II gerando vasoconstrição, importante impacto sobre sistema cardiovascular e desenvolvimento de hipertensão arterial.^{xxxi xxxii xxxiii} Sob essa perspectiva importante considerar que nos grupos de maior risco de complicações e desfechos desfavoráveis da Covid-19 já identificados estão justamente pessoas que têm doenças cardiovasculares ou que estejam em tratamento para câncer com imunossupressores.^{xxxiv xxxv}

Portanto, o INCA vê com grande preocupação a ampla repercussão desse estudo na mídia em plena crise da Covid-19 e a possibilidade de que possa gerar interpretações de que fumar cigarros comuns ou eletrônicos é bom para prevenir a Covid-19 ou levar a automedicação com medicamentos à base de nicotina sem orientação médica.^{xxxvi}

Por fim, o INCA reitera prévias recomendações já publicadas sobre tabagismo e Covid-19:



- Que deixar de fumar é a única medida eficaz para evitar as doenças causadas pelo tabagismo que matam no Brasil cerca de 428 pessoas por dia e geram um custo de 57 bilhões de reais ao ano. Essa decisão torna-se mais urgente ainda considerando os estudos que apontam a relação entre o ato de fumar e o risco de transmissão da Covid-19, suas complicações e desfechos desfavoráveis.
- Que informações sobre o status de tabagismo dos pacientes atendidos em ambulatórios ou hospitalizados por Covid-19 sejam coletadas de forma sistemática e que esse dado seja incluído formalmente no rol das comorbidades apresentadas na Ficha de Notificação Nacional da Covid-19, para que se possa identificar o impacto da Covid-19 sobre os fumantes brasileiros.
- Que as agendas legislativas para enfrentamento da COVID19 incluam a apreciação urgente de projetos de leis que tenham como objetivo estimular a cessação de fumar e prevenir a iniciação de crianças e adolescentes no tabagismo para fortalecer o alcance da Política Nacional de Controle do Tabaco na prevenção das graves consequências sanitárias e econômica do tabagismo, incluindo as relacionadas à COVID19.
- Informações sobre como deixar de fumar podem ser obtidas nas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e pelo telefone 136 (serviço Disque Saúde do Ministério da Saúde).

Referências

ⁱ Vardavas C, Nikitara K. Covid-19 and smoking: a systemic review of the evidence. *tob induc dis* 2020:20. <https://doi.org/10.18332/tid/119324>

ⁱⁱ Wang, J.; Luo, Q.; Chen, R.; Chen, T.; Li, J. Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2. *Preprints* 2020, 2020030078 doi: 10.20944/preprints202003.0078.v1. <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0078/v1>

ⁱⁱⁱ Vardavas C, Nikitara K. Covid-19 and smoking: a systemic review of the evidence. *tob induc dis* 2020:20. <https://doi.org/10.18332/tid/119324>

^{iv} Roengrudee Patanavanich &, Stanton A Glantz Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv April 16, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.20063669v1>

^v André Salem Szklo Associação entre Fumar e Progressão para Complicações Respiratórias Graves em Pacientes com Covid-19. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2020; 66(2): e-03974 <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n2.974>

^{vi} Janice M. Leung, Chen X. Yang, Anthony Tam, Tawimas Shaipanich, Tillie-Louise Hackett, Gurpreet K. Singhera, Delbert R. Dorscheid, Don D. Sin ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers



and COPD Patients: Implications for COVID-19 European Respiratory Journal 2020 <https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/03/26/13993003.00688-2020>

^{vii} Joan C. Smith, Jason M. Sheltzer. Cigarette smoke triggers the expansion of a subpopulation of respiratory epithelial cells that express the SARS-CoV-2 receptor ACE2. [COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.013672v1?fbclid=IwAR3Ps5L4N0M29IX5tGRPY8kiVppVna704CPExEIrZbAlhqrSNI042CwnFg4) <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.013672v1?fbclid=IwAR3Ps5L4N0M29IX5tGRPY8kiVppVna704CPExEIrZbAlhqrSNI042CwnFg4>

^{viii} University of California Merced. COVID-19 More Likely to Impact Smokers and People Exposed to Secondhand Smoke, Report Finds. *April 2, 2020* <https://news.ucmerced.edu/news/2020/covid-19-more-likely-impact-smokers-and-people-exposed-secondhand-smoke-report-finds>

^{ix} ASH september 2019 Health Inequalities and Smoking. <https://ash.org.uk/wp-content/uploads/2019/09/ASH-Briefing-Health-Inequalities.pdf>

^x US Centers for Disease Control and Prevention. Cigarette Smoking and Tobacco Use Among People of Low Socioeconomic Status <https://www.cdc.gov/tobacco/disparities/low-ses/index.htm>

^{xi} Statista. Age breakdown of coronavirus infections in France as of March 15, 2020 [Statista Research Department](https://www.statista.com/statistics/1102881/infections-coronavirus-age-france/), Mar 20, 2020 <https://www.statista.com/statistics/1102881/infections-coronavirus-age-france/> Age breakdown of people infected with the COVID-19 coronavirus in France as of March 15, 2020, by situation

^{xii} Statista Research Department, Feb 12, 2015 Distribution of daily smokers in France in 2010, by age group* <https://www.statista.com/statistics/785664/consumption-daily-tobacco-according-to-age-france/>

^{xiii} Vardavas C, Nikitara K. Covid-19 and smoking: a systemic review of the evidence. *tob induc dis* 2020;20. <https://doi.org/10.18332/tid/119324>

^{xiv} Roengrudee Patanavanich &, Stanton A Glantz Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv April 16, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.20063669v1>

^{xv} André Salem Szklo Associação entre Fumar e Progressão para Complicações Respiratórias Graves em Pacientes com Covid-19. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2020; 66(2): e-03974 <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n2.974>

^{xvi} Vardavas C, Nikitara K. Covid-19 and smoking: a systemic review of the evidence. *tob induc dis* 2020;20. <https://doi.org/10.18332/tid/119324>

^{xvii} Roengrudee Patanavanich &, Stanton A Glantz Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv April 16, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.20063669v1>

^{xviii} André Salem Szklo Associação entre Fumar e Progressão para Complicações Respiratórias Graves em Pacientes com Covid-19. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2020; 66(2): e-03974 <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n2.974>

^{xix} US Food and Drug Administration (FDA). May 2019. Chemicals in Cigarettes: From Plant to Product to Puff. <https://www.fda.gov/tobacco-products/products-ingredients-components/chemicals-cigarettes-plant-product-puff>

^{xx} U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. 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, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>.

^{xxi} U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. 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, 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>.



- ^{xxii} US Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. Groups at Higher Risk for Severe Illness <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. Reviwed in April 17, 2020. Acessado em 25 de abril de 2020
- ^{xxiii} LiveScience. 'Silent hypoxia' may be killing COVID-19 patients. But there's hope. <https://www.livescience.com/silent-hypoxia-killing-covid-19-coronavirus-patients.html>
- ^{xxiv} Luciano Gattinoni¹, Silvia Coppola², Massimo Cressoni³, Mattia Busana¹, Sandra Rossi⁴, Davide Chiumello Covid-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. AJRCCM Articles in Press. Published March 30, 2020 as 10.1164/rccm.202003-0817LE Copyright © 2020 by the American Thoracic Society. <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202003-0817LE>
- ^{xxv} Songping Cui, Shuo Chen, Xiunan Li et al Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and haemostasis 09 April 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14830>
- ^{xxvi} Deepa RJ Arachchillage and Mike Laffan. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and haemostasis. 15 April 2020 <https://doi.org/10.1111/jth.14820>
- ^{xxvii} American Lung Association. The Impacto of E-cigarette on the lungs. February 24, 2020 <https://www.lung.org/quit-smoking/e-cigarettes-vaping/impact-of-e-cigarettes-on-lung>
- ^{xxviii} Hitendra S. Chand, Thivanka Muthumalage, Wasim Maziak and Irfan Rahman. Pulmonary Toxicity and the Pathophysiology of Electronic Cigarette, or Vaping Product, Use Associated Lung Injury. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 1619. Published online 2020 Jan 14. doi: [10.3389/fphar.2019.01619](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01619) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971159/>
- ^{xxix} Lauren F. Chun, Farzad Moazed, Carolyn S. Calfee Michael A. Matthay, and Jeffrey E. Gotts Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 313: L193–L206, 2017 <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajplung.00071.2017>
- ^{xxx} Andrea MacDonald and Holly R Middlekauff. Electronic cigarettes and cardiovascular health: what do we know so far? *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15: 159–174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6592370/>
- ^{xxxi} Joshua M. Oakes, Robert M. Fuchs, Jason D. Gardner, Eric Lazartigues and Xiping Yue. Nicotine and the renin-angiotensin system *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018 Nov 1; 315(5): R895–R906. Published online 2018 Aug 8. doi: [10.1152/ajpregu.00099.2018](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00099.2018)
- ^{xxxii} Yi-Ming Yuan, Li Luo, Zhen Guo, Ming Yang, Ren-Song Ye and Chuan Luo. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the lung of smoking-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) rats. *Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System* 2015, Vol. 16(2) 249 – 253. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795458>
- ^{xxxiii} J. L. Olds and N. Kabbani. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *The FEBS Journal* (2020) Federation of European Biochemical Societies <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/febs.15303>
- ^{xxxiv} American College of Cardiology ,COVID-19 and Renin Angiotensin B. L. Olds and N. Kabbani. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *The FEBS Journal* (2020) Federation of European Biochemical Societies <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/febs.15303> lockers. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2020/04/17/13/16/covid-19-and-renin-angiotensin-blockers>
- ^{xxxv} US Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. Groups at Higher Risk for Severe Illness <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. Reviwed in April 17, 2020. Acessado em 25 de abril de 2020
- ^{xxxvi} O Globo Ciência e Matemática. Por Claudio Landim 22/04/2020 Fumar protege contra o COVID-19 <https://blogs.oglobo.globo.com/ciencia-matematica/post/fumar-protege-contra-o-covid-19.html>