



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

WLAMIR BATISTA RIBEIRO

**USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS COMO FATOR DE RISCO PARA OS
DIFERENTES DESFECHOS CLÍNICOS DA COVID-19:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2021

WLAMIR BATISTA RIBEIRO

**USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS COMO FATOR DE RISCO PARA OS
DIFERENTES DESFECHOS CLÍNICOS DA COVID-19:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina

Orientadora: Prof.^a Ma. Maristela Rodrigues Sestelo

Salvador

2021

Wlamir Batista Ribeiro

**USO DE CIGARROS ELETRÔNICOS COMO FATOR DE RISCO PARA OS
DIFERENTES DESFECHOS CLÍNICOS DA COVID-19:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de autoria de Wlamir Batista Ribeiro intitulado Uso de Cigarros Eletrônicos como Fator de Risco para os Diferentes Desfechos Clínicos da COVID-19: uma Revisão Sistemática como requisito parcial de avaliação para aprovação no quarto ano do curso de Medicina.

Salvador, _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Ma. Maristela Rodrigues Sestelo
Orientadora - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. (Avaliador)
Prof. Convidado - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. (Avaliador)
Prof. Convidado - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

RIBEIRO WB, SESTELO MR. **Uso de Cigarros Eletrônicos como Fator de Risco para os Diferentes Desfechos Clínicos da COVID-19: uma Revisão Sistemática.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Salvador, Bahia: Faculdade de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; 2021.

RESUMO

Introdução: Diante da pandemia do novo coronavírus, muito têm-se discutido acerca da possível correlação existente entre o uso de cigarros eletrônicos com a infecção pelo Sars-CoV-2 e a sua influência nos desfechos clínicos da COVID-19. **Objetivos:** Sumarizar, sistematicamente, as evidências científicas acerca do uso de cigarros eletrônicos como fator de risco para os diferentes desfechos clínicos da COVID-19. **Métodos e Material:** Trata-se de uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos publicados no PubMed, Scielo e LILACS, com estudos de janeiro a dezembro de 2020, registrada no PROSPERO, sob o código: CRD42020226931. **Resultados:** Dois estudos corresponderam aos critérios de inclusão selecionados. Ambos são observacionais, do tipo transversal, sendo um deles, realizado nos EUA e o outro na Inglaterra. A amostra analisada totalizou 7530 indivíduos. Associações estatísticas foram reportadas. Em comparação com aqueles que nunca usaram produtos do tabaco, os usuários crônicos, apenas de cigarros eletrônicos, tiveram 5,05 vezes mais chance de apresentar teste positivo para COVID-19 (IC 1,82 - 13,96). Da mesma forma, os usuários de ambas as modalidades, cigarro eletrônico e convencional, tiveram 6,97 vezes mais chance de apresentar teste positivo (IC 1,98 - 24,55). Entre os autorreferidos infectados/já infectados, que sempre usaram cigarro eletrônico, houve 1,30 vezes mais chance de se contaminar (IC 0,91 - 1,81), enquanto os que usaram as duas modalidades de tabagismo foram 1,44 vezes (IC 1,13 - 1,84). As maiores medidas de associação para os diferentes desfechos da COVID-19 (diagnóstico, teste e presença de sintomas) foram encontradas entre os participantes que inalaram tanto o produto do tabaco eletrônico quanto o convencional, principalmente para aqueles que usaram nos últimos 30 dias. **Conclusão:** Os estudos reportaram associação positiva entre teste positivo para COVID-19 e autorrelato de infecção com uso de cigarro eletrônico, principalmente nos grupos de usuários de cigarros eletrônicos e convencionais. Porém, diante da escassez de estudos, novas investigações sobre o assunto são necessárias para disseminar mais conhecimentos sobre a área e um maior entendimento dessa correlação à nível molecular e comportamental.

Palavras-chaves: Covid-19. Cigarro Eletrônico. Fator de Risco. Desfecho Clínico. Revisão Sistemática.

RIBEIRO WB, SESTELO MR. **Use of Electronic Cigarettes as a Risk Factor for the Different Clinical Outcomes of COVID-19: a Systematic Review.** [Completion of course work]. Salvador, Bahia: Faculty of Medicine, Bahia School of Medicine and Public Health; 2021.

ABSTRACT

Introduction: Considering the new coronavirus pandemic, much has been discussed about the possible correlation between electronic cigarette use and Sars-CoV-2 infection and its influence on the clinical outcomes of COVID-19. **Objectives:** To systematically summarize the scientific evidence on utilization of electronic cigarettes as a risk factor for the different clinical outcomes of COVID-19. **Methodology and Material:** This is a systematic review of epidemiological studies published on PubMed, Scielo and LILACS from January to December 2020, registered in PROSPERO, under the code: CRD42020226931. **Results:** Two studies met the included criteria. Both are observational, cross-sectional, one of them being carried out in the USA and the other in England. The analyzed sample totaled 7530 participants. Some statistical associations were reported. Compared to those who never used tobacco products, chronic users of only electronic cigarettes were 5.05 times more likely to have a positive test for COVID-19 (CI 1.82 - 13.96). Similarly, users of both types, electronic and conventional cigarettes, were 6.97 times more likely to have a positive test (CI 1.98 - 24.55). Among the self-reported infected/already infected, who always used electronic cigarettes, they were 1.30 times more likely to become contaminated (CI 0.91 - 1.81), whereas the ones who used both modalities of smoking were 1.44 times (CI 1.13 - 1.84). The higher measures of association for the different COVID-19 outcomes (diagnosis, test and presence of symptoms) were found among the participants who inhaled both electronic and conventional tobacco products, especially for those who used in the previous 30 days. **Conclusion:** There were positive association between positive test for COVID-19 and self-reported infected with the use of electronic cigarettes, especially in the groups of electronic and conventional cigarettes users. However, given the scarcity of studies, further investigations on the subject are needed to disseminate more knowledge about the area and a greater understanding of this correlation at the molecular and behavioral level.

Keywords: Covid-19. Electronic cigarette. Risk factor. Clinical Outcome. Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fluxograma da seleção de estudos.....	18
-----------------	---------------------------------------	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos estudos incluídos.....	19
Tabela 2	Continuação das características dos estudos incluídos: avaliação do <i>odds ratio</i> para a infecção pelo <i>Sars-Cov-2</i> e o uso de cigarros eletrônicos.....	20

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
2	OBJETIVOS	11
2.1	Objetivo geral.....	11
2.2	Objetivos específicos.....	11
3	REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1	Contextualização.....	12
3.2	Estrutura Viral.....	12
3.3	Uso de cigarros eletrônicos na pandemia.....	12
3.4	Riscos do uso de cigarros eletrônicos.....	13
3.5	Patogênese viral e uso de cigarros eletrônicos.....	13
4	METODOLOGIA	15
4.1	Desenho do estudo.....	15
4.2	Bases de dados, estratégia de busca e período do estudo.....	15
4.3	Identificação e seleção dos estudos.....	15
4.4	CrITÉrios de inclusão e exclusão.....	15
4.5	Confirmação de elegibilidade e análise do risco de viés individual.....	15
4.6	Extração de dados e análise de variáveis.....	16
5	RESULTADOS	17
6	DISCUSSÃO	20
	REFERÊNCIAS	23
	ANEXOS	25

1 INTRODUÇÃO

Ao final do ano de 2019, uma série de casos de pneumonia por causas desconhecidas surgiram na província de Wuhan (Hubei, China). Poucas semanas depois, fora identificado um novo Coronavírus (Sars-Cov-2 – *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), o qual estava associado aos casos descritos e à síndrome respiratória aguda grave (Covid-19). Devido ao envolvimento de mais de 114 países, pouco mais de dois meses após início dos casos confirmados, em março, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou estado de pandemia (1).

Diante de seu avanço e da sua significativa transmissão comunitária, muitos esforços vêm sendo agregados para se desenvolver uma vacina e para entender melhor os mecanismos de transmissão e patogênese viral. Muito tem se evoluído, de forma rápida, nos campos de pesquisa, no entanto, ainda não estão bem estabelecidos os fatores de risco capazes de predispor determinados grupos sociais para os diferentes desfechos clínicos que o atual Coronavírus vem apresentando (2).

Diante disso, o uso de cigarros eletrônicos está sendo questionando quanto à sua atuação como fator de risco para desenvolvimento da doença e por se acreditar estar associado à diversas patologias que acometem o sistema respiratório (3,4,5), e como possível fator prognóstico nos diferentes espectros clínicos da infecção. Esse atual cenário gera preocupações e incertezas, sobretudo pela prática do uso de cigarros eletrônicos estar cada vez mais difundida entre os jovens (5). Grupo este, que até então, pouco tem apresentado importante acometimento pulmonar, levando-se em consideração que a doença vem manifestando quadros que podem se assemelhar a resfriados comuns ou, até mesmo, a pneumonias graves (6).

Essa diversidade de apresentações clínicas tem gerado anseios e explicita, cada vez mais, a necessidade de determinar essa prática como possível influenciadora para os desfechos da doença: assintomáticos/sintomas leves, internação, suporte ventilatório, UTI e óbito (7). Diante das suposições acerca do uso dos novos cigarros eletrônicos, proibidos em alguns países e, cujas consequências ainda são pouco conhecidas, um novo desafio é surge nos âmbitos governamentais, sociais e científicos. O entendimento da forma com que o uso de cigarros eletrônicos afeta a saúde, sobretudo de jovens, em tempos de pandemia, é de fato, fator de risco para agravo da COVID-19?

O presente estudo objetiva a revisão de dados encontrados em diferentes referências, mundiais, a partir de bases de dados eletrônicos, que possam traçar a possível relação entre esses fatores: o uso de cigarros eletrônicos e a COVID-19. Dessa forma, novos rumos

relacionados à protocolos de intervenção, cuidados, além de planos de atuação governamental e individuais poderão ser traçados para “desafogar” os sistemas de saúde globais e o aumento tão ligeiro de infectados e mortos pelo novo Coronavírus.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sumarizar as evidências científicas acerca do uso de cigarros eletrônicos como fator de risco para os diferentes desfechos clínicos da COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil epidemiológico dos pacientes infectados pelo Sars-Cov-2 nos estudos selecionados;
- Analisar a frequência e o perfil do uso de cigarros eletrônicos (com/sem nicotina e flavorizantes) entre os pacientes infectados pelo Sars-Cov-2;
- Estabelecer a relação do uso de cigarros eletrônicos e diferentes desfechos clínicos relacionados a COVID, como: assintomáticos/sintomas leves, internação, suporte ventilatório, UTI e óbito;
- Identificar a qualidade, vieses, metodologia e as áreas nas quais os estudos estão sendo realizados com a temática do uso de cigarros eletrônicos e a apresentação de indivíduos infectados pelo Sars-Cov-2.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Contextualização

A atual pandemia pelo Coronavírus, COVID-19, tem cursado com um número cada vez mais elevado de indivíduos infectados e de casos fatais (8). O principal fator alarmante tem sido a evolução clínica de alguns, a qual, dentro de um espectro avaliativo da infecção, quando sintomática, varia de assintomática à crítica, em que os indivíduos infectados cursam com dispneia, hipóxia ou envolvimento pulmonar, podendo evoluir para doença crítica, compreendendo quadros de insuficiência respiratória, choque e disfunção multiorgânica.

3.2 Estrutura viral

Os novos Coronavírus, Sars-Cov-2, são vírus envelopados de RNA que fazem parte da família Coronaviridae (7). Eles possuem, em sua cápsula, a glicoproteína transmembrana *Spike S*, a qual, no Sars-Cov-2, apresenta uma afinidade 10 a 20 vezes maior do que a já identificada nos Coronavírus previamente descobertos, com as células do hospedeiro, mais especificamente com o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2).

3.3 Uso de cigarros eletrônicos na pandemia

A partir desses conhecimentos, uma nova dúvida passou a permear o cenário científico, no que tange o uso de cigarros eletrônicos, uma vez que se acredita que, em seus usuários, ocorra uma maior predisposição para a infecção e para evolução do quadro para desfechos que podem perpassar desde sintomas leves até o óbito (5).

Ainda não se sabe, ao certo, os mecanismos de ação presentes nos cigarros eletrônicos, cujo princípio de ação, diferente da combustão - do cigarro tradicional - é a vaporização. Uma série de debates acerca dos benefícios de se utilizar esses novos dispositivos, quando comparados ao uso do cigarro tradicional, vêm sendo feitos, no entanto, por se tratar de um produto que tem sua difusão, em exponencial, mais recente e por estar em constante modificação, muitos questionamentos e desinformação permeiam o seu uso.

A popularização dos cigarros eletrônicos, apesar de sua venda não ser legalizada em países como a Inglaterra, é justamente o que mais preocupa as autoridades públicas, uma vez que suas diversas possibilidades de uso, com adição de diferentes essências, nicotina ou THC (no formato de “e-líquidos”) chamam a atenção para um público específico: jovens. A disseminação da sua prática, portanto, como possibilidade de diminuição da dependência do tabaco tradicional e, devido a idealização de um produto socialmente mais aceito, acaba por

influenciar, de forma cada vez mais precoce, o contato do público jovem com essa nova modalidade de prática tabagista. Tal cenário gera uma contradição: ao passo em que a indústria do tabaco afirma que seu uso traz menos malefícios do que o cigarro tradicional, cada dia mais, aumenta-se a utilização de um produto ainda pouco estudado, por uma população pouco informada e muito vulnerável à disseminação do seu uso pela prática social.

3.4 Riscos do uso dos cigarros eletrônicos

Um dos riscos presentes no seu consumo é justamente a falta de padrão de controle das substâncias vendidas para composição dos “e-líquidos” dos dispositivos eletrônicos. Estes, apresentam uma infinidade de diferentes combinações, dentre elas, opções que, teoricamente, são sem nicotina, mas na prática, muitos utilizam com, e quando não, apresentam baixos valores na sua composição (9), além de outras substâncias consideradas cancerígenas e potenciais para doenças cardiovasculares. Dentre elas, pode-se citar solventes químicos, compostos orgânicos voláteis, aldeídos, metais pesados, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e materiais particulados ultrafinos. Essa combinação pode agravar os efeitos já conhecidos da nicotina, sobretudo no período pandêmico, por estarem diretamente relacionados a aumento de estresse oxidativo, liberação de mediadores inflamatórios e alteração na função endotelial, afetando não só o trato respiratório, como o sistema cardiovascular (10).

3.5 Patogênese viral e uso de cigarros eletrônicos

Já se constatou que o processo de replicação viral é dependente da sua interação com seu receptor ACE2, expresso nos pneumócitos do tipo 2 (11). Hipóteses de que a nicotina interfira diretamente na modulação desses fatores, assim como, na resposta inflamatória decorrente da sua infecção, tem sido fortemente defendida e alvo de estudos em todo o mundo. A correlação desses achados com o uso de cigarros eletrônicos fortalece a necessidade de melhor entender as substâncias presentes nesses dispositivos, a fim, de se consolidar de que maneiras elas podem afetar a saúde e interferir no organismo infectado pelo Sars-CoV-2.

Mesmo diante dessas hipóteses, já é consenso, mundialmente, que a prática tabagista é um dos principais fatores predisponentes para o desenvolvimento de doenças, sobretudo no trato respiratório, configurando-se como um importante problema de saúde pública (12). É diante disso, que estudos mostraram que o uso de cigarros eletrônicos, não muito diferente do cigarro tradicional, induz resposta inflamatória, remodelamento de matriz extracelular, é capaz de imunossuprimir o usuário e, deixá-lo, portanto, mais susceptível a infecções e aumento da severidade de seus sinais e sintomas (13).

Estudos realizados em países que enfrentaram a pandemia em seu curso inicial, nos meses de fevereiro e março, e foram epicentro da doença, como a Espanha, revelaram que 96% das mortes por infecção pelo Sars-Cov-2 foram indivíduos acima dos 60 anos, e evidenciaram que dentro desse grupo 45% tinham doenças pré-existentes, as quais incluíam as de causas cardiovascular e respiratória (13,14). Por se acreditar que a modulação de expressão dos receptores ACE2 torne-se acentuada em usuários de cigarros eletrônicos, acredita-se que, da mesma forma que o cigarro tradicional predispõe ao aparecimento de doenças como aterosclerose, hipertensão, doença respiratória crônica e câncer, seu uso esteja indiretamente ligado ao aparecimento de sintomas severos da COVID-19. Apesar de os números de mortes revelarem uma maioria idosa, a preocupação com o aumento de usuários cada vez mais jovens desse tipo de produto explicita uma preocupação ainda maior, frente a possibilidade desses grupos, antes não tão propensos ao desenvolvimento severo da doença, adotarem desfechos tão ruins quanto os expressos anteriormente.

Não se deve ignorar que além dos fatores moleculares que perpassam as hipóteses de que o cigarro eletrônico está diretamente ligado a severidade da COVID-19, até mesmo a forma com o que ele é consumido gera preocupação. O seu uso, muitas vezes compartilhado, é capaz de aumentar as taxas de infecção do vírus (5). Todas essas questões estão sendo constantemente levantadas e, apesar de não existir respostas definitivas para elas, o melhor a se fazer seria evitar o contato com esses dispositivos que, por mais atraentes que seu uso pareça, ainda possuem muito a ser explorado em relação a sua possível interação com o novo Coronavírus.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da avaliação do uso de cigarros eletrônicos como fator de risco para os diferentes desfechos clínicos da COVID-19, entre janeiro de 2020 e dezembro de 2020 registrada no PROSPERO – *International prospective register of systematic reviews*, sob o código: CRD42020226931.

4.2 Bases de dados, estratégia de busca e período do estudo

Os termos de busca foram aplicados em fontes de dados primários: PubMed, Scielo e Lilacs, a partir da constatação do surgimento do vírus, no final do ano de 2019. As estratégias de busca envolveram o uso dos descritores [‘vaping’ OR ‘e-cigarette’ OR ‘eletronic cigarette’ OR ‘eletronic nicotine delivery system’] AND [‘COVID-19’ OR ‘COVID 19’ OR ‘novel coronavirus’ OR ‘sars cov-2’ OR ‘sars cov 2’ OR ‘coronavirus infection’], adicionando-se análise dos estudos inclusos nas listas de referências dos materiais analisados.

4.3 Identificação e seleção dos estudos:

Dentre os critérios selecionados para a elegibilidade dos artigos escolhidos, houve uma dupla de revisores, capacitados para entendimento de outros idiomas e acerca do tema pesquisado, para realizar a leitura do título e resumo de maneira independente. Nessa triagem inicial, excluíram-se os artigos que não preencheram os critérios de elegibilidade do tema e houve manutenção dos que foram elegivelmente cabíveis.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: estudos que apresentaram relação entre o uso de cigarros eletrônicos como fator de risco para os diferentes desfechos clínicos da COVID-19, publicados de janeiro de 2020 a dezembro de 2020, em língua inglesa, portuguesa e espanhola e realizados com humanos.

Em casos em que não houve consenso entre ambos os revisores, manteve-se a referência, da mesma forma, quando o artigo não possuía resumo, partindo, assim, para a fase de leitura completa do texto. Houve cegamento para nome dos autores, instituições e nome das revistas, fontes de financiamento e agradecimentos. Em casos em que a discordância foi mantida, um terceiro revisor opinou sobre a manutenção da referência.

4.5 Confirmação de elegibilidade e análise do risco de viés individual

Para a confirmação de elegibilidade do artigo, os mesmos foram lidos por completo, e em seguida, confirmou-se suas elegibilidades por ficha de avaliação padronizada, pelo método

GRADE, registrando-se os motivos de exclusão (dos artigos eliminados), de forma independente, por cada revisor.

4.6 Extração de dados e análise de variáveis

Com os artigos elegíveis selecionados, foi feita a extração de dados, de forma, também, independente, nas quais foram avaliadas características da amostra, variáveis independentes e variáveis dependentes além do método utilizado em cada um. Após obtenção e análise dos resultados, a revisão sistemática foi escrita de acordo com o prisma.

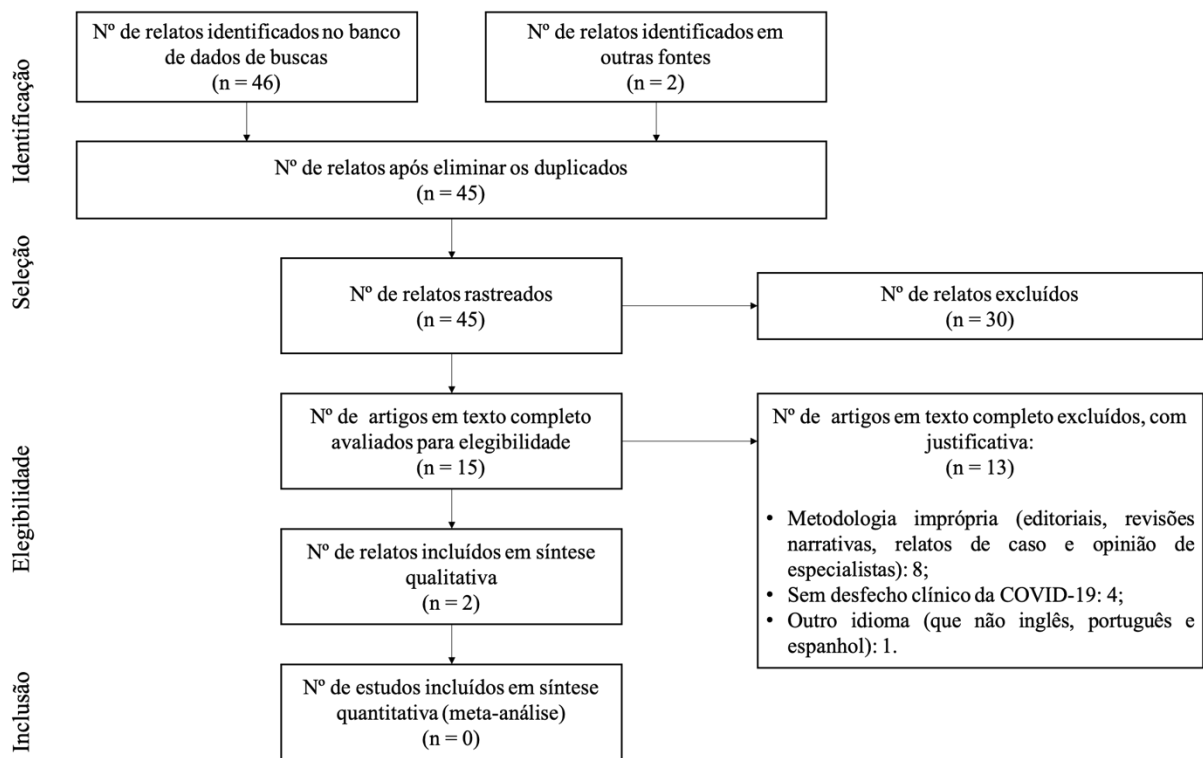
As variáveis analisadas foram:

- Desenho do estudo avaliado: qualitativa nominal;
- Amostra de indivíduos analisados: quantitativo discreto;
- Sexo dos participantes: qualitativo nominal e dicotômico;
- Idade dos participantes: quantitativa contínua;
- Quantidade de indivíduos infectados eram usuários de cigarro eletrônico e cigarro tradicional (concomitantemente)? quantitativo discreto;
- Quais substâncias eram adicionadas nos “e-líquidos” dos indivíduos infectados (Essências e/ou nicotina e/ou THD)? qualitativo nominal;
- Perfil de uso de cigarros eletrônicos apresentado pelos pacientes – frequência de uso por semana: quantitativo discreto;
- Apresentavam doença de base? dicotômico;
- Se apresentavam doença de base, qual(is) era(m)? qualitativo nominal;
- Quantidade de indivíduos que fumavam, foram infectados e foram hospitalizados; quantitativo discreto;
- Quantidade de indivíduos que fumavam, foram infectados e necessitaram ser transferidos para unidade de terapia intensiva (UTI): quantitativo discreto;
- Quantidade de indivíduos que fumavam, foram infectados e necessitaram de oxigenação complementar: quantitativo discreto;
- Óbitos por sexo dos indivíduos usuários de cigarros eletrônicos infectados: quantitativa discreta (número de óbitos) e dicotômica (sexo masculino e feminino);
- País estudado: qualitativo;
- Variável principal (variável dependente ou desfecho primário): Risco de infecção pelo Sars-CoV-2 e diferentes desfechos da COVID-19: assintomáticos/sintomas leves, internação, suporte ventilatório, UTI e óbito.

5 RESULTADOS

Dos quarenta e cinco registros únicos identificados por meio da busca sistemática, quinze foram qualificados para avaliação de texto completo, após leitura de título e resumo. Estudos sem resumo também foram incluídos para essa etapa. Destes, dois foram os que forneceram informações relacionadas ao uso de cigarros eletrônicos como fator de risco para infecção e para os diferentes desfechos clínicos da COVID-19 (Figura 1). Nenhum dos estudos foi incluído para uma síntese quantitativa, a metanálise.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de estudos.



Fonte: Banco de dados dos autores.

As características dos estudos incluídos estão presentes na **Tabela 1**. Ambos os estudos incluídos eram observacionais, do tipo transversal, sendo um deles, realizado nos EUA e o outro na Inglaterra. A amostra analisada totalizou 7530 indivíduos. Na avaliação do nível de qualidade das evidências, pelo Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), um classificou-se como muito baixo nível de qualidade da evidência e um apresentou baixo nível de qualidade de evidência.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos, n=2.

Título	Autores	Desenho de estudo	Qualidade de evidência – Sistema GRADE	N	Intervalo/ Média de idade	Nº de usuários de cigarro eletrônico / (%)	Usuários de cigarro eletrônico do sexo masculino (%)	Usuários de cigarro eletrônico do sexo feminino (%)	Doenças de base consideradas	País
Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and Coronavirus Disease 2019	Shivani Mathur Gaiha, Ph.D., Jing Cheng, Ph.D., and Bonnie Halpern-Felsher, Ph.D.	Observacional transversal	Baixa	4351	13 – 24 / NI	2183 / (50.1%)	51.4	49.6	Sobrepeso, obesidade e desnutrido	EUA
COVID-19, smoking, vaping and quitting: a representative population survey in England	Harry Tattan-Birch, Olga Perski, Sarah Jackson, Leao Shahab.	Observacional transversal	Muito baixa	3179	NI / 52.4	192 / (6%)	NI	NI	NI	Inglaterra

Fonte: Banco de dados dos autores.

A **Tabela 2** é uma continuação da Tabela 1, na qual identificou-se relação de causalidade, por análise do *odds ratio*, que indivíduos com teste positivo para COVID-19, sempre usuários de somente cigarros eletrônicos, foram 5.05 vezes mais propensos a se infectar (IC 1,82 - 13.96%). Por sua vez, os sempre usuários de ambas as modalidades de tabagismo – eletrônico e convencional, com teste positivo foram 6.97 vezes mais propensos à infecção (IC 1.98 - 24.55) e os usuários recentes (últimos 30 dias) foram 6.84 vezes mais propensos (IC 2.40 – 19.55).

Partindo para os indivíduos que não fizeram testes diagnósticos, mas que, diante da explicação dos sintomas (hipertermia/febre ou uma “nova” e contínua tosse) se autorreferiram como infectados/já infectados, ou que já tiveram sintomas, e faziam uso, sempre, de cigarros eletrônicos, tiveram, no estudo de Harry Tattan-Birch e colaboradores, 1.30 vezes mais chances de se contaminarem (IC 0.91 – 1.81). Nesse mesmo estudo, os autorreferidos que faziam uso de ambas as modalidades de tabagismo, foram 1.44 vezes mais propícios à contaminação (IC 1.13 – 1.84). Quando se analisou os indivíduos que fizeram uso de cigarros eletrônicos, nos últimos trinta dias, somente os que usaram ambas as modalidades apresentaram risco significativo de infecção, 4.69 vezes (IC 3.07 – 7.16).

Tabela 2 – Continuação das características dos estudos incluídos: avaliação do *odds ratio* para a infecção pelo *Sars-Cov-2* e o uso de cigarros eletrônicos, n=2.

Título	Autores	Teste positivo somente usuários de cigarro eletrônico		Autorreferidos infectados somente usuários de cigarro eletrônico		Teste positivo usuários de cigarros eletrônicos e convencional		Autorreferidos infectados usuários de cigarro eletrônico e convencional	
		OR sempre usuários / (IC 95%)	OR usuários recentes/ (IC 95%)	OR sempre usuários/ (IC 95%)	OR usuários recentes/ (IC 95%)	OR sempre usuários/ (IC 95%)	OR usuários recentes/ (IC 95%)	OR sempre usuários/ (IC 95%)	OR usuários recentes/ (IC 95%)
Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and Coronavirus Disease 2019	Shivani Mathur Gaiha, Ph.D., Jing Cheng, Ph.D., and Bonnie Halpern-Felsher, Ph.D.	5.05 (1.82 – 13.96)	1.91 (0.77 – 4.73)	1.18 (0.80 – 1.73)	1.43 (0.84 – 2.43)	6.97 (1.98 – 24.55)	6.84 (2.40 – 19.55)	1.36 (0.90 – 2.04)	4.69 (3.07 – 7.16)
COVID-19, smoking, vaping and quitting: a representative population survey in England	Harry Tattan-Birch, Olga Perski, Sarah Jackson, Leao Shahab.	NI	NI	1.30 (0.91 – 1.81)	NI	NI	NI	1.44 (1.13 – 1.84)	NI

Fonte: Banco de dados dos autores.

6 DISCUSSÃO

Os resultados da presente revisão sistemática indicaram que há uma possível relação entre o uso de cigarros eletrônicos e a infecção pelo Sars-Cov-2. Houve maior propensão de infecção nos grupos que testaram positivo para a COVID-19 em usuários contínuos de cigarro eletrônico e de ambas as modalidades de tabagismo (cigarro eletrônico e convencional) e nos usuários recentes de ambas as modalidades. Já no grupo de indivíduos que se autorreferiram infectados, a partir da ciência dos sinais e sintomas mais comuns da doença, houve maior relação de infecção naqueles que sempre fizeram uso e nos que fizeram uso recente de ambas as modalidades de tabagismo.

Diferentes estudos trouxeram relatos de possível relação entre o uso de cigarros eletrônicos e uma maior possibilidade de infecção pelo Sars-Cov-2. Países como Estado Unidos e Inglaterra têm sido maior foco de pesquisa dos “*vapers*”, devido a crescente população, sobretudo de jovens, usuários desses dispositivos (15). O estudo de Li e colaboradores (16) revelou que estados americanos com maior proporção de usuários de cigarros eletrônicos também apresentaram um maior número diário de casos da COVID-19, numa proporção que, para cada aumento de 1% na prevalência de vaporização, houve aumento de 0,3139 na prevalência de casos da doença. Esse mesmo estudo revelou associação positiva e significativa, através de proporção ponderada, entre *vapers* e número de óbitos, por estado, nos primeiros meses do ano de 2020, não podendo, no entanto, confirmar causalidade entre as variáveis, uma vez que não há como confirmar quantidade de indivíduos, entre os óbitos, que eram usuários. Tal resultado apoia-se na plausibilidade biológica revelada na relação entre vaporização e aumento na susceptibilidade a infecções respiratórias.

O uso de cigarros eletrônicos mostrou-se como um importante potencializador de resposta inflamatória à nível pulmonar (10). A fumaça inalada, mesmo na ausência de nicotina, quando em contato com o epitélio respiratório, causou aumento do estresse oxidativo, aumento na quantidade de quimiocinas, matriz extracelular e marcadores de disfunção endotelial (17). Tratando-se de infecção por outros patógenos, previamente conhecidos, como o *Streptococcus pneumoniae*, sabe-se que o vapor inalado é capaz de aumentar sua virulência e seu perfil inflamatório nas vias aéreas. De forma diferente, mas também apoiando-se numa possível relação entre os fatores de infecção e quebra de barreiras imunes, testes realizados expondo a mucosa nasal de não fumantes e usuários de cigarros eletrônicos, ao vírus *Influenza* atenuado, resultaram em um aumento de IgA anti-influenza nos não fumantes e na manutenção da

quantidade de anticorpos na mucosa dos usuários devido a uma supressão na expressão gênica nesse grupo (18).

O uso de cigarros convencionais e seus riscos à saúde humana, apesar de bem conhecidos e desencorajados por políticas de saúde pública, infelizmente, não foram suficientes para barrar sua prática. Devido às diversas substâncias químicas componentes, seu uso crônico, sobretudo, quando relacionado a COVID-19, demonstrou resultados alarmantes em um estudo desenvolvido na *Cleveland Clinic*, nos Estados Unidos. Neste estudo, indivíduos tabagistas há mais de 30 anos tiveram 2.25 vezes mais chances de necessitar de hospitalização e foram 1.89 vezes mais propensos de ir à óbito após resultado diagnóstico, o que revela um importante fator, não só relacionado a infecção, mas também, sobre a possibilidade de piores prognósticos (19).

Tratando-se do novo coronavírus, estudos demonstraram que essa relação, à nível molecular, não é diferente. Quando realizados testes em camundongos, expostos a fumaça do cigarro eletrônico, evidenciou-se aumento do influxo de macrófagos e linfócitos T, de citocinas pró-inflamatórias em BALF, e do receptor ACE2, sítio de infecção pelo Sars-Cov-2 (20, 21). Extrapolando-se o nível celular, outra importante evidência capaz de demonstrar associação entre as variáveis analisadas é o modo de uso e as dinâmicas sociais que sustentam a prática dos cigarros eletrônicos. Seu uso tem tido aumento exponencial em países dos continentes americano e europeu (15) e sua prática permite uso compartilhado, com contato direto à mucosa oral, na maioria das vezes, sem a devida higienização das mãos. Ambientes comunitários e sociais, frequentados na pandemia, principalmente por jovens, são importantes centros de transmissão viral – reconhecidamente, gripe, herpes oral e tuberculose são transmitidas por bocais de narguilés, de forma similar com a qual o novo coronavírus pode infectar (21). O estudo de Chen e colaboradores (22) trouxe importantes dados relacionados a aderência do distanciamento social e de casos confirmados/suspeitos de COVID-19: seus valores revelaram relação significativa entre usuários de ambas as modalidades de tabagismo e a não aderência ao isolamento social ($p < 0.01$ e $p < 0.02$, respectivamente), fatores esses, que apesar de confundidores, revelam-se de extrema importância para uma plausibilidade, tanto biológica quanto comportamental, na maior propensão à infecção.

Diante de temas tão recentes e ainda não bem explorados, o uso de cigarros eletrônicos e a recente pandemia da COVID-19 estão em crescente análise. As diferentes “ondas” de contaminação nos países, em diferentes momentos em cada um deles, revela uma complexidade para se avaliar números de infectados com usuários de um dispositivo que ainda vem se popularizando. Ante o exposto e devido ao fato de que muitas pesquisas ainda estão em andamento, o presente estudo apresenta como limitações uma amostra de apenas dois estudos

- ao se investigar relação entre fatores à nível mundial, atrelado a um fenômeno de difícil mensuração. Outro importante fator limitante identificado é que os estudos disponíveis possuem uma baixa qualidade metodológica, até mesmo os incluídos, uma vez que se tratam de estudos observacionais, e alguns destes, levantam a hipótese de infecção baseados na autorreferência. Há também uma polarização de dados coletados em países como Inglaterra e Estados Unidos, cujos principais infectados, com os desfechos propostos a serem analisados, são idosos – muitos com comorbidades, possível fator confundidor, e não sensibilizados à nova prática de tabagismo, dos cigarros eletrônicos. Apesar disso, o presente estudo revela uma nova perspectiva de avaliação das novas práticas tabágicas e sua relação não só com a COVID-19, mas com outras doenças de importante contato diário na prática em saúde. Medidas de não incentivo ao uso de cigarros eletrônicos, de forma isolada e conjuntas ao cigarro convencional, combustível, têm de ser tomadas pelos profissionais de saúde e órgãos governamentais. Contribuições como essa fomentam ainda mais a necessidade de novos estudos na área, com perspectivas moleculares e à nível comportamental, envolvendo diferentes populações, uma vez que conviver e adequar-se à realidade frente ao novo coronavírus é um presente e um por vir para as futuras práticas de convívio humano.

REFERÊNCIAS

1. Gennaro, F. DI et al. **Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review**. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019. p.17;
2. WU, C. et al. **Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China**. JAMA Internal Medicine. 2020 mar. p.10;
3. Brake, S. J. et al. **Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19)**. Journal of Clinical Medicine, 20 mar. 2020, v. 9, n. 3, p. 841-848;
4. Sales, M. P. U. et al. **Update on the approach to smoking in patients with respiratory diseases**. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2018 oct. v. 45, n. 3, p. 17;
5. Gaiha, S. M.; Cheng, J.; Halpern-Felsher, B. **Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and Coronavirus Disease 2019**. Journal of Adolescent Health. 2020 jul. v. 67, n. 3, p. 519-523;
6. Lima, C. M. A. de O. **Information about the new coronavirus disease (COVID-19)**. Radiologia Brasileira. 2020 abr. v. 53, n. 2, p. 10–11;
7. Huang, C. et. al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. The Lancet. 2020. v. 395. p. 497-506;
8. Yan Y, Shin WI, Pang YX, Meng Y, Lai J, You C, et al. **The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment**. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020 [acesso em: 07 de out. 2020]; Mar 30;17(7):2323. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/7/2323>;
9. Guckert EC. **Nível de conhecimento dos estudantes do curso de Graduação em Odontologia da UFSC sobre cigarros eletrônicos**. [Dissertação]. Unversidade Federal de Santa Catarina, 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/201622>. Acesso em: 29 de out. 2020;
10. Scholz JR, Abe TO. **Cigarro Eletrônico e Doenças Cardiovasculares**. Rev Bras Cancerol [Internet]. 2019 Oct 2 [acesso em 29 out. 2020]; 65(3). Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/542>;
11. Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. **A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications**. Comptes Rendus Biol [Internet]. 2020 Jun 5 [acesso em: 29 out. 2020]; 343(1):33–9. Disponível em: https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/item/CRBIOL_2020__343_1_33_0;
12. Vázquez J, Redolar-Ripoll D. **COVID-19 outbreak impact in Spain: A role for tobacco smoking?** Tob Induc Dis [Internet]. 2020 Apr 6 [acesso em: 29 out.2020];

- 18(4). Disponível em: <http://www.journalssystem.com/tid/COVID-19-outbreak-impact-in-Spain-A-role-for-tobacco-smoking-,120005,0,2.html>;
13. Pino LE, Triana I, Pérez C, Piotrostanalzki A, Ruiz-Patiño A, Lopes G, et al. **Electronic nicotine delivery systems (ECs) and COVID-19: the perfect storm for young consumers.** Clin Transl Oncol [Internet]. 2020 May 23 [acesso em: 29 out. 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-020-02391-x>;
 14. Vardavas C, Nikitara K. **COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence.** Tob Induc Dis [Internet]. 2020 Mar 20 [acesso em: 29 out.2020]; 18(3). Disponível em: <http://www.journalssystem.com/tid/COVID-19-and-smoking-A-systematic-review-of-the-evidence,119324,0,2.html>;
 15. Ferkol TW, Farber HJ, Grutta S la, Leone FT, Marshall HM, Neptune E, et al. **Electronic cigarette use in youths: A position statement of the Forum of International Respiratory Societies.** European Respiratory Journal, 2018 Abr. v. 5, n. 51, p. 9;
 16. Li D, Croft DP, Ossip DJ, Xie Z. **The association between statewide vaping prevalence and COVID-19.** Preventive Medicine Reports. 2020 Dec 1. p. 20;
 17. 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?** European Respiratory Journal. 2020. v. 56, n. 1, p. 9;
 18. Rebuli ME, Glista-Baker E, Hoffman JR, Duffney PF, Robinette C, Speen AM, et al. **Electronic-cigarette use alters nasal mucosal immune response to live-attenuated influenza virus: A clinical trial.** American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2021 Jan 1;64(1):126–37;
 19. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. **Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017.** MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2018 Dec 21;67(5152);
 20. Wang Q, Sundar IK, Li D, Lucas JH, Muthumalage T, McDonough SR, et al. **E-cigarette-induced pulmonary inflammation and dysregulated repair are mediated by nAChR $\alpha 7$ receptor: Role of nAChR $\alpha 7$ in SARS-CoV-2 Covid-19 ACE2 receptor regulation.** Respiratory Research. 2020 Jun 18;21(1);
 21. da Silva ALO, Moreira JC, Martins SR. **COVID-19 and smoking: A high-risk association.** Cadernos de Saude Publica. 2020;36(5);
 22. Chen DTH, Kyriakos CN. **Cigarette and e-cigarettes dual users, exclusive users and covid-19: Findings from four UK birth cohort studies.** International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021 Apr 2;18(8).

ANEXOS

ANEXO A – Níveis de evidência de acordo com o sistema GRADE, baseado no: “DIRETRIZES METODOLÓGICAS: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde”.

Quadro 2 – Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso-controle.
Muito Baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Fonte: Elaboração GRADE working group - <<http://www.gradeworkinggroup.org>>

*Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose resposta.

**Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.

***Séries e relatos de casos.

ANEXO B – Graduação do nível de evidência de acordo com o sistema GRADE, baseado no: “DIRETRIZES METODOLÓGICAS: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde”.

