**EIXO TEMÁTICO:** 3 - Biotecnologia, Inovação e Saúde;

**COMPOSIÇÃO DO AR INALADO COMO FATOR DE RISCO PARA O COVID-19: TABAGISMO E POLUIÇÃO**

Matheus dos Santos do Nascimento CARVALHO1, Nicole de Lima Larré BARBOSA2, Euclides Maurício Trindade FILHO3

¹Graduando do curso de Medicina, UNCISAL; ²Graduanda do curso de Medicina, UNCISAL; 3Professor do curso de Medicina, UNCISAL.

matheus2029mpc@gmail.com

**RESUMO:** Com a pandemia de 2020 pelo vírus SARS-CoV-2, o mundo ainda busca entender a epidemiologia e fatores que predisponham a maiores riscos de infecção e taxa de mortalidade. Através das análises bioquímicas, descobriu-se que a proteína ECA-2 é o receptor desse vírus. Logo, objetiva-se avaliar se certas condições como o tabagismo e a exposição à poluição exercem algum efeito sobre a taxa de infecção de COVID-19. Como método, foi feito uma pesquisa de artigos na base de dados eletrônica Pubmed, em que foram utilizados 9 artigos realizados em 2020 e que traziam explicações para os resultados epidemiológicos encontrados. Foi analisado que há muitos estudos que revelaram a relação entre fumar e maiores taxas de infecção grave, com Odds Rate de 14,28 (IC 95%: 1,58 - 25,00), resultados semelhantes foram obtidos ao relacionar pacientes com DPOC, (que tem como grande causa o tabagismo) e COVID-19. Quanto à poluição, registros na Itália ratificam que cidades mais industrializadas, e consequentemente mais poluídas, apresentaram maiores taxas de mortalidade. Tais resultados certamente tem relação com o fato de que as toxinas da poluição e substâncias tóxicas do fumo acarretam maior expressão de ECA-2 nas vias aéreas, bem como torna o pulmão mais inflamado e debilitado. Assim, conclui-se que diante das associações entre a composição do ar inalado e COVID-19, políticas de saúde precisam ser feitas para impedir aumentos do consumo de tabaco diante do isolamento social e políticas ambientais precisam ser efetuadas, a fim de se precaver de futuras pandemias.

**Palavras-chave:** Tabagismo. Poluição. COVID-19. ECA-2.

**INTRODUÇÃO**

A COVID-19 foi considerada uma pandemia pela OMS em 11 de março de 2020. Em 31 de dezembro de 2019, a OMS foi informada sobre casos de pneumonia de origem desconhecida na cidade chinesa de Wuhan, província de Hubei, e, após diversos estudos, apontou-se que o vírus responsável se tratava de um coronavírus (CUCINOTTA, 2020).

Cientificamente, a COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, um coronavírus caracterizados por serem ribovírus envelopados que contém a glicoproteína S (spike) que se dispõe em forma de coroa. Sua replicação nas células hospedeiras começa quando uma das proteínas virais se liga ao receptor presente no organismo humano denominado enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Tal enzima, que é expressa em diversas células, como as do pulmão, coração e rim, possui diversas funções, tais como proteção cardiovascular e ação anti-inflamatória (GHEBLAWI et al., 2020).

Enquanto ocorre tal ligação, a subunidade S2 do vírus realiza a fusão de membranas, garantindo a entrada do material genético do na célula hospedeira (LAN, 2020). Há também proteínas que atuam como cofatores, o que facilita a ligação entre o ECA-2 e o SARS-CoV-2, tal como o TMPRSS2 (serina protease transmembrana 2) (MATUSIAK e SCHURCH, 2020).

Diante da pandemia, diversos estudos começaram a ser feitos sobre os fatores de maior predisposição ao vírus ou então grupos que tivessem piores prognósticos. Comorbidades relacionadas a doenças respiratórias como a asma, DPOC ou mesmo câncer de pulmão são fatores de risco e de prognósticos ruins diante da SARS-CoV-2, que todavia por trás deles existem fatores que predispõe uma população a tais vulnerabilidades (EDIS, 2020).

 A qualidade do ar inalado no dia a dia possivelmente é um fator de risco, de forma que a composição do ar, principalmente na questão da poluição e hábitos de fumo podem ser os causadores das comorbidades e grupos de risco, ou elas diretamente podem predispor o organismo à infecção pelo COVID-19, principalmente através da ação oxidativa do NO2 e dos materiais particulados finos (PM2.5), no caso da poluição, e da nicotina e substâncias carcinogênicas, como no caso do tabaco (PAITAL e AGRAWAL, 2020; SHASTRI et al., 2020). Para isso, uma análise epidemiológica é essencial para comprovar tais associações.

Objetivo: Analisar a epidemiologia e relação existente entre o COVID-19 e a qualidade do ar inalado, por meio da poluição e o consumo de tabaco; Buscar explicações bioquímicas para os resultados encontrados.

**MATERIAIS E MÉTODO**

Realizou-se uma busca na base de dados eletrônica Pubmed. Na busca, utilizaram-se os seguintes descritores: Smoking, COVID-19, ACE-2 , em que foram achados 23 artigos, sendo 5 selecionados para análise do presente estudo. A fim de analisar a poluição, usaram-se os seguintes descritores: Pollution, COVID-19, ACE-2, e foram achados 4 artigos, sendo os 4 selecionados para o estudo. Foram incluídos artigos em português e inglês, publicados em 2020, ano em que foi declarada pandemia pela OMS. Os critérios de exclusão foram feitos de acordo com a leitura dos resumos dos artigos e excluíram-se aqueles que não trouxessem a análise epidemiológica seguida de uma explicação bioquímica para os achados encontrados.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A princípio, as substância tóxicas do fumo podem desencadear diversos malefícios notadamente conhecidos, como DPOC, câncer pulmonar, asma, doenças cardiovasculares e maior predisposição ao vírus influenza (EDIS, 2020; LAWRENCE et al., 2020).

Nesse sentido, Kashyap et al. (2020), em seu trabalho, busca analisar a relação do fumo com predisposição à infecção pelo SARS-CoV-2 e, embora conclua que não existam evidências sólidas de uma relação entre fumar e aumento do risco de contrair COVID-19, há suspeitas indiretas de que fumantes apresentam infecções mais severas devido às maiores taxas de admissões em UTI e até mesmo maior número de mortes se comparado aos não fumantes. Neste trabalho, analisaram-se cerca de 9 artigos que demonstravam associação clara entre fumantes e infecção por COVID, com seus valores de OR (Odds Ratio/Razão de Chance) acima de 1, o que indica que fumantes apresentam maiores chances de progressão grave do COVID se comparados a não fumantes.

Dentre os valores encontrados na revisão de literatura, que abrangeram estudos de casos-controle e coorte, havia desde valores de Odds Ratio de 1,98 (IC 95%: 1,29 - 3,05), até valores estatisticamente significativos com Odds Ratio de 14,28 (IC 95%: 1,58 - 25,00), ao associar o comportamento de fumar a maior risco de infecção grave por COVID-19. Contudo, ele avaliou outros 5 artigos que não chegaram a um resultado estatisticamente significativo entre fumar e infecção por COVID, entre eles um artigo em que pacientes mais graves apresentaram menor história de tabagismo quando comparados aos pacientes menos graves (7,0% vs. 11,8%, *p* = 0,57) (KASHYAP et al., 2020).

Em outra revisão de literatura, fumantes apresentavam 5 vezes mais probabilidade de se infectar com o vírus influenza, e o autor trouxe dados de estudo feito com hospitalizados em Wuhan, China, em que houve uma Odds Ratio de 3,46 (IC de 95%: 1,18 – 10,2) associando tabagismo e gravidade do atual coronavírus. Por outro lado, pesquisas controversas foram analisadas em que tabagismo estaria associado a um risco reduzido de hospitalização pelo COVID-19 por uma Odds Ratio de 0,59 (IC 95%: 0,43-0,81) (SHASTRI et al., 2020).

Outro estudo, após analisar 23 artigos, pôde comprovar que fumantes eram grande fator de risco, ao mostrar exemplos da Ásia, tanto de um estudo feito em Wuhan (China) em que a velhice e o tabagismo foram as principais variáveis ​​associadas ao risco de morte hospitalar em pessoas com COVID-19, quanto outro no Irã, em que mais da metade dos fumantes de cigarro relataram seus sintomas de COVID-19 como graves em comparação com os que nunca fumaram. Fora que concluiu-se que os fumantes tiveram 1,4 vezes mais chance de apresentar sintomas graves de COVID-19 e 2,4 vezes mais chance de serem admitidos em uma UTI, necessitando de ventilação mecânica, ou chance de morte em comparação com os não fumantes (GUPTA; NETHAN; MEHROTRA, 2020).

Ademais, em uma revisão, em que analisaram-se estudos coortes de diversos países e expôs a relação entre taxa de DPOC, doença cuja maioria dos casos é causada pelo tabagismo, e o número de pacientes hospitalizados ou internados por COVID-19, e foi obtido uma média de 5,61% dos infectados apresentando DPOC, com alguns estudos variando de 0% até 38%. Encontrou-se também um estudo em que a DPOC carregava uma Odds Ratio de 2,681 (IC 95%: 1,424 - 5,048) para admissão na UTI, ventilação mecânica ou morte, mesmo após ajuste para idade e tabagismo (LEUNG et al., 2020b).

Em pesquisa realizada por Cai et al. (2020), avaliou-se um conjunto abrangente de dados transcriptômicos para investigar as associações do tabagismo com a expressão dos genes ECA-2 nos tecidos pulmonares. E foi perceptível que em fumantes as células caliciformes apresentaram hiperplasia e aumento da expressão de ECA-2, enzima receptora do SARS-CoV-2. Outro trabalho também mostrou haver uma expressão de ECA-2 significativamente maior no epitélio das vias aéreas de fumantes saudáveis ​​em comparação com não fumantes saudáveis. Da mesma forma, foram observadas expressão de TMPRSS2 (proteína responsável por facilitar a posterior ligação entre SARS-CoV-2 e a ECA-2) significativamente mais alta em fumantes. (MATUSIAK e SCHURCH, 2020).

Diante disso, supõe-se que embora haja necessidade de mais estudos do tipo, há uma relação bastante curiosa entre fumar e maiores índices de infecção por COVID-19. Bioquimicamente, isso pode ser explicado pelos efeitos inflamatórios no tecido pulmonar gerados pelo fumo, em que ocorre uma hiperplasia das células, aumento da produção de muco, e ativação de uma série de citocinas pró inflamatórias, como IL-6 e TNF-α que acabam atraindo neutrófilos e monócitos, o que pode causar fibrose pulmonar. Tais condições colaboram para criar condições de comorbidades e piores prognósticos para pacientes com COVID-19 (STRZELAK et al., 2020).

Em tese, os estudos revelam uma maior expressão de ECA-2 em fumantes, enzima essa com ação anti-inflamatória, e, paradoxalmente, através dela que o coronavírus adentra as células. Logo, com maiores expressões dessa enzima, as chances de contrair a doença aumentam. A princípio, o vírus adentra a célula e induz a tempestade de citocinas, que provoca maiores danos pulmonares aos pacientes e, consequentemente, causam as insuficiências respiratórias (LEUNG et al., 2020a; TANG et al., 2020 ). Contudo Kashyap et al. (2020) concluiu que a tempestade de citocinas pode ser mais facilmente ativada em um indivíduo perfeitamente imunocompetente do que em fumantes.

A nicotina, curiosamente, mostrou ação imunossupressora, através da supressão de respostas do Th1 e Th17, o que fez com que certos estudos analisassem o uso da nicotina como agente terapêutico para pacientes com COVID-19, para conter a ação inflamatória da doença. Entretanto, isso não significa que o hábito de fumar diminua a taxa de infecção, muito pelo contrário, já que fumar expõe o organismo a mais doenças pulmonares e a piores prognósticos (FARSALINOS; BARBOUNI; NIAURA, 2020). Importante ressaltar que, diante do isolamento social e das crises econômicas e sociais que surgiram, os indivíduos podem aumentar o consumo de tabaco. Logo, campanhas antidrogas e telemedicina são de grande importância para conter esse problema silencioso que tem crescido na pandemia (ALLA et al., 2020).

Quanto à poluição como fator de risco, as substâncias presentes no ar poluído e o aerossol são fatores de grande transmissibilidade do vírus. De acordo com Frontera et al., 2020 que analisou o índice de PM2.5 no mês anterior a pandemia e o número de casos de COVID-19 até 31 de março na Itália, as cidades ao norte são as que apresentaram maiores índices de poluição, por serem as mais industrializadas, e apresentaram maior número de mortalidade pelo COVID-19. A região da Lombardia, que é a mais setentrional apresentou uma taxa de morte dos infectados de aproximadamente 16,6%, e concentração de PM2.5 igual a 35µg/m3, quando o ideal preconizado pela OMS é de 25µg/m3, enquanto regiões mais ao sul, como a Molisia, apresentaram taxa de 6,25%.

 No estudo de Borro et al. (2020) foi feita uma análise dos níveis de PM2,5 nas 110 províncias italianas durante o período de 15 a 26 de fevereiro de 2020, e observou-se que em áreas italianas, como a Po Valley, houve nível de PM2.5 de até 70 µg/m3, e durante os dias 20 de fevereiro a 31 de março de 2020, essa área e outras com altas taxas de PM2.5 apresentaram sobreposição com maiores números de casos, taxa de mortalidade e taxa de letalidade. Ele também fez um gráfico de regressão linear comparando PM2,5 com número de infectados e mortes, e demonstrou através do declínio do gráfico que ao aumentar a concentração de PM2,5 de 10 para 22 µg/m3 houve uma triplicação do valor da taxa de infecção (de 0.065 para 0.2%). E analisou também que aumentando de 10 para 25 µg/m3, a taxa de mortalidade entre os pacientes já infectados foi duplicada (de 4.5 para 9%).

Em uma revisão de literatura, dados apontavam que na Itália, Espanha, França e Alemanha, dos casos de morte descritos, 78% foram em regiões onde o nível de NO2 era predominante. Nesse mesmo estudo, outros artigos revelam que os Estados da Índia com maiores taxas de poluição por NO2, como Gujarat, cidade bem industrializada e poluída, houve maiores taxas de mortalidade (3,18%) se comparada com Estados menos poluídos como Arunachal Pradesh (0,12%) (PAITAL e AGRAWAL, 2020).

Na pesquisa conduzida por Filippini et al. (2020), feita com 16 províncias do norte da Itália, houve uma associação positiva e não linear entre altos níveis de dióxido de nitrogênio troposférico e subsequentes taxas de mortalidade de COVID-19 em diferentes períodos de tempo. Ele também evidenciou que mesmo a níveis baixos de NO2 houve uma associação com a taxa de mortalidade, possivelmente, pela já prevalência das doenças crônicas pulmonares na população antes da pandemia.

Portanto, subentende-se que a poluição apresenta uma considerável relação com os índices de infecção. Nesse ínterim, os trabalhos analisaram os índices de poluição nos dias antes da pandemia começar, já que, com o lockdown, os índices de poluição reduziram em cidades industriais, como Pequim e Délhi, o que auxiliou na contenção da contaminação (KUMARI e TOSHNIWAL, 2020). Isso pode ser explicado pelo fato de que primeiramente os aerossóis da poluição garantem maior transmissibilidade do SARS-CoV-2, em que ele pode permanecer aderido por até 3 horas (PAITA e AGRAWAL, 2020). Ademais, o ar poluído pode trazer uma série de doenças pulmonares aos habitantes, o que os predispõem como grupo de risco diante do coronavírus (KURT; ZHANG; PINKERTON, 2020).

Com isso, surge a teoria do “double hit”, em que a presença de poluentes atmosféricos mais a ação do SARS-CoV-2 causam ainda mais danos aos epitélios respiratórios e mais efeito inflamatório. Ademais, a exposição à poluição aumentou a expressão de ECA-2 o que pode predispor o indivíduo à infecção (FRONTERA, et al. 2020). Vale ressaltar que, após a infecção pelo SARS-CoV-2, ocorre uma supressão do ECA-2 nas células do paciente, o que desencadeia ainda mais uma cascata inflamatória no organismo, haja vista o efeito anti-inflamatório dessa enzima receptora (GHEBLAWI et al., 2020). Assim, é essencial a ação de políticas ambientais para conter a poluição, a fim de proteção não só contra o COVID-19, como também diante de futuras pandemias que possam surgir (BORRO et al. 2020).

**CONCLUSÕES**

Conclui-se que o COVID-19, embora não apresente relações sólidas e diretas entre poluição e infecção, ou tabagismo e infecção, certamente a qualidade do ar inalado interfere na taxa de infecção, prognóstico e taxa de óbitos dos pacientes acometidos com COVID-19, principalmente nas alterações das expressões do ECA-2 que podem deixar o organismo mais propenso à infecção ou então indiretamente através das doenças que esses 2 fatores trazem, como a DPOC e asma, que são comorbidades e consequentemente grupo de risco diante da infecção pelo SARS-CoV-2. Tais resultados demandam atenção dos órgãos de saúde competentes que devem levar em consideração esses itens não somente para a saúde da população na pandemia de 2020, como também para futuras possíveis pandemias causadas por vírus ligados a infecções por via aérea.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ALLA, F. et al. Tobacco and COVID-19: a crisis within a crisis?. [**Can J Public Health**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556572/), v.111, n.6, p. 995-999, out. 2020.

BORRO, M. et al. Evidence-Based Considerations Exploring Relations between SARS-CoV-2 Pandemic and Air Pollution: Involvement of PM2.5-Mediated Up-Regulation of the Viral Receptor ACE-2. [**Int J Environ Res Public Health**, v.17, n.15, ago. 2020.](http://portal.revistas.bvs.br/transf.php?xsl=xsl/titles.xsl&xml=http://catserver.bireme.br/cgi-bin/wxis1660.exe/?IsisScript=../cgi-bin/catrevistas/catrevistas.xis%7Cdatabase_name=TITLES%7Clist_type=title%7Ccat_name=ALL%7Cfrom=1%7Ccount=50&lang=pt&comefrom=home&home=false&task=show_magazines&request_made_adv_search=false&lang=pt&show_adv_search=false&help_file=/help_pt.htm&connector=ET&search_exp=Int%20J%20Environ%20Res%20Public%20Health)

CAI, G. et al. Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. [**Am J Respir Crit Care Med**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301735/)**.** , v.201, n.12, p. 1557-1559, jun. 2020

CUCINOTTA, D.; VANELLI, M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. **Acta Biomed.**, v.91, n.1, p. 157-160, mar. 2020.

EDIS, E. C. Chronic Pulmonary Diseases and COVID-19. [**Turk Thorac J**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7544403/)**.**, v.21, n.5, p. 345-349, set. 2020.

FARSALINOS, K.; BARBOUNI, A.; NIAURA, R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option?. [**Intern Emerg Med**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210099/)**.**, v.15, n.5, p. 845-852, mai. 2020.

FILIPPINI, T. et al. Associations between mortality from COVID-19 in two Italian regions and outdoor air pollution as assessed through tropospheric nitrogen dioxide.[**Sci Total Environ**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609227/)**.**, v. nov. 2020.

FRONTERA, A. et al. Severe air pollution links to higher mortality in COVID-19 patients: The “double-hit” hypothesis. [**J Infect**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240268/)**.**, v.81, n.2, p. 255-259, mai. 2020.

GHEBLAWI, M. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. [**Circ Res**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188049/)**.**, v.126, n.10, mai. 2020.

GUPTA, A. K.; NETHAN, S. T.; MEHROTRA, R. Tobacco use as a well-recognized cause of severe COVID-19 manifestations. [**Respir Med**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674982/)**.**, v.176, nov. 2020.

KASHYAP, V. K. et al. Smoking and COVID-19: Adding Fuel to the Flame.[**Int J Mol Sci**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7555793/)**.**, v.21, n.18, p. 6581, set. 2020

KUMARI, P.; TOSHNIWAL, D. Impact of lockdown on air quality over major cities across the globe during COVID-19 pandemic.[**Urban Clim**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7562773/)**.**, v.34, out. 2020.

KURT, O. K.; ZHANG, J.; PINKERTON, K. E. Pulmonary Health Effects of Air Pollution. [Curr **Opin Pulm Med.**, v. 22, n.2, p. 138–143](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=26761628), mar. 2016.

LAN, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, v. 581, p. 215-220, mar. 2020.

LAWRENCE, H. et al. Cigarette smoking and the occurrence of influenza - Systematic review. **J Infect.**, v.79, n.5, p. 401-406, ago. 2019.

LEUNG, J. M. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. [**Eur Respir J**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424116/)**.**, v. 55, n.5, mai. 2020a.

LEUNG, J. M.et al. COVID-19 and COPD. [**Eur Respir J**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424116/)**.**, v.56, n.2, ago. 2020b.

MATUSIAK, M.; SCHURCH, C. M. Expression of SARS-CoV-2 entry receptors in the respiratory tract of healthy individuals, smokers and asthmatics. [**Respir Res**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7523260/)**.**, v.21, n.252, set. 2020.

PAITAL, B.; AGRAWAL, P. K. Air pollution by NO2 and PM2.5 explains COVID-19 infection severity by overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in respiratory cells: a review. [**Environ Chem Lett**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499935/)**.**, p. 1-18, set. 2020.

SHASTRI, M. D. et al. Smoking and COVID-19: What we know so far. [**Respir Med**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7674982/)**.**, v.176, nov. 2020.

STRZELAK, A. et al. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review.[**Int J Environ Res Public Health**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5982072/)**.**, v.15, n.5, p. 1033, mai, 2018.

TANG, Y. et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. [**Front Immunol**](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365923/)**.**, v.11, jul. 2020.

**AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, responsável por todas as bençãos em minha vida e por sempre me dar forças. Por fim, agradeço a minha família, que sempre me apoiou, e aos amigos que me auxiliaram no devido trabalho.