

Reflexões sobre a associação entre o tabagismo e COVID – 19: revisão de literatura

Reflections on the association between smoking and COVID - 19: literature review

Reflexiones sobre la asociación entre fumar y COVID - 19: revisión de la literatura

Recebido: 09/08/2020 | Revisado: 16/08/2020 | Aceito: 21/08/2020 | Publicado: 26/08/2020

Débora Luana Ribeiro Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-5647>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: debora.luana@ufma.br

Kelven Ferreira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9380-7553>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: kelvenssf@gmail.com

Kardene Pereira Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9705-0877>

Faculdade Gianna Beretta, Brasil

E-mail: kardene02@gmail.com

Aíla Maria Castro Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1621-0091>

Faculdade Santa Teresinha, Brasil

E-mail: aila_dias@hotmail.com

Isabela Bastos Jácome de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9871-4372>

Faculdade LABORO, Brasil

E-mail: isabelinhajacome@gmail.com

Daniel Mussuri de Gouveia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3979-320X>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

E-mail: danielmussuri@hotmail.com

Aline Sharlon Maciel Batista Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7648-2857>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: alinesharlon@gmail.com

Resumo

A patogênese do COVID-19 é amplamente desconhecida, e os dados são limitados sobre as características clínicas dos pacientes e seus fatores prognósticos, presumindo -se que o tabagismo esteja possivelmente associado ao prognóstico adverso da doença. Este trabalho tem como objetivo descrever baseando-se na literatura científica a associação entre o consumo de tabaco e a progressão da COVID-19. Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa, e realizaram-se buscas na base de dados PUBMED e BIREME, utilizando os descritores “tobacco” and “COVID-19”, de artigos completos e gratuitos publicados no ano de 2020. A amostra final desta revisão foi constituída por 8 (oito) artigos científicos. As principais alterações relacionadas com a progressão da COVID-19 em indivíduos tabagistas nos estudos analisados foram: maior expressão do gene do receptor ACE2 em fumantes, contribuindo com a progressão dos sintomas, o aumento da resposta inflamatória em fumantes subcrônicos de cigarros eletrônicos, o enriquecimento da via androgênica e à regulação positiva específica dos genes reguladores da via central e a realização de campanhas de combate ao tabagismo. Enquanto os processos fisiopatológicos relacionados não forem totalmente elucidados, é importante reforçar as campanhas de manutenção de hábitos de vida saudáveis, dentre os quais a não utilização de tabaco, mesmo em formas alternativas, como por exemplo, cigarros eletrônicos, pois o uso está associado à maior predisposição às manifestações clínicas mais severas da doença.

Palavras-chave: Tabagismo; Evidência; Coronavírus.

Abstract

The pathogenesis of COVID-19 is largely unknown, and data are limited on the clinical characteristics of patients and their prognostic factors, assuming that smoking is possibly associated with the adverse prognosis of the disease. This paper aims to describe, based on the scientific literature, the association between tobacco consumption and the progression of COVID-19. It is an integrative literature review, and searches were carried out in the PUBMED and BIREME database, using the descriptors “tobacco” and “COVID-19”, complete and free articles published in the year 2020. The final sample of this The review consisted of 8 (eight) scientific articles. The main changes related to the progression of COVID-19 in smokers in the studies analyzed were: greater expression of the ACE2 receptor gene in smokers, contributing to the progression of symptoms, increased inflammatory response in subchronic smokers of electronic cigarettes, enrichment the androgenic pathway and the specific positive regulation of the regulatory genes of the central pathway and the

realization of campaigns to combat smoking. As long as the related pathophysiological processes are not fully elucidated, it is important to reinforce campaigns to maintain healthy lifestyle habits, among which the non-use of tobacco, even in alternative forms, such as electronic cigarettes, as use is associated with greater predisposition to more severe clinical manifestations of the disease.

Keywords: Smoking; Evidence; Coronavirus.

Resumen

La patogenia de COVID-19 se desconoce en gran medida, y los datos sobre las características clínicas de los pacientes y sus factores pronósticos son limitados, asumiendo que el tabaquismo posiblemente esté asociado con el pronóstico adverso de la enfermedad. Este artículo tiene como objetivo describir, con base en la literatura científica, la asociación entre el consumo de tabaco y la progresión de COVID-19. Se trata de una revisión integradora de la literatura, y se realizaron búsquedas en la base de datos PUBMED y BIREME, utilizando los descriptores “tabaco” y “COVID-19”, de artículos completos y gratuitos publicados en el año 2020. La muestra final de esta revisión consistió en 8 (ocho) artículos científicos. Los principales cambios relacionados con la progresión de COVID-19 en fumadores en los estudios analizados fueron: aumento de la expresión del gen del receptor ACE2 en fumadores, contribuyendo a la progresión de los síntomas, aumento de la respuesta inflamatoria en fumadores subcrónicos de cigarrillos electrónicos, enriquecimiento la vía androgénica y la regulación positiva específica de los genes reguladores de la vía central y la realización de campañas de lucha contra el tabaquismo. Mientras no se esclarezcan por completo los procesos fisiopatológicos relacionados, es importante reforzar las campañas para mantener hábitos de vida saludables, entre los que destaca el no consumo de tabaco, incluso en formas alternativas, como los cigarrillos electrónicos, ya que el consumo se asocia a mayor predisposición a manifestaciones clínicas más graves de la enfermedad.

Palabras clave: Fumar; Evidencia; Coronavirus.

1. Introdução

No final de dezembro de 2019, centros de saúde locais em Wuhan, província de Hubei, China, relataram grupos de pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida. Posteriormente, os cientistas chineses identificaram o agente causador como um novo coronavírus (CoV) (Patrian-Soto et al., 2020)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou o nome oficial da nova doença como "doença de coronavírus 2019" (COVID-19) (Yan-Rong et al., 2020), e o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus o nomeou SARS-CoV-2 (Rabi et al., 2020). Dados da Organização mundial de saúde mostra que foram confirmados no mundo 9.296.202 casos de COVID-19 (167.056 novos em relação ao dia anterior) e 479.133 mortes (5.336 novas em relação ao dia anterior) até 25 de junho de 2020 (OPAS, 2020). No Brasil, foram registrados até então 1.274.974 casos confirmados e 55.961 óbitos (Brasil, 2020).

A patogênese do COVID-19 é amplamente desconhecida, mas pode imitar a SARS até certo ponto. A infecção viral de pneumócitos induz respostas inflamatórias locais e promove a liberação de citocinas, incluindo o fator de crescimento transformador- β 1 (TGF- β 1), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6. Nas formas graves de COVID-19, a cascata inflamatória resultante pode levar a uma tempestade de citocinas, incluindo IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- α (Shi et al., 2020).

Até o presente momento, os dados são limitados sobre as características clínicas dos pacientes e seus fatores prognósticos, e presume-se que o tabagismo esteja possivelmente associado ao prognóstico adverso da doença, considerando o impacto negativo do uso de tabaco na saúde pulmonar e sua associação com as doenças respiratórias. O tabagismo também prejudica o sistema imunológico e sua capacidade de resposta a infecções, tornando os fumantes mais vulneráveis a doenças infecciosas (Vardavas & Nikitara, 2020).

Desta forma, o presente estudo objetivou descrever, baseando-se na literatura científica, a associação entre o consumo de tabaco e a progressão da COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de revisão integrativa da literatura realizada a partir da definição da questão de pesquisa, buscas em bases de dados, categorização e avaliação dos estudos inclusos na pesquisa, interpretação e apresentação dos resultados. A revisão integrativa possui como finalidade uma abordagem metodológica que permite a inclusão de estudos experimentais e não experimentais para a compreensão do fenômeno analisado (Souza et al., 2008).

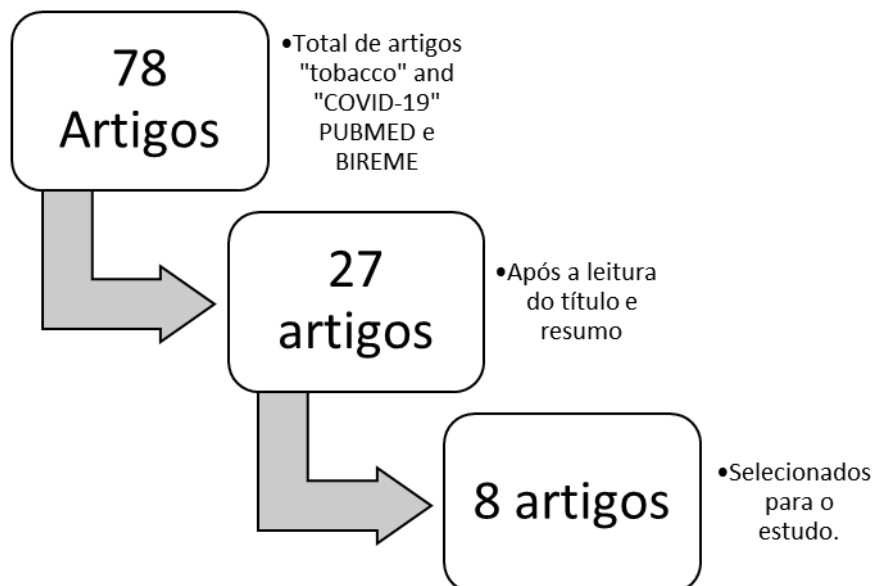
A questão norteadora desta revisão foi: o que a literatura científica mostra sobre a evolução da COVID-19 em indivíduos tabagistas?

Para seleção dos artigos realizaram-se buscas na base de dados PUBMED. A estratégia de busca foi realizada pelos descritores: "tobacco" and "COVID-19". Definiu-se

como critérios de inclusão artigos publicados em inglês no ano de 2020, com os textos completos e gratuitos disponíveis na base indexada e que retratam a evolução dos pacientes com COVID-19 e tabagistas.

Como critérios de exclusão foram eleitos: ausência de acesso gratuito ao texto completo on-line, artigos não publicados em língua inglesa e artigos duplicados. A busca em base de dados foi realizada durante os meses de junho e julho de 2020. Inicialmente foram localizados 78 estudos. Após a exclusão de estudos que não se enquadravam à questão norteadora, a amostra final desta revisão foi constituída por 8 (oito) artigos científicos (Figura 1), selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Figura 1: Descrição da seleção dos artigos utilizados no estudo.



Fonte: autores (2020).

3. Resultados e Discussão

O Quadro 1 apresenta um resumo dos estudos selecionados e analisados para este estudo. Este encontra-se organizado da seguinte forma: primeira coluna, com os autores do estudo; segunda coluna: o título e o DOI (Digital Object Identifier), para acesso ao estudo completo; e na terceira coluna, há uma descrição resumida dos principais resultados encontrados em cada um dos estudos selecionados.

Quadro 1: Estudos selecionados para a revisão.

Autores	Título e DOI do artigo	Resultados apresentados no estudo
Brake et al., 2020.	Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). 10.3390/jcm9030841.	Propõe que o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 - ACE2 seja regulado positivamente no epitélio das vias aéreas dos fumantes, levando à maior expressão do gene ACE2 em amostras de fumantes em comparação com nunca-fumantes, indicando que os fumantes podem ser mais suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 e possivelmente pela COVID-19.
Wang et al., 2020.	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. 10.1186/s12931-020-01396-y.	A exposição sub-crônica ao cigarro eletrônico induz resposta inflamatória e remodelação desregulada do reparo / matriz extracelular (MEC), que ocorrem através do receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$).
Singh & Chaturvedi, 2020.	Tobacco use and vaping in the COVID-19 era. 10.1002/hed.26208	O uso de tabaco sem fumaça está associado a fatores associados ao COVID - 19.
Archie & Cucullo, 2020.	Cerebrovascular and Neurological Dysfunction under the Threat of COVID-19: Is There a Comorbid Role for Smoking and Vaping? 10.3390/ijms21113916.	Discute que o vírus pode afetar o SNC, e mostra a presença de distúrbios neurológicos em até 36,4% dos pacientes. No entanto, o mecanismo de invasão do SNC pelo COVID-19 é desconhecido.
Chakladar et al., 2020.	Smoking-Mediated Upregulation of the Androgen Pathway Leads to Increased SARS-CoV-2 Susceptibility.	A regulação positiva de ACE2 e TMPRSS2 foi correlacionada ao enriquecimento da via androgênica e à regulação positiva específica dos

	10.3390/ijms21103627.	genes reguladores da via central.
Vázquez & Redolar-Ripoll, 2020.	COVID-19 outbreak impact in Spain: A role for tobacco smoking? 10.18332/tid/120005.	Recomenda a realização de campanhas de cessação do tabagismo, baseando-se nas evidências disponíveis.
Cai et al., 2020.	Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2 10.1164/rccm.202003-0693LE	Aponta o tabagismo pode como provável fator de risco para a COVID19 pela alteração da ECA2, fornecendo evidências sobre a realização da estratificação de pessoas mais suscetíveis.
Russo et al., 2020.	COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? 10.1183/13993003.01116-2020	O aumento da ECA-2 nos fumantes, análise dos mediadores responsáveis por esse processo e as consequências na evolução dos casos confirmado para COVID-19

Fonte: Autores (2020).

Ao analisar os possíveis mecanismos relacionados ao consumo de tabaco e a COVID-19, o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 vindo sendo indicado como um potencial local de adesão ao COVID-19, como o apresentado neste trabalho.

ACE2 é uma metalo-carboxipeptidase transmembranar do tipo I relativamente recentemente descrita, com homologia geral para enzimas da ECA mais clássicas que regulam o tônus vascular e a secreção hormonal no sistema renina-angiotensina (RAS). A ACE2 parece desempenhar papéis protetores e patogênicos nas vias de SRA, e seus mecanismos diretos de função nas células permanecem menos compreendidos. O ACE2 é um mediador crítico da sinalização do SRA em todo o corpo, mas principalmente no coração, pulmão, rim e trato gastrointestinal, que são locais conhecidos para infecção por SARS - CoV (Olds & Kabbani, 2020).

O estudo de Russo et al. (2020) utilizou células mantidas em meios semelhantes ao fisiológico, conservadas em monocamada epiteliais brônquicas e/ou traqueais e em uma das análises utilizaram-se concentrações de nicotina equivalentes as encontradas nos fluídos alveolares após o uso de cigarros, observando-se o aumento de ACE-2, após esse resultado e comparações com estudos disponíveis na literatura, os autores sugeriram o tabagismo como

promotor da captação celular de SARS-CoV-2 e a nicotina como fator de risco para entrada no vírus no meio intracelular pulmonar.

No estudo de Brake et al. (2020), os autores propõem que o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 - ACE2- seja regulado positivamente no epitélio das vias aéreas dos fumantes, indicando que os fumantes podem ser mais suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 e possivelmente pela COVID-19. Estudos confirmam estas informações e tratam da expressão ampliada deste receptor em pneumócitos do tipo 2, não apenas no cigarro comum, como também nos cigarros eletrônicos (Cai et al., 2020; Olds & Kabbani, 2020; Smith et al., 2020; Volti et al, 2020). Acredita-se que este é o principal mecanismo associado à progressão da COVID-19 em pacientes tabagistas, e em breve devem surgir novos estudos que demonstrem intervenções neste mecanismo para o tratamento destes indivíduos.

Considerando o aspecto anteriormente citado, destacamos o estudo de Wang et al. (2020), que, em estudo experimental com camundongos, demonstrou que a exposição sub-crônica aos cigarros eletrônicos induz resposta inflamatória e remodelação desregulada do reparo / matriz extracelular (MEC), que ocorrem através do receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$). Este receptor está relacionado aos efeitos cognitivos da nicotina (Valentine & Sofuoglu, 2020).

De acordo com o estudo de Sing e Chaturvedi (2020), especialmente os jovens têm buscado outras estratégias para o uso de tabaco como por exemplo, a forma mastigável ou “tabaco sem fumaça” (SLT). O tabaco sem fumaça (SLT) também pode ajudar a espalhar e aumentar a suscetibilidade ao COVID-19. A forma mastigada é frequentemente mantida na boca até o sabor chegar e depois é descartado junto com a saliva. Esta mistura é uma precursora de vários patógenos, incluindo agora o SARS-CoV-2.

Atualmente, apenas 11 países da região do Sudeste Asiático representam 90% do consumo global de SLT, com maioria na Índia e Bangladesh. Assim como outros produtos do tabaco, o uso de SLT também está associado a uma prevalência mais alta de sintomas respiratórios, doenças cardíacas e câncer, todos fortemente associados ao COVID - 19 (Sinha et al., 2018).

O estudo de Cai et al. (2020) discutiu o efeito do tabagismo na ECA2 após a análise das células epiteliais brônquicas nos grupos de seis pessoas que nunca fumaram e seis pessoas que fumam atualmente, observou-se a remodelação do epitélio brônquico, perda celular e hiperplasia em fumantes, indicando a possibilidade de maior risco da infecção SARS-CoV-2 evoluir com complicações baseadas no perfis de expressão da ACE2.

Outro mecanismo proposto é apresentado no estudo de Archie e Cucullo (2020), que

discutem as ações da infecção por COVID-19 com ações no sistema nervoso central. SARS-CoV causa diferentes doenças neurológicas, incluindo encefalite, polineuropatia e acidente vascular cerebral, edema cerebral e vasodilatação meníngea.

Também existe a discussão em torno de ações hormonais à predisposição à COVID-19. Chakladar et al. (2020) relatam que fumar pode regular positivamente a expressão de ACE2 por meio da regulação positiva da via androgênica (Shiota et al., 2019), por meio dos genes reguladores da via central. Esses dados fornecem um modelo potencial para o aumento da suscetibilidade de pacientes fumantes ao COVID-19 e incentivam uma exploração adicional na regulação positiva de andrógenos e tabaco da ACE2 para entender as possíveis ramificações clínicas.

O estudo de Vázquez e Redolar-Ripoll (2020) chama atenção para a necessidade de realização de campanhas de combate e cessação do tabagismo, em função das consequências do uso do tabaco a uma piora da progressão da COVID-19, alertando que um sistema cardiovascular mais fraco entre os pacientes do COVID-19 com histórico de uso de tabaco poderia tornar esses pacientes suscetíveis a sintomas graves, levando à progressão negativa e aos resultados adversos do COVID-19 (Vardavas & Nikitara, 2020; OMS, 2020). Medidas educativas de combate ao tabagismo devem ser sempre encorajadas, para a melhoria da qualidade de vida da população.

4. Considerações Finais

COVID-19 apresenta manifestações clínicas e mecanismos fisiopatológicos ainda indefinidos. Este estudo buscou apresentar as ações que estão sendo discutidas na literatura, entretanto, o maior número de estudos vem dando destaque à expressão e ações do receptor de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), como fator importante no processo fisiopatológico desta infecção. Enquanto tais processos não são elucidados, é importante reforçar as campanhas de manutenção de hábitos de vida saudáveis, dentre os quais a não utilização de tabaco, mesmo em formas alternativas, como por exemplo, cigarros eletrônicos, pois o uso está associado à maior predisposição às manifestações clínicas mais severas da doença.

Como propostas para estudos futuros, recomenda-se o acompanhamento de informações na literatura que venham a indicar e esclarecer novos mecanismos associados ao tabagismo e a realização estudos populacionais sobre a associação entre o tabagismo e a progressão da COVID-19.

Referências

- Archie, S. R., & Cucullo, L. (2020). Cerebrovascular and Neurological Dysfunction under the Threat of COVID-19: Is There a Comorbid Role for Smoking and Vaping? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 3916. <https://doi.org/10.3390/ijms21113916>
- Brake, S. J., Barnsley, K., Lu, W., McAlinden, K. D., Eapen, M. S., & Sohal, S. S. (2020). Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 841. <https://doi.org/10.3390/jcm9030841>
- Brasil, Ministério da Saúde . (2020) . Painel Coronavírus . Recuperado de <https://covid.saude.gov.br/>
- Cai, G., Bossé, Y., Xiao, F., Kheradmand, F., & Amos, C. I. (2020). Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(12), 1557–1559. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0693LE>
- Chakladar, J., Shende, N., Li, W. T., Rajasekaran, M., Chang, E. Y., & Ongkeko, W. M. (2020). Smoking-Mediated Upregulation of the Androgen Pathway Leads to Increased SARS-CoV-2 Susceptibility. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3627. <https://doi.org/10.3390/ijms21103627>
- Guo, Y.-R., Cao, Q.-D., Hong, Z.-S., Tan, Y.-Y., Chen, S.-D., Jin, H.-J., Tan, K.-S., Wang, D.-Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Li Volti, G., Caruso, M., & Polosa, R. (2020). Smoking and SARS-CoV-2 Disease (COVID-19): Dangerous Liaisons or Confusing Relationships? *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1321. <https://doi.org/10.3390/jcm9051321>
- Olds, J. L., & Kabbani, N. (2020). Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary

vulnerability to COVID-19 in the general population? *The FEBS Journal*.
<https://doi.org/10.1111/febs.15303>

OMS, Organização Mundial de Saúde. (2020) . O uso de tabaco e narguilé aumenta o risco de COVID-19. Recuperado de <http://www.emro.who.int/tfi/know-the-truth/tobacco-and-waterpipe-users-are-at-increased-risk-of-covid-19-infection.html>

OPAS, Brasil . (2020) . Folha informativa - COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Recuperado de https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875

Pastrian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of Odontostomatology*, 14(3), 331–337. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>

Rabi, F. A., Al Zoubi, M. S., Kasasbeh, G. A., Salameh, D. M., & Al-Nasser, A. D. (2020). SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*, 9(3), 231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>

Russo, P., Bonassi, S., Giacconi, R., Malavolta, M., Tomino, C., & Maggi, F. (2020). COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? *European Respiratory Journal*, 55(6), 2001116. <https://doi.org/10.1183/13993003.01116-2020>

Shi, Y., Wang, G., Cai, X., Deng, J., Zheng, L., Zhu, H., Zheng, M., Yang, B., & Chen, Z. (2020). An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 21(5), 343–360. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>

Shiota, M., Ushijima, M., Imada, K., Kashiwagi, E., Takeuchi, A., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Kajioka, S., & Eto, M. (2019). Cigarette smoking augments androgen receptor activity and promotes resistance to antiandrogen therapy. *The Prostate*, 79(10), 1147–1155. <https://doi.org/10.1002/pros.23828>

Singh, A. G., & Chaturvedi, P. (2020). Tobacco use and vaping in the <scp>COVID</scp>-19 era. *Head & Neck*, 42(6), 1240–1242. <https://doi.org/10.1002/hed.26208>

Sinha, D. N., Suliankatchi, R. A., Gupta, P. C., Thamarangsi, T., Agarwal, N., Parascandola, M., & Mehrotra, R. (2018). Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis. *Tobacco Control*, 27(1), 35–42. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053302>

Smith, J. C., Sausville, E. L., Girish, V., Yuan, M. Lou, Vasudevan, A., John, K. M., & Sheltzer, J. M. (2020). Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Developmental Cell*, 53(5), 514-529.e3. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>

Souza, L. D. de M., Silva, R. S., Godoy, R. V., Cruzeiro, A. L. S., Faria, A. D., Pinheiro, R. T., Horta, B. L., & Silva, R. A. da. (2008). Sintomatologia depressiva em adolescentes iniciais: estudo de base populacional. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 57(4), 261–266. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852008000400006>

Valentine, G., & Sofuoglu, M. (2018). Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Current Neuropharmacology*, 16(4), 403–414. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171103152136>

Vardavas, C., & Nikitara, K. (2020). COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases*, 18(March). <https://doi.org/10.18332/tid/119324>

Vázquez, J., & Redolar-Ripoll, D. (2020). COVID-19 outbreak impact in Spain: A role for tobacco smoking? *Tobacco Induced Diseases*, 18(April). <https://doi.org/10.18332/tid/120005>

Wang, Q., Sundar, I. K., Li, D., Lucas, J. H., Muthumalage, T., McDonough, S. R., & Rahman, I. (2020). 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*, 21(1), 154. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01396-y>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Débora Luana Ribeiro Pessoa – 35%

Kelven Ferreira dos Santos – 15%

Kardene Pereira Rodrigues – 10%

Aíla Maria Castro Dias – 10%

Isabela Bastos Jácome de Souza – 10%

Daniel Mussuri de Gouveia – 10%

Aline Sharlon Maciel Batista Ramos – 10%