

---

## Relação da nicotina e dos receptores nicotínicos com a covid-19: Uma revisão de literatura

Relationship of nicotine and nicotinic receptors with covid-19: A literature review

Relación de la nicotina y los receptores nicotínicos con la covid-19: Una revisión de literatura

---

Gabriel Domingos dos Santos<sup>1</sup>  

Robson Augusto Massaria Martins Junior<sup>2</sup>  

Aline Gabriele Etur dos Santos<sup>2</sup>  

Emanuel Italo dos Reis Silva<sup>2</sup>  

Nathalia Ferreira Clivatti<sup>2</sup>  

André Lamanna Rodrigues<sup>3</sup>  

Carla Máximo Prado<sup>4</sup>  

Wagner Alves de Souza Júdice<sup>1\*</sup>  

---

**Tipo de Publicação:** Artigo Completo

**Área do Conhecimento:** Área Saúde Coletiva

---

<sup>1</sup> Centro Interdisciplinar de Investigação Bioquímica, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP, Brasil. \*E-mail: wagnerjudice@gmail.com; orcid: 0000-0002-1608-9105.

<sup>2</sup> Discente da Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Discente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS, Brasil.

<sup>4</sup> Docente do Departamento de Biociências da Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

---

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar e correlacionar dados da literatura sobre a exposição ao tabaco e à nicotina com a COVID-19. **Metodologia:** Realizamos uma revisão de literatura, consultando as bases de dados PubMed e Google Acadêmico. Utilizamos diversas combinações dos descritores 'Nicotine', 'Cigarette Smoke', 'COVID-19', 'Smoking', 'Tobacco', 'ECA-2' e 'TMPRSS'. Incluímos artigos originais em inglês, publicados entre 2020 e 2022, em revistas com fator de impacto acima de 3. **Resultados:** Selecionamos 7 artigos para a revisão. A maioria associa a exposição ao tabaco ao aumento da expressão de ECA-2, indicando maior risco de infecção viral. No entanto, um estudo demonstrou redução da expressão de ECA-2 após exposição à nicotina. **Conclusão:** A nicotina da fumaça de cigarro regula positivamente a ECA-2 em células do trato respiratório. Esses estudos sugerem uma ligação entre a exposição à nicotina e o aumento de ECA2, um receptor envolvido na infecção pelo SARS-CoV-2. No entanto, são necessários mais estudos para compreender se esses achados estão associados a um maior risco de infecção e ao desenvolvimento grave da COVID-19.

**Palavras chaves:** COVID-19, Receptores nicotínicos, Tabagismo, ACE2, Sistema Colinérgico Anti-inflamatório.

---

## ABSTRACT

**Objective:** Analyze and correlate literature data on tobacco and nicotine exposure with COVID-19. **Methodology:** We conducted a literature review, consulting the PubMed and Google Scholar databases. We used various combinations of the descriptors 'Nicotine', 'Cigarette Smoke', 'COVID-19', 'Smoking', 'Tobacco', 'ECA-2', and 'TMPRSS'. We included original articles in English, published between 2020 and 2022, in journals with an impact factor above 3. **Results:** We selected 7 articles for the review. The majority associates tobacco exposure with an increase in ECA-2 expression, indicating a higher risk of viral infection. However, one study demonstrated a reduction in ECA-2 expression after exposure to nicotine. **Conclusion:** Cigarette smoke-derived nicotine positively regulates ECA-2 in respiratory tract cells. These studies suggest a link between nicotine exposure and the increase in ECA2, a receptor involved in SARS-CoV-2 infection. However, further studies are needed to understand whether these findings are associated with a higher risk of infection and severe COVID-19 development.

**Keywords:** COVID-19, Nicotinic Receptors, Smoking, ACE2, Anti-inflammatory Cholinergic System.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar y correlacionar datos de la literatura sobre la exposición al tabaco y la nicotina con la COVID-19. **Metodología:** Se llevó a cabo una revisión bibliográfica consultando las bases de datos de PubMed y Google Académico. Se utilizaron diversas combinaciones de los descriptores 'Nicotine', 'Cigarette Smoke', 'COVID-19', 'Smoking', 'Tobacco', 'ECA-2' y 'TMPRSS'. Se incluyeron artículos originales en inglés, publicados entre 2020 y 2022, en revistas con un factor de impacto superior a 3. **Resultados:** Se seleccionaron 7 artículos para la revisión. La mayoría relaciona la exposición al tabaco con el aumento de la expresión de ECA-2, lo que indica un mayor riesgo de infección viral. Sin embargo, un estudio demostró una reducción en la expresión de ECA-2 después de la exposición a la nicotina. **Conclusión:** La nicotina del humo del cigarrillo regula positivamente la ECA-2 en las células del tracto respiratorio. Estos estudios sugieren una conexión entre la exposición a la nicotina y el aumento de ECA2, un receptor involucrado en la infección por el SARS-CoV-2. No obstante, se necesitan más estudios para comprender si estos hallazgos están asociados a un mayor riesgo de infección y al desarrollo grave de la COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, Receptores Nicotínicos, Tabaquismo, ACE2, Sistema Colinérgico Antiinflamatorio.

## 1. INTRODUÇÃO

O vírus conhecido como SARS-CoV-2, designado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) como Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-COV-2), teve sua origem na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019. Este vírus disseminou-se globalmente, alcançando o status de pandemia, conforme declarado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020. Em resposta a essa situação, diversos países implementaram medidas de bloqueio, visando evitar o colapso do sistema de saúde e minimizar as consequências econômicas. Até o dia 13 de março de 2022, aproximadamente 455,5 milhões de pessoas em todo o mundo foram infectadas pelo SARS-COV-2, resultando na morte de 6 milhões de pessoas devido à COVID-19 <sup>1,2</sup>.

O SARS-CoV-2 é classificado como um vírus pleomórfico envelopado, pertencente ao gênero Betacoronavirus, que faz parte da família Coronaviridae, na ordem Nidovirales. A estrutura viral inclui a glicoproteína transmembrana, a glicoproteína spike (S) e a proteína do envelope, envolvendo um nucleocapsídeo. A glicoproteína S, altamente glicosilada, possui dois domínios funcionais distintos: S1 e S2. Enquanto o S1 é responsável pela entrada do vírus na célula hospedeira, através do domínio de ligação ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2), o S2 facilita a fusão com a membrana celular, desempenhando um papel crucial na penetração celular <sup>3,4</sup>.

A infecção nas células-alvo ocorre pela ativação da proteína S do vírus pela serinoprotease transmembrana II (TMPRSS-2) e pela ligação ao receptor da ECA-2. Este receptor está presente em diversos tecidos, incluindo células epiteliais, células caliciformes nasais, células epiteliais gastrointestinais, células  $\beta$  pancreáticas e podócitos renais, explicando a variabilidade de sintomas e as possíveis consequências em longo prazo da COVID-19 <sup>3,4</sup>.

Embora a COVID-19 seja uma doença de natureza multissistêmica, o sistema respiratório é tanto o alvo viral predominante quanto o principal local de progressão da doença. Isso pode ser atribuído à vulnerabilidade das células do epitélio respiratório, que são frequentemente as primeiras a serem afetadas pelo SARS-CoV-2. Alguns pacientes infectados podem desenvolver formas mais graves da doença, aumentando o risco de mortalidade. Fatores como obesidade e Diabetes Mellitus são considerados riscos significativos para o desenvolvimento grave da COVID-19. Além disso, em determinadas situações, ocorre um aumento na expressão dos receptores que medeiam a entrada viral nas células, especialmente em pacientes idosos <sup>1,5</sup>.

Entre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na COVID-19, destacam-se a alteração substancial da integridade da barreira vascular e a promoção de um estado pró-coagulativo, juntamente com a tempestade de citocinas. Essas alterações podem resultar em um quadro trombotico venoso, anomalias radiológicas pulmonares em 71% dos pacientes e anomalias funcionais em 25%, que podem persistir a longo prazo. Adicionalmente, observa-se um desequilíbrio no sistema imunológico, levando a uma resposta inflamatória exacerbada <sup>6,7</sup>.

Apesar de o SARS-CoV-2 ter potencial para afetar todo o corpo humano, a COVID-19 continua sendo predominantemente uma doença respiratória. As principais complicações pulmonares descritas na literatura

incluem dispneia, hipoxemia, tosse, dependência do uso de ventilador mecânico em casos graves, uso de oxigenioterapia e o desenvolvimento de doença pulmonar fibrótica <sup>6,7</sup>.

A ECA-2 é uma molécula expressa em grande quantidade na superfície das células epiteliais do sistema respiratório superior e inferior, sendo um componente do sistema renina-angiotensina (SRA). Esta desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase da pressão arterial. A ECA-2 decompõe a angiotensina 2 em seus metabólitos, incluindo angiotensina (1 a 9) e angiotensina (1 a 7), os quais são potentes vasodilatadores e, portanto, atuam como reguladores negativos do SRA. É conhecido que o receptor de ECA2 mantém níveis adequados de ECA-2 nos pulmões, auxiliando no controle da resposta de defesa do organismo e na redução da inflamação pulmonar <sup>8,9</sup>.

Dada a significativa repercussão da inflamação pulmonar na evolução da COVID-19, compreender os mecanismos e mediadores da resposta inflamatória torna-se de extrema relevância como alvo terapêutico no tratamento da doença. Entre os diversos mediadores envolvidos na inflamação pulmonar, destacam-se a acetilcolina (ACh) e o sistema colinérgico anti-inflamatório, que podem ter um efeito protetivo na resposta inflamatória associada à COVID-19. A ACh, neurotransmissor parassimpático, atua em receptores muscarínicos (mAChR) e nicotínicos (nAChR). Notavelmente, células epiteliais brônquicas, alveolares tipo I e II, e fibroblastos pulmonares intersticiais expressam nAChR, especialmente o subtipo  $\alpha 7$ . Importante ressaltar que algumas dessas células também expressam a ECA-2, a porta de entrada do vírus <sup>10</sup>.

A ativação de nAChR, seja pela ACh ou por agonistas como a nicotina, inibe a translocação do NF- $\kappa$ B (fator nuclear Kappa B) para o núcleo, impedindo a cascata inflamatória e a ativação da Janus Kinase (JAK-2), que fosforila a STAT-3 (signal transducers and activators of transcription), induzindo a transcrição de genes anti-inflamatórios como a SOCS-3, um inibidor de sinalização de citocinas. Esse fato sustenta a hipótese de que o estímulo da via colinérgica e dos receptores nicotínicos, de forma terapêutica, poderia prevenir a inflamação exacerbada, proporcionando um efeito benéfico <sup>10,11</sup>.

Apesar do consenso sobre os malefícios da nicotina proveniente do tabagismo, como prejuízo na função pulmonar e o desenvolvimento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), a literatura científica não é unânime quanto à relação entre tabagismo, receptores nicotínicos e COVID-19. Alguns estudos sugerem que a via colinérgica anti-inflamatória pode desempenhar um papel protetivo em relação à tempestade de citocinas após a infecção viral, através dos receptores nicotínicos. Assim, compreender a relação da nicotina na COVID-19 contribui para elucidar a fisiopatologia da doença e identificar alvos terapêuticos a serem explorados. Neste contexto, é de extrema importância analisar dados da literatura para compreender a relação entre tabagismo, nicotina e COVID-19.

Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi analisar e correlacionar dados da literatura referentes à exposição ao tabaco e a nicotina com a COVID-19.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

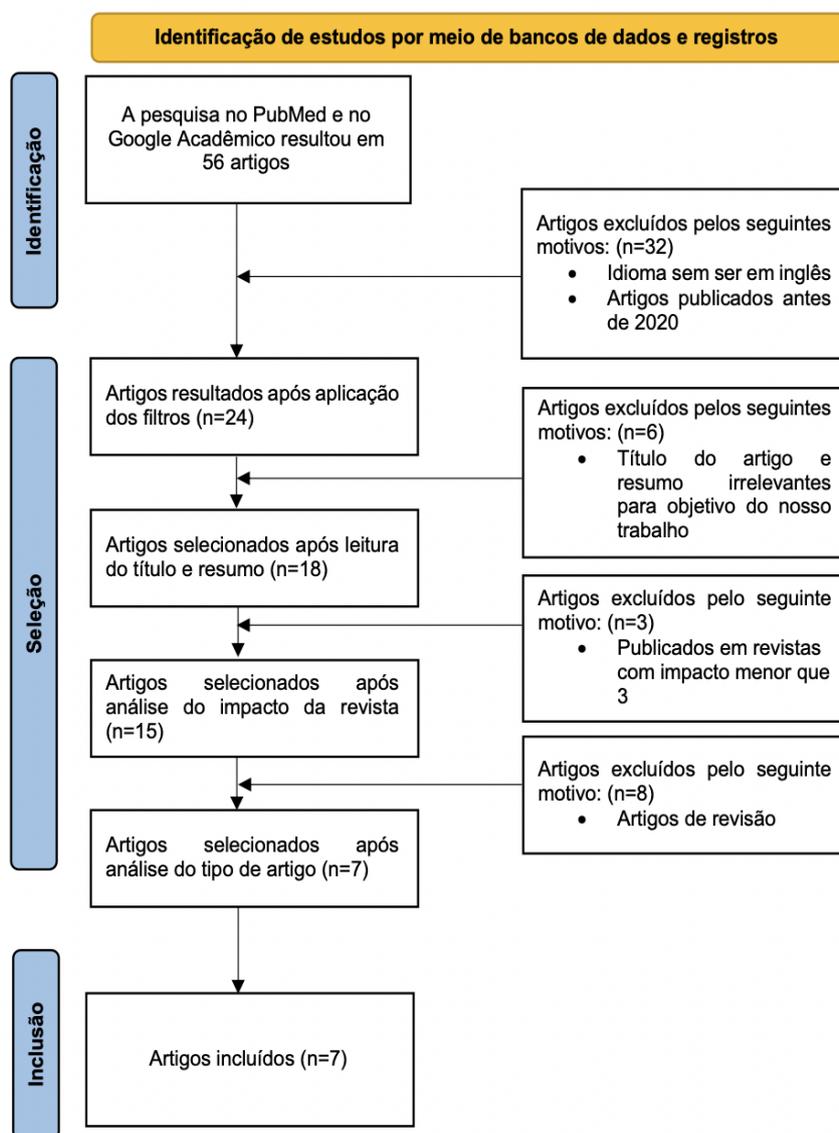
O presente estudo constitui uma revisão de literatura, tendo como fonte de pesquisa artigos acessíveis no Pubmed e Google Acadêmico, que se mostraram adequados para atender aos objetivos propostos. A busca foi conduzida especificamente por artigos em língua inglesa, utilizando combinações dos

seguintes descritores: 'Nicotine', 'Cigarette Smoke', 'COVID-19', 'Smoking', 'Tobacco', 'ACE-2' (*Angiotensin-converting enzyme*) e 'TMPRSS' (*Transmembrane Protease Serine 2*). Após a identificação desses descritores, foram realizadas buscas em diferentes combinações para abranger amplamente o tema.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos foram os seguintes: a) os artigos deveriam ser originais e terem sido publicados no período entre 2020 e 2022; b) a publicação deveria estar em revistas com um fator de impacto superior a 3, conforme o Journal Citation Reports (JCR). Após a conclusão da busca, todos os artigos identificados foram submetidos a uma avaliação preliminar com base em seus títulos e resumos.

A Figura 1 apresenta de forma visual o processo de busca por artigos, destacando o mecanismo utilizado nos bancos de dados para encontrar e selecionar as fontes relevantes para esta revisão.

**Figura 1)** Fluxograma de busca dos artigos científicos



**FONTE:** Santos GD et al., 2023.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As bases de dados PubMed e Google Acadêmico inicialmente forneceram 56 artigos. Após a aplicação dos filtros estabelecidos na pesquisa, restaram 24 artigos. Títulos e resumos desses foram analisados, resultando na seleção de 18 artigos. Uma avaliação do impacto das revistas excluiu 3 artigos com índice de impacto inferior a 3. A exclusão de artigos de revisão culminou na seleção final de 7 artigos originais, consolidados na **TABELA 1**.

**Tabela 1** – Resultados da seleção dos artigos por cada palavra-chave utilizada na busca.

Palavras-chave	Total de artigos	Total de artigos com filtro aplicado	Artigos selecionados após leitura de título e resumo	Artigos selecionados após análise do impacto da revista	Artigos selecionados após exclusão de artigos revisão
"Nicotine, COVID-19 and Ace2"	44	15	13	11	4
"Nicotine, COVID-19 and TMRSS"	1	1	1	1	1
"Nicotine, Cigarette Smoke, COVID-19, Smoking, Tobacco and Ace2"	8	5	3	2	1
"Nicotine, Cigarette Smoke and Ace2"	3	3	1	1	1

**FONTE:** Santos GD et al., 2023.

A análise da **TABELA 1** revela estudos correlacionando nicotina, exposição ao cigarro e COVID-19, destacando o tabagismo como fator de risco significativo. Este está associado ao aumento da expressão de ECA-2 no pulmão, sugerindo uma relação intrínseca com a entrada viral nas células do hospedeiro <sup>12</sup>.

Explorando os resultados da Tabela 2, emerge uma tendência nos artigos selecionados, correlacionando a exposição de células ao tabaco ao aumento da expressão de ECA-2. Esta associação é identificada em estudos como Masso-Silva JA, et al. <sup>13</sup>, McAlinden KD, et al. <sup>14</sup>, Lallai V, et al. <sup>12</sup>, Maggi F, et al. <sup>15</sup>, Kelesidis T, et al. <sup>16</sup>, Naidu V, et al. <sup>17</sup>. Destaca-se o estudo de Caruso M, et al. <sup>18</sup>, evidenciando a redução da expressão de ECA-2 após exposição à nicotina. Nesse contexto, é incontestável o efeito deletério da exposição ao tabaco, seja na forma convencional ou eletrônica. A literatura sugere também que agonistas de receptores nicotínicos têm sido eficazes em atenuar respostas inflamatórias <sup>19</sup>.

**Tabela 2)** Panorama geral dos estudos

AUTOR E ANO	REVISTA	POPULAÇÃO	DESENHO DO ESTUDO	DESFECHO
MASSO-SILVA, <i>et al</i> 2021	Frontiers in Physiology	Camundongos endogâmicos linhagens C57BL/6 e CD1.	Os camundongos foram randomizados. A exposição de nicotina no Vape pen e box Mod, foi por 60 minutos uma vez ao dia por 3 a 6 meses. A exposição para JUUL foi feita em blocos de 20 minutos 3 vezes ao dia por 1 mês. Ao final do estudo, foram retirados e analisados os lobos pulmonares direitos.	A exposição a alguns tipos de aerossol do cigarro eletrônico leva ao aumento da expressão de ACE2 no pulmão de animais. Isso se correlaciona a mecanismos envolvidos na redução da defesa ao hospedeiro.
MCALINDEN, <i>et al</i> 2021	Journal of Clinical Medicine	Células BEAS-2B (epitélio brônquico transformado com Ad12-SV40 2B) e Células SAECs (células epiteliais primárias de pequenas vias aéreas).	Foi testado um e-líquido e com extrato de fumaça de cigarro (CSE) e foi adicionada nicotina. Nas células BEAS-2B, aferiu-se aumento da expressão da proteína ECA-2 após 4 e 24h. Nas células SAECs, o aumento foi após 4h.	O uso de cigarros eletrônicos pode aumentar a expressão de ECA-2 nos pulmões.
LALLAI, <i>et al</i> 2021	Environmental Toxicology and Pharmacology	Camundongos machos e fêmeas	Os camundongos foram expostos à nicotina vaporizada 7,5 mg/mL durante sessões diárias de uma hora durante 5 dias consecutivos. Após 5 dias, o tecido pulmonar foi extraído e examinado quanto a expressão de mRNA de ECA-2 com RT-qPCR. A análise imuno-histoquímica da expressão da proteína ACE2 foi realizada no parênquima pulmonar.	A inalação de vapor de nicotina do cigarro eletrônico resultou em um aumento de ECA-2 nos pulmões de camundongos machos, mas não dos de fêmea. Não foram observadas alterações das concentrações de ACE2 no sangue. Os autores observaram redução da expressão do nAChR-alfa 5, mas não de nAChR-alfa 7.
MAGGI, <i>et al</i> 2020	ERJ Open Research	Células A549	As linhagens de células A549 foram tratadas por 24 h com 0,1 µM de nicotina e então avaliadas quanto à expressão de mRNA de ACE2 por PCR em tempo real de transcrição reversa. Após células VERO foram	A nicotina estimula a expressão do gene ECA-2.

AUTOR E ANO	REVISTA	POPULAÇÃO	DESENHO DO ESTUDO	DESFECHO
KELESIDIS, <i>et al</i> 2022	Oxford Academic	Células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de 33 jovens saudáveis, incluindo fumantes crônicos de TGI, vapers crônicos de ECIG e não fumantes. Essas células foram coletadas antes da pandemia (2019).	33 jovens saudáveis, incluindo 9 fumantes crônicos de TCIG, 12 vapers crônicos de ECIG e 12 não fumantes. Sete dos 12 vapers de ECIG eram ex-fumantes de TCIG. Nenhum era fumante atual de TCIG. Em PBMCs descongeladas, foi usado citometria de fluxo multicolorida 14 para determinar os níveis de proteína de ACE2, TMPRSS2, furina e ADAM17.	Constatou-se um aumento acentuado de ECA-2, TMPRSS2 e ADAM17 em células oriundas de fumantes de TCIG em comparação com vapers de ECIG e não fumantes
NAIDU, <i>et al</i> 2021	BMJ Journals	Camundongos BALB/c machos e fêmeas.	Foi testado se o vaping induz a expressão de ECA-2 no pulmão do camundongo realizando exposições dessa população ao vapor do cigarro eletrônico e posteriormente foram coletadas as amostras de células pulmonares para avaliação das taxas de RNAm de ECA-2 e de outros marcadores imunológicos.	A exposição ao cigarro eletrônico aumentou a expressão da ECA-2 no pulmão de uma maneira dependente da nicotina em camundongos machos, mas não em camundongos fêmeas, porém a exposição subcrônica (21 dias) causou um aumento significativo no influxo de células imunes nas vias aéreas de camundongos machos e fêmeas.
CARUSO, <i>et al</i> 2021	Front Pharmacol	Células epiteliais brônquicas normais (H292)	Avaliar o efeito da fumaça derivada de cigarros (tabaco de referência 1R6F) em células epiteliais brônquicas normais (H292) expostas à fumaça por um sistema de interface ar-líquido (ALI) e a expressão da proteína de membrana ECA-2 (por meio da análise de RNAm estacionário) foi avaliada,	Os resultados mostraram uma diminuição significativa na expressão da ECA-2 e uma correlação significativa da expressão de ECA-2 e concentração de nicotina no meio ou número de bafonadas de fumaça.

**Fonte:** Lallai V, et al, <sup>12</sup>; Masso-Silva JA, et al, <sup>13</sup>; McAlinden KD, et al, <sup>14</sup>; Maggi F, et al, <sup>15</sup>; Kelesidis T, et al, <sup>16</sup>; Naidu V, et al, <sup>17</sup>; Caruso M, et al, <sup>18</sup>.

Ao contextualizar o cenário chinês de 2018, com uma prevalência de tabagistas de 26,6%, a relação com a posterior afetação pela pandemia em 2020 se torna intrigante. Análise preliminar de FARSALINOS et al.<sup>20</sup> revela dados de casos de pacientes hospitalizados com COVID-19, indicando uma prevalência de tabagismo de 10,2%, abaixo da estimativa esperada de 31,3%. Essa discrepância levanta questionamentos sobre o papel do tabagismo nesse contexto, demandando uma análise mais aprofundada.

Esses desdobramentos ressaltam a complexidade da interação entre tabaco e COVID-19, destacando a necessidade de estudos contínuos para desvendar os mecanismos subjacentes e orientar intervenções eficazes.

Diante dessa análise, a prevalência do tabagismo entre os 5.960 pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de 6,5%. Esses resultados indicam que a exposição ao cigarro pode não constituir um fator de risco expressivo para a COVID-19, levantando a possibilidade de que as propriedades anti-inflamatórias desencadeadas pela ativação dos nAChRs possam, de alguma forma, atuar na prevenção da inflamação aguda e da forma grave da COVID-19. Entretanto, é crucial exercer cautela ao divulgar informações relacionadas à exposição ao tabaco, considerando que o tabagismo é conhecido por prejudicar a função pulmonar, levando à DPOC, especialmente em pacientes expostos a mais de 20 maços por ano<sup>20</sup>.

No que tange à compreensão da relação entre tabaco e COVID-19, diversos estudos em células e animais foram conduzidos<sup>12-18</sup>. Essas investigações sugerem, de maneira geral, que o tabagismo está associado ao aumento da expressão de ECA-2 no pulmão, potencialmente elevando a susceptibilidade à infecção. Importante ressaltar a diferença entre o uso terapêutico de agonistas de nAChR e a exposição crônica e em altas doses à nicotina proveniente do tabaco<sup>21</sup>.

Apesar da escassez de estudos em pacientes, Brak e colaboradores recentemente demonstraram um aumento da expressão de ECA-2 pulmonar em pacientes com COVID-19. Além disso, o estudo de Leung et al.<sup>22</sup> observou um aumento na expressão de ECA-2 em pacientes fumantes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), os quais desenvolveram a forma grave da COVID-19. A penetração do SARS-CoV-2 na célula hospedeira ocorre quando sua proteína Spike é clivada pelas proteases do hospedeiro TMPRSS2 e furina, aumentando consideravelmente a afinidade pela ECA-2, seu receptor. O aumento de ECA-2 pode estar associado a uma maior susceptibilidade à infecção<sup>8,21</sup>.

O estudo de Maggi et al. revelou que a nicotina estimula a expressão do gene ECA-2, contribuindo para a suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2. Linhagens de células A549 expostas a 0,1  $\mu\text{M}$  de nicotina por 24 horas demonstraram aumento acentuado na expressão do gene ECA-2, enquanto doses de 0,01  $\mu\text{M}$  resultaram em aumento moderado, e 10  $\mu\text{M}$  não apresentaram efeito verificável. Além disso, o tratamento com nicotina aumentou o tamanho das colônias celulares, estimulou a migração celular de maneira dose-dependente e potencializou a replicação do SARS-CoV-2. Esses resultados indicam que a nicotina não apenas estimula a secreção da proteína ECA-2, mas também induz a proliferação e migração celular, amplificando a expressão da proteína e intensificando a replicação do vírus<sup>15</sup>.

Camundongos BALB/c expostos ao vapor do cigarro eletrônico (nicotina) foram investigados quanto à indução na expressão de ECA-2 nos pulmões. Durante 21 dias, os camundongos foram expostos por 30 minutos, duas vezes ao dia. Os resultados revelaram um aumento significativo na resposta imune inflamatória no tecido pulmonar devido à elevada concentração de nicotina, sugerindo uma associação entre os componentes presentes no vapor do cigarro eletrônico e as alterações na expressão da enzima ECA-2 no contexto pulmonar <sup>17</sup>.

Pacientes fumantes de cigarro de tabaco (TCIG) ou usuários de cigarro eletrônico (ECIGs) foram avaliados quanto ao aumento de genes relevantes na COVID-19 em células originárias desses grupos. Observou-se um aumento expressivo de ECA-2 e TMPRSS2 em fumantes de TCIG em relação aos *vapers* de ECIG e não fumantes. Adicionalmente, foi constatado que a fumaça do cigarro de tabaco induz à regulação positiva dessas proteínas, mesmo na ausência de doença pulmonar clínica <sup>21</sup>.

Investigação dos efeitos dos aerossóis de cigarro eletrônico nas respostas inflamatórias pulmonares e no estado imunológico foi conduzida em duas cepas de camundongos, C57BL/6 pura e CD1 pura, utilizando três dispositivos de *vaping* com diferentes concentrações de nicotina e um grupo controle sem nicotina. A exposição aos aerossóis resultou em alterações na expressão gênica em vias imunológicas nos pulmões, com 33% dos camundongos mostrando regulação positiva da ECA-2 <sup>13</sup>.

Um estudo foi conduzido com o objetivo de estabelecer uma relação entre a natureza modificável dos cigarros eletrônicos, a entrega de altas concentrações de nicotina e o potencial aumento da suscetibilidade à SARS-CoV-2. Os resultados indicaram que tanto o tabagismo quanto o uso de cigarros eletrônicos contribuem para o aumento da expressão de ECA-2 nos pulmões. Essa descoberta sugere que a prática do *vaping* pode ser insegura, resultando em um potencial elevação da suscetibilidade à infecção viral <sup>14</sup>.

Lallai V., et al. utilizaram camundongos para estabelecer a relação entre a nicotina e sintomas respiratórios graves associados à infecção por COVID-19. Concluíram que a inalação de vapor de cigarro eletrônico altera tanto a expressão de ECA-2 quanto a do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) em camundongos machos. Entretanto, as fêmeas expostas ao vapor de nicotina não exibiram uma diferença significativa na expressão gênica de ECA-2 <sup>12</sup>.

Por outro lado, Caruso, M., et al. <sup>18</sup> concluíram que células expostas à nicotina apresentaram redução na expressão de ECA-2, estabelecendo uma correlação negativa com os níveis de citocinas inflamatórias. Este estudo utilizou células epiteliais brônquicas normais (H292), as quais foram expostas à fumaça de cigarro (tabaco de referência 1R6F) por meio de um sistema de interface ar-líquido (ALI). A análise de dados transcriptômicos revelou uma redução seletiva de aproximadamente 25% na expressão de ECA-2 de membrana nas células estudadas, em comparação com o grupo controle <sup>18</sup>.

Recentemente, Courties et al. demonstraram uma redução na expressão de nAChR-alfa7 nas células sanguíneas de pacientes, sendo esse fator associado à gravidade da doença <sup>23</sup>. O efeito do sistema colinérgico anti-inflamatório e os benefícios do estímulo terapêutico de nAChRs no pulmão e em outros sistemas já foram comprovados por diversos pesquisadores, sugerindo que a via colinérgica anti-inflamatória poderia exercer um efeito benéfico na COVID-19 <sup>24-27</sup>.

---

Dessa forma, é crucial ressaltar que a exposição de células a altas concentrações de nicotina e vapor de cigarro eletrônico não pode ser diretamente comparada com o tratamento utilizando agonistas específicos de nAChR, especialmente do tipo alfa-7. Novos estudos são necessários para esclarecer a relação entre nAChRs, a via colinérgica, o tabaco e a COVID-19.

#### **4. CONCLUSÃO**

O estudo destacou a associação entre a nicotina, presente no cigarro, e o aumento da expressão de ECA-2 no trato respiratório. A maioria dos estudos apontou para um aumento dessa enzima em resposta à exposição à nicotina do cigarro. Embora esse aumento seja considerado um possível fator de maior susceptibilidade à infecção, é crucial reconhecer o papel fundamental da ECA-2 na manutenção da homeostasia vascular e do sistema imune pulmonar.

É relevante observar que nenhum dos estudos analisados empregou agonistas ou drogas alostéricas positivas. Além disso, as variações nas células e concentrações de nicotina utilizadas nos diferentes estudos dificultam uma conclusão clara sobre uma possível relação protetiva entre a nicotina e a COVID-19, especialmente considerando que o objeto de estudo e o uso de agonistas não foram uniformes.

Os artigos revisados indicaram, em sua maioria, que a nicotina presente no cigarro eletrônico promove uma regulação positiva da ECA-2, particularmente na porção condutora superior do trato respiratório, onde esta é um receptor do SARS-CoV-2. Assim, os estudos forneceram evidências consistentes de uma ligação biológica entre a exposição à nicotina e um potencial aumento da suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2, devido à regulação positiva da ECA-2. No entanto, a validação dessa associação requer mais investigações para esclarecer a complexa relação entre nAChR, ECA-2 e COVID-19.

---

#### **AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO**

W.A.S.J. é bolsista da Fundação de Amparo ao Ensino e Pesquisa (FAEP) da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC).

#### **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Eles são os únicos responsáveis pelo conteúdo e pela redação do artigo.

---

## REFERÊNCIAS

1. Souza GAP, Osman IO, Bideau ML, Baudoin JP, Jaafar R, Devaux C et al. Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs Antihypertensive Agents) Increase Replication of SARS-COV-2 in Vero E6 Cells. *Journal of Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; 11, 639177.
2. WHO-World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19. 83, 2022.
3. Sifat AE, Nozohouri S, Villalba H, Vaidya B, Abbruscato TJ. The Role of Smoking and Nicotine in the Transmission and Pathogenesis of COVID-19. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2020; 375, 498-509, 2020.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England Journal of medicine*. 2020; 382(13), 1199–207.
5. Milross L, Majo J, Cooper NMB, Kaye PM, Bayraktar O, Filby A, et al. Post-mortem lung tissue: the fossil record of the pathophysiology and immunopathology of severe COVID-19. *The Lancet*. 2022; 10 (1), 95-106.
6. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *American Journal of Physiology*. 2021; 322(1), C1-C11.
7. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *E Clinical Medicine*. 2020; 25, 100463.
8. Scholz JR, Lopes MACQ, Saraiva JFK, Colombo FC. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora de Angiotensina 2 e Nicotina: Qual é a Inter-relação? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020; 115(4), 708-11.
9. Hongpeng J. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Journal of the Shock Society*. 2016; 46(3), 239-48.
10. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, Malavolta M, Tomino C, Maggi F. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? *European Respiratory Journal*. 2020; 55(6), 2001116.
11. Gallowitsch-Puerta M, Tracey KJ. Immunologic role of the cholinergic anti-inflammatory pathway and the nicotinic acetylcholine alpha 7 receptor. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005; 1062, 209-19.
12. Lallai, V., Manca, L., Fowler, C. D. E-cigarette vape and lung ACE2 expression: Implications for coronavirus vulnerability. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2021; 86, 103656.
13. Masso-Silva JA, Moshensky A, Shin J, Olay J, Nilaad S, Advani I, et al. Chronic E-Cigarette Aerosol Inhalation Alters the Immune State of the Lungs and Increases ACE2 Expression, Raising Concern for Altered Response and Susceptibility to SARS-CoV-2. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12, 649604.
14. McAlinden KD, Lu W, Ferdowsi PV, Myers S, Markos J, Larby J, et al. Electronic Cigarette Aerosol Is Cytotoxic and Increases ACE2 Expression on Human Airway Epithelial Cells: Implications for SARS-CoV-2 (COVID-19). *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(5), 1028.
15. Maggi F, Rosellini A, Spezia PG, Focosi D, Macera L, Lai M, et al. Nicotine upregulates ACE2 expression and increases competence for SARS-COV-2 in human pneumocytes. *European Respiratory Journal open research*. 2021; 7(2), 00713-2020.
16. Kelesidis T, Zhang Y, Tran E, Sosa G, Middlekauff HR. Instigators of COVID-19 in Immune Cells Are Increased in Tobacco Cigarette Smokers and Electronic Cigarette Vapers Compared With Nonsmokers. *Nicotine & tobacco research: official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*. 2022; 24(3), 413-15.
17. Naidu V, Zeki AA, Sharma P. Sex differences in the induction of angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) in mouse lungs after e-cigarette vapor exposure and its relevance to COVID-19. *Journal of Investigative Medicine*. 2021; 69, 954-61.
18. Caruso M, Distefano A, Emma R, Di Rosa M, Carota G, Rust S, et al. Role of Cigarette Smoke on Angiotensin-Converting Enzyme-2 Protein Membrane Expression in Bronchial Epithelial Cells Using an Air-Liquid Interface Model. *Frontiers Pharmacology*. 2021; 12 652102.
19. Sitapara RA, Gauthier AG, Valdés-Ferrer, SI, Lin M, Patel V, Wang M, et al. The  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonist, GTS-21, attenuates hyperoxia-induced acute inflammatory lung injury by alleviating the accumulation of HMGB1 in the airways and the circulation. *Molecular Medicine*. 2020; 26, 63.

- 
20. Farsalinos K, Niaura R, Houezec JL, Barbouni A, Tsatsakis A, Kouretas D, et al. Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system, *Toxicology Reports*. 2020; 7, 658-63.
  21. Kelesidis T, Tran E, Arastoo S, Lakhani K, Heymans R, Gornbein J, et al. Elevated Cellular Oxidative Stress in Circulating Immune Cells in Otherwise Healthy Young People Who Use Electronic Cigarettes in a Cross-Sectional Single-Center Study: Implications for Future Cardiovascular Risk. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9(18), e016983.
  22. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD Patients: implications for COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2020; 55(5), 2000688.
  23. Courties A, Boussier J, Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Péré H, et al. Regulation of the acetylcholine/ $\alpha$ 7nAChR anti-inflammatory pathway in COVID-19 patients. *Scientific Report*. 2021; 11, 11886.
  24. Deba F, Ramos K, Vannoy M, Munoz K, Akinola LS, Damaj MI, et al. Examining the Effects of ( $\alpha$ 4) $\beta$ 2 Nicotinic Acetylcholine Receptor-Selective Positive Allosteric Modulator on Acute Thermal Nociception in Rats. *Molecules*. 2020; 25(12), 2923.
  25. Santana F, Pinheiro NM, Bittencourt-Mernak MI, Perini A, Yoshizaki K, Macchione M, et al. Vesicular acetylcholine transport deficiency potentiates some inflammatory responses induced by diesel exhaust particles. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2019; 167, 494-504.
  26. Pinheiro NM, Miranda CJCP, Santana FR, Bittencourt-Mernak M, Arantes-Costa FM, Olivo C, et al. Effects of VACHT reduction and  $\alpha$ 7nAChR stimulation by PNU-282987 in lung inflammation in a model of chronic allergic airway inflammation. *European Journal of Pharmacology*. 2020; 882, 173239.
  27. Pinheiro NM, Banzato R, Tibério I, Prado MAM, Prado VF, Hamouda AK, et al. Acute Lung Injury in Cholinergic-Deficient Mice Supports Anti-Inflammatory Role of  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(14), 7552.