

# Aggiornamento sulla relazione tra fumo e COVID-19

Silvano Gallus

A metà del 2021, dopo più di un anno di pandemia, vi erano ancora grandi incertezze sul ruolo del fumo di tabacco o della nicotina sull'incidenza, severità e mortalità per COVID-19 [1]. Un gran numero di "serie di casi" (case series) mostrava una bassa prevalenza di fumatori tra i pazienti con COVID-19. Tutti questi studi avevano però un disegno inadeguato ad avvalorare alcuna conclusione causale. Al contrario, il numero di studi longitudinali (studi di coorte) ben condotti sull'argomento era limitato. Ciò non consentiva di ottenere evidenze robuste sulla relazione fumo e COVID-19. Pochissimo si sapeva, inoltre, sul ruolo delle sigarette elettroniche e dei prodotti a tabacco riscaldato. Durante gli ultimi 12 mesi, il numero di studi pubblicati su fumo e COVID-19 è più che raddoppiato. Questo articolo ha l'obiettivo di fornire un aggiornamento della letteratura scientifica sull'argomento.

## Fumo e infezione da SARS-CoV-2

La più aggiornata revisione sistematica della letteratura su fumo e infezione da SARS-CoV-2 rimane la *living review* di Simons e coll., aggiornata ad agosto 2021 [2]. Questa revisione sistematica ha rilevato un numero enorme di serie di casi (oltre 170) che mostravano una prevalenza di fumo relativamente bassa in campioni di pazienti con COVID-19, suggerendo che la nicotina potesse ridurre il rischio di incidenza. Come già detto, le *case-series* hanno importanti limitazioni. In particolare, non hanno un gruppo di controllo e non possono pertanto essere usate per ottenere conclusioni causali. Inoltre, la maggior parte degli studi soffrivano di importanti effetti di distorsione (*bias*). In particolare, molti di questi studi erano basati su selezionate popolazioni con una bassa proporzione di fumatori (per esempio, anziani, operatori sanitari) e altri

# Update on the relationship between smoking and COVID-19

Silvano Gallus

In mid-2021, after more than a year of pandemic, there were still great uncertainties about the role of tobacco smoking or nicotine on COVID-19 incidence, severity and mortality [1]. A large number of case series showed a low prevalence of smokers among patients with COVID-19. However, all these studies had an inadequate design to support any causal conclusion. On the contrary, the number of well-conducted longitudinal studies (i.e., cohort studies) on the issue was limited. This did not allow us to provide robust evidence on the relationship between tobacco smoking and COVID-19. Furthermore, little was known about the role of electronic cigarettes (e-cigarettes) and heated tobacco products (HTP). During the last 12 months, the number of published studies on smoking and COVID-19 has more than doubled. The present article aims to provide an update of the scientific literature on the issue.

## Smoking and SARS-CoV-2 infection

The most up-to-date systematic review of the literature on smoking and SARS-CoV-2 infection remains the *living review* by Simons and colleagues, updated to August 2021 [2]. This systematic review found a huge number of case series (over 170) showing relatively low smoking prevalence in COVID-19 patient samples, thus suggesting that nicotine may reduce the risk of incidence. As already mentioned, the case series have important limitations. In particular, they do not have a control group and therefore cannot be used to obtain causal conclusions. Furthermore, most of the studies suffered from major biases. Notably, many of these studies were based on selected populations with a low proportion of smokers (e.g., the elderly, health care workers), and others were not designed

non erano disegnati per analizzare il fumo. In alcuni studi l'informazione sul fumo era ottenuta dalle cartelle cliniche (spesso con informazioni parziali sul fumo). Infine, i malati gravi (o morti) erano frequentemente esclusi dagli studi.

Nonostante tutte queste limitazioni, i risultati di questi studi sono stati fortemente enfatizzati da alcune riviste divulgative. Ricordiamo, per esempio, un titolo a tutta pagina del quotidiano *Libero*: "Chi fuma non prende il Covid" [3]. Anche nella letteratura scientifica, alcuni articoli erano usciti per speculare che la nicotina potesse proteggere dall'infezione da SARS-CoV-2. Si è scoperto poi che molti di questi articoli erano stati scritti da persone vicine all'industria del tabacco [4-7].

Per valutare la relazione tra fumo e incidenza di COVID-19 bisogna affidarsi a studi longitudinali basati sulla popolazione generale. La revisione di Simons e coll. [2] ha trovato 39 studi longitudinali ben condotti. Usando approcci metanalitici, il rischio relativo (RR) di incidenza di COVID-19 era di 0,67 (intervallo di confidenza, 95% CI: 0,60-0,75) per i fumatori rispetto a coloro che non avevano mai fumato ed era 0,99 (95% CI: 0,94-1,05) per gli ex fumatori rispetto a coloro che non avevano mai fumato. L'apparente rischio ridotto di circa il 30% per i fumatori è totalmente o parzialmente spiegabile in termini di differenti caratteristi-

to test for smoking. In some studies, information on smoking was obtained from medical records (often with only partial information on smoking). Finally, seriously ill (or dead) patients were frequently excluded from studies.

Despite all these limitations, the results of these studies have been heavily emphasized by the lay press. For example, we recall a full-page headline in the *Libero* newspaper: "Those who smoke do not take Covid" [3]. Even in the scientific literature, some articles speculated that nicotine could protect against SARS-CoV-2 infection. It was later discovered that many of these articles were written by people possibly linked with the tobacco industry [4-7].

To evaluate the relationship between smoking and the incidence of COVID-19, we should rely on longitudinal studies based on the general population. The review by Simons e coll. [2] found 39 well-conducted longitudinal studies. Using meta-analytical approaches, the relative risk (RR) of COVID-19 incidence was 0.67 (95% confidence interval, CI: 0.60-0.75) for current compared to never smokers and 0.99 (95% CI: 0.94-1.05) for ex- versus never smokers. The apparent reduced risk by about 30% for current smokers might be totally or partially explained in terms of different characteristics of those who continue to smoke. For example, it is well known that current smokers have

## IL VIRUS COVID19 AGGREDISCE MAGGIORMENTE I FUMATORI ALTRO BUON MOTIVO PER SMETTERE DI FUMARE



more limited social interactions compared with non-smokers [8,9], and consequently fewer chances of SARS-CoV-2 infection. Additionally, current smokers often experience symptoms similar to COVID-19 patients (such as cough or sore throat). Therefore, current smokers are tested more frequently than non-smokers. As a result, cohort studies based on symptomatic populations – i.e., the vast majority of available cohorts – have an excess of smokers. This generates a sampling bias resulting in an artificial – but not real – reduced risk of SARS-CoV-2 infection for smokers compared to non-smokers.

### Tobacco smoking and COVID-19 hospitalization, severity and mortality

We conducted a systematic review of the literature on the association between cigarettes and the risk of COVID-19 hospitalization (among cohorts of SARS-CoV-2 positive subjects), severity and mortality (among cohorts of COVID-19 patients). This review, updated in March 2021, took advantage of an original and innovative research strategy involving the conduction of an umbrella review and a traditional review on the main scientific libraries (PubMed, MEDLINE and Web of Science). Compared to non-smokers, the odds ratios (ORs) of hospitalization among SARS-

che di coloro che continuano a fumare. Per esempio, è ben noto che i fumatori hanno interazioni sociali inferiori rispetto ai non fumatori [8,9], e quindi meno occasioni di infezione da SARS-CoV-2. Inoltre, i fumatori presentano spesso sintomi simili ai pazienti COVID-19 (come tosse o mal di gola). Pertanto, i fumatori sono sottoposti a test più frequentemente. Ne consegue che gli studi di coorte basati su popolazioni sintomatiche, ovvero la grande maggioranza delle coorti disponibili, hanno un eccesso di fumatori. Ciò genera un *bias* di campionamento risultante in un artificiale – ma non reale – rischio ridotto di infezione da SARS-CoV-2 per i fumatori rispetto ai non fumatori.

### Fumo e ospedalizzazione, severità e mortalità per COVID-19

Abbiamo condotto una revisione sistematica della letteratura sull'associazione tra sigarette e il rischio di ospedalizzazione (tra coorti di soggetti positivi a SARS-CoV-2), severità e mortalità (tra coorti di pazienti COVID-19). Questa revisione, aggiornata a marzo 2021, si è avvalsa di una strategia di ricerca originale e innovativa che prevedeva la conduzione di una revisione a ombrello e una revisione tradizionale sulle

principali librerie scientifiche (PubMed, MEDLINE e Web of Science). Rispetto ai non fumatori, gli *odds ratio* (OR) di ospedalizzazione tra i soggetti positivi a SARS-CoV-2 erano 1,11 (95% CI: 0,90-1,38; basato su 17 studi) per i fumatori e 1,22 (95% CI: 1,02-1,47; 12 studi) per gli ex fumatori. Tra i pazienti COVID-19, gli OR per un decorso severo della malattia erano 1,40 (95% CI: 1,20-1,64; 79 studi) per i fumatori e 1,52 (95% CI: 1,30-1,76; 31 studi) per gli ex fumatori e gli OR di mortalità erano 1,48 (95% CI: 1,30-1,68; 65 studi) per i fumatori e 1,32 (95% CI: 1,17-1,50; 25 studi) per gli ex fumatori. In pratica, vi è evidenza di un sostanziale eccesso di rischio di progressione della patologia (severità o mortalità per COVID-19) sia per i fumatori che gli ex fumatori rispetto a coloro che non hanno mai fumato.

### Prodotti di nuova generazione e COVID-19

Pochi studi hanno considerato il ruolo di sigarette elettroniche o prodotti a tabacco riscaldato sul rischio di incidenza o severità e mortalità da COVID-19. Come mostrato in Tabella 1, almeno 6 studi sono stati condotti per valutare il ruolo dell'uso di sigaretta elet-

CoV-2 positive subjects were 1.11 (95% CI: 0.90-1.38; based on 17 studies) for current smokers and 1.22 (95% CI : 1.02-1.47; 12 studies) for ex-smokers. Among COVID-19 patients, ORs for severe disease course were 1.40 (95% CI: 1.20-1.64; 79 studies) for current smokers and 1.52 (95% CI: 1.30-1.76; 31 studies) for ex-smokers and ORs of mortality were 1.48 (95% CI: 1.30-1.68; 65 studies) for current and 1.32 (95% CI: 1.17-1.50; 25 studies) for ex-smokers. In practice, there is evidence of a substantial excess risk of disease progression (severity or mortality from COVID-19) for both current smokers and ex-smokers compared to those who have never smoked.

Novel nicotine containing products and COVID-19  
Few studies have considered the role of e-cigarettes or HTPs on the risk of COVID-19 incidence or severity and mortality. As shown in Table 1, at least 6 studies were conducted to evaluate the role of electronic cigarette use on the incidence of COVID-19. None of these studies showed a favourable effect of e-cigarettes, and at least two articles showed a higher risk of incidence for e-cigarette users.

At least two other studies have shown that e-cigarette users had more frequent and persistent COVID-19 symptoms than non-users [16,17]. A large cohort study recently conducted in the UK found no statistically significant relationship between e-cigarette use

and risk of COVID-19 hospitalization (OR 1.02; 95% CI: 0.81-1.29), severity (OR 1.20; 95% CI: 0.66-2.20) and mortality (OR 1.03; 95% CI: 0.69-1.54) [18]. The few cross-sectional studies that investigated the relationship between the use of heated tobacco products (HTP) and the incidence of COVID-19 found no statistically significant relationships [10].

### Second-hand smoke and COVID-19

An article that appeared in 2021 in the authoritative *Tobacco Control* magazine highlighted the fact that an opportunity was missed in not having studied the role of second-hand smoke (SHS) on COVID-19 [19]. Indeed, knowledge on the issue is limited to a small study on paediatric patients positive for SARS-CoV-2, reporting more frequent symptoms among minors exposed to SHS [20]. Preliminary results of the COSMO-IT study (COvid19 and SMOKing in Italy) [21] showed no relationship between SHS exposure and COVID-19 severity, but a statistically significant 67% excess risk of mortality for patients exposed daily to SHS compared to non-exposed. There are still no studies in the literature that have investigated the effect of exposure to second-hand aerosols from electronic cigarettes on COVID-19 incidence, severity and mortality.

Articolo; Paese	Popolazione	Misura di associazione	RR (95% CI)
Gallus e coll., 2021 [10]; Italia	499 adulti con test sierologico	OR per uso di e-cig vs non uso	1,44 (0,47–4,36)
Jose e coll., 2021 [11]; U.S.A.	69.264 adulti con informazioni su diagnosi di COVID-19	OR per uso attuale vs mai uso di e-cig	1,15 (0,93–1,43)
Duszynski e coll., 2021 [12]; U.S.A.	8.214 adulti con test sierologico	OR per uso di e-cig vs non uso	0,65 (0,32–1,35)
Gaiha e coll., 2020 [13]; U.S.A.	4.351 giovani (13-24 anni) con diagnosi auto-riferita	OR per uso di e-cig vs non uso	<b>5,00 (1,82–14,0)</b>
Gujski e coll., 2020 [14]; Polonia	5.082 adulti con test sierologico IgG	OR per uso di e-cig vs non uso	<b>2,06 (1,10 3,86)</b>
Kale e coll., 2021[15]; Regno Unito	2.791 adulti con diagnosi auto-riferita/ sospetto di infezione da COVID-19	OR per uso attuale vs mai uso di e-cig	1,15 (0,87–1,50)
		OR per alto consumo di e-cig vs non uso	<b>4,72 (2,60–8,62)</b>

**Tabella 1** Studi presenti in letteratura scientifica sul ruolo dell'uso di sigaretta elettronica sull'incidenza di COVID-19. Legenda: RR = rischio relativo; CI = intervallo di confidenza. Le stime in grassetto sono statisticamente significative a un livello di confidenza del 95%.

Publication; Country	Population	Measure of association	RR (95% CI)
Gallus et al., 2021 [10]; Italy	499 adults with serological test	OR for e-cig use vs non-use	1.44 (0.47–4.36)
Jose et al., 2021 [11]; U.S.A.	69,264 adults with information on COVID-19 diagnosis	OR for current use vs never e-cig use	1.15 (0.93–1.43)
Duszynski et al., 2021 [12]; U.S.A.	8,214 adults with serological test	OR for e-cig use vs non-use	0.65 (0.32–1.35)
Gaiha et al., 2020 [13]; U.S.A.	4,351 young people (13-24 years) with self-reported diagnosis	OR for e-cig use vs non-use	<b>5.00 (1.82–14.0)</b>
Gujski et al., 2020 [14]; Poland	5,082 adults with serological test	OR for e-cig use vs non-use	<b>2.06 (1.10 3.86)</b>
Kale et al., 2021[15]; UK	2,791 adults with self-reported diagnosis/suspected COVID-19 infection	OR for current vs never e-cig use	1.15 (0.87–1.50)
		OR for high vs no consumption of e-cig	<b>4.72 (2.60–8.62)</b>

**Table 1** Studies in the scientific literature on the role of e-cigarette use on the incidence of COVID-19. Legend: RR = relative risk; CI = confidence interval. Estimates in bold are statistically significant at a 95% confidence level.

tronica sull'incidenza di COVID-19. Nessuno di questi mostrava un effetto favorevole delle sigarette elettroniche e almeno due articoli mostravano un rischio maggiore di incidenza per gli utilizzatori di sigaretta elettronica.

Almeno altri due studi hanno mostrato che gli utilizzatori di sigarette elettroniche hanno avuto sintomi da COVID-19 più frequenti e persistenti rispetto ai non utilizzatori [16,17]. Un ampio studio di coorte condotto recentemente nel Regno Unito non ha trovato alcuna relazione statisticamente significativa tra utilizzo di sigaretta elettronica e rischio di ospedalizzazione (OR 1,02; 95% CI: 0,81-1,29), severità (OR 1,20; 95% CI: 0,60-2,20) e mortalità (OR 1,03; 95% CI: 0,69-1,54) per COVID-19 [18]. I pochi studi trasversali che hanno investigato la relazione tra uso di prodotti a tabacco riscaldato (HTP) e incidenza di COVID-19 non hanno trovato alcuna relazione statisticamente significativa [10].

## Fumo passivo e COVID-19

Un articolo comparso nel 2021 sull'autorevole rivista *Tobacco Control* metteva in luce il fatto che si sia persa un'occasione nel non avere studiato il ruolo del fumo passivo sul COVID-19 [19]. Effettivamente, la conoscenza sull'argomento è limitata a un piccolo studio su pazienti pediatrici positivi al SARS-CoV-2, che ha evidenziato una più frequente sintomatologia tra i minori esposti a fumo passivo [20]. Risultati preliminari dello studio COSMO-IT (COvid19 and SMOKing in ITaly) [21] non hanno mostrato alcuna relazione tra esposizione a fumo passivo e severità di COVID-19, ma un eccesso di rischio di mortalità signifi-

ficativo del 67% per i pazienti esposti quotidianamente a fumo passivo rispetto ai non esposti. In letteratura non vi sono ancora studi che abbiano indagato l'effetto dell'esposizione ad aerosol passivo da sigarette elettroniche su incidenza, severità e mortalità per COVID-19.

## Conclusioni

L'aggiornamento della letteratura scientifica tra il ruolo del fumo di tabacco e il COVID-19 ha portato alle seguenti conclusioni: i) l'apparente rischio ridotto di incidenza di COVID-19 per i fumatori rispetto ai mai fumatori può essere spiegato in termini di differenti caratteristiche dei fumatori rispetto ai non fumatori; ii) vi è una robusta evidenza di un sostanziale eccesso di rischio di progressione della patologia per i fumatori rispetto ai non fumatori; iii) tra gli studi attualmente disponibili sull'associazione tra i nuovi prodotti e COVID-19, nessuno studio ha trovato un ruolo protettivo di questi prodotti sul COVID-19. Ci sono invece alcuni studi che evidenziano un maggior rischio di incidenza di COVID-19 per gli utilizzatori di sigaretta elettronica rispetto ai non utilizzatori; il fumo passivo può avere un ruolo sfavorevole nel progresso della malattia da COVID-19.

[*Tabaccologia* 2022; XX(2):26-30]  
<https://doi.org/10.53127/tblg-2022-A013>

### Silvano Gallus

Direttore Responsabile di *Tabaccologia*;  
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano  
✉ [silvano.gallus@marionegri.it](mailto:silvano.gallus@marionegri.it)

## Conclusions

The update of the scientific literature between the role of tobacco smoking and COVID-19 led to the following conclusions: i) the apparent reduced risk of COVID-19 incidence for smokers compared to never smokers can be explained in terms of different characteristics of smokers compared to non-smokers; ii) there is robust evidence of a substantial excess risk of dis-

ease progression for smokers compared to non-smokers; iii) among the studies currently available on the association between novel nicotine containing products and COVID-19, no one found a protective role of these products on COVID-19. On the other hand, there are some studies that highlight a greater risk of incidence of COVID-19 for users vs. non-users of e-cigarettes; SHS exposure may play an unfavourable role in the progress of COVID-19 disease.



### OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CCBY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>