

Caracterização dos doentes asmáticos internados no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho com infeção por SARS-CoV-2

Characterization of asthmatic patients hospitalized with SARS-CoV-2 in a portuguese COVID-19 reference hospital

Data de receção / Received in: 15/12/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 10/6/2021

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (2): 111-120

Ana R. Presa¹ , Cátia Santa² , Joana Q. Gomes¹ , Joana B. Lopes¹ , Linda Cruz¹ ,
Maria J. Sousa¹ , Inês Lopes¹ 

¹ Serviço de Imunoalergologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE, Vila Nova de Gaia, Portugal.
I.º Prémio – Melhor Poster – Sessão Poster I Asma na 41.ª Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

RESUMO

Introdução: A doença respiratória crónica, onde se inclui a asma, tem sido apontada como potencial fator de risco para doença COVID-19 de maior gravidade. Contudo, estudos recentes têm reportado taxas variáveis de prevalência de asma. **Objetivos:** Caracterizar os doentes asmáticos internados com infeção por SARS-CoV-2. **Métodos:** Análise retrospectiva observacional dos doentes internados com COVID-19 no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho de 1 de março a 30 de junho. **Resultados:** Foram incluídos 237 doentes, dos quais 16 (6,8%) reportaram diagnóstico de asma. Comparativamente aos doentes não-asmáticos, os doentes com asma eram tendencialmente mais novos (70 anos vs 80 anos, $p=0,027$) tendo também menos comorbilidades (1 vs 2 $p=0,014$). Relativamente à abordagem terapêutica, os asmáticos tiveram maiores taxas de utilização de corticoterapia inalada, hidroxicloroquina e menor estabelecimento de teto terapêutico (respetivamente 50% vs 21,7%, $p=0,027$; 75% vs 48,9%, $p=0,044$; 6,3% vs 38%, $p=0,011$). A taxa de mortalidade foi inferior (12,5% vs 37,1%, $p=0,047$), comparativamente aos

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.06.082>

doentes não asmáticos. A gravidade da asma não influenciou nenhum dos *outcomes* analisados. **Conclusão:** Neste estudo, a asma não pareceu contribuir para doença COVID-19 de maior gravidade.

Palavras-chave: Asma, COVID-19, gravidade, mortalidade, SARS-CoV-2.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: People with chronic respiratory diseases, asthma included, may be at increased risk for severe COVID-19. However, published studies so far have reported inconsistent results regarding the prevalence of asthma. **Objective:** The aim of this study was to characterize hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. **Methods:** Retrospective observational study with analysis of hospitalized patients between March 1st and June 30th. **Results:** This study included 237 patients, with asthma being reported in 16 patients (6,8%). Asthmatic patients tended to be younger (70 years vs 80 years, $p=0.027$) and to have less comorbidities (1 vs 2 $p=0.014$) compared with non-asthmatic patients. Regarding the therapeutic approach, asthmatic patients required more inhaled corticosteroid therapy as well hydroxychloroquine, but the ceiling of treatment was less established (50% vs 21.7%, $p=0.027$; 75% vs 48.9%, $p=0.044$; 6.3% vs 38%, $p=0.011$, respectively). The mortality rate was lower compared with that of non-asthmatic patients (12.5% vs 37.1%, $p=0.047$). The severity of asthma did not seem to influence analysed outcomes. **Conclusion:** In this study, asthma did not appear to contribute to the more severe COVID-19.

Keywords: Asthma, COVID-19, severity, mortality, SARS-CoV-2.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUÇÃO

 Centro para Controlo e Prevenção de Doenças (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) considerou indivíduos acima dos 65 anos e com doenças crónicas como de maior risco para contrair doença COVID-19⁽¹⁾. De igual forma, foi também referido que os doentes com asma moderada-grave estariam incluídos nesse grupo de maior risco. Atualmente o CDC reporta que a asma está presente em 27% dos doentes COVID-19 hospitalizados, tornando-a a quarta comorbilidade mais frequente logo a seguir à hiperten-

são, obesidade e diabetes⁽²⁾. Contudo, outros estudos têm reportado taxas inferiores de doentes asmáticos infetados com SARS-CoV-2. Num estudo que envolveu 1590 doentes de 575 hospitais na China, com o objetivo de analisar o impacto das comorbilidades na COVID-19, não foi encontrado nenhum doente asmático⁽³⁾. Também num outro estudo, em Wuhan, avaliando as características clínicas e alergias de 140 doentes, não foi reportado nenhum caso de asma ou rinite alérgica⁽⁴⁾. Alguns autores tentam explicar a razão da baixa prevalência de doentes asmáticos hospitalizados com COVID-19⁽⁵⁾. Poder-se-á dever a um subdiagnóstico desta patologia, especialmen-

te na China. Por outro lado, pensa-se que poderá estar subjacente uma resposta imunológica diferente. O SARS-CoV-2 entra nas células através da ligação aos recetores da enzima de conversão de angiotensina 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*) e uma vez que os asmáticos parecem apresentar níveis baixos destes recetores tal poderá potencialmente conferir proteção contra a doença⁽⁶⁾. Especula-se ainda que a terapêutica utilizada no tratamento das doenças respiratórias crónicas seja igualmente protetora contra a COVID-19⁽⁵⁾.

O presente estudo teve então como objetivo fazer uma caracterização dos doentes asmáticos internados no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E) com COVID-19.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizada uma análise retrospectiva observacional com consulta de processos clínicos dos doentes internados no CHVNG/E durante o período entre 1 de março e 30 de junho de 2020 com infeção por SARS-CoV-2 confirmada laboratorialmente por teste RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*).

Foram analisadas as seguintes variáveis demográficas e clínicas: idade, género, tabagismo (presente, passado, nunca), comorbilidades – hipertensão (HTA), diabetes mellitus (DM), cardiopatia, neoplasia, doença renal crónica (DRC), imunossupressão (IMS), diagnóstico de asma (confirmado ou apenas reportado), gravidade da asma – tendo em conta o degrau de tratamento segundo as *guidelines* do *Global Initiative for Asthma (GINA) 2020*⁽⁷⁾ sendo considerada “ligeira” no degrau 1-2 e “moderada-grave” nos degraus 3-5, sintomatologia, estudo laboratorial – leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e proteína C-reativa (PCR), exames de imagem – radiografia e tomografia axial computadorizada (TAC) torácicas, tratamento – oxigenoterapia, antibioterapia, corticoterapia sistémica e inalada, hidroxicloquina, lopinavir/ritonavir, teto

terapêutico – estabelecido pelo médico responsável pelo doente (definido como um limite nas intervenções terapêuticas tendo em conta o prognóstico do doente).

Outcomes

Foram definidos como *outcomes*: número total de dias de internamento, admissão em unidade de cuidados intensivos polivalente (UCIP), tempo de internamento em UCIP, necessidade de ventilação invasiva (VI), números de dias sob VI, mortalidade, reinternamento.

Para análise dos *outcomes* fez-se comparação entre o grupo dos asmáticos e não asmáticos e também entre os grupos com asma ligeira e asma moderada-grave.

Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando o programa SPSS (IBM® SPSS, Chicago, IL, EUA), versão 25. As variáveis contínuas são apresentadas como medianas, valor mínimo e valor máximo, e as variáveis categóricas são apresentadas como frequências e percentagens. Para comparação entre variáveis contínuas e categóricas foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U, dado as variáveis contínuas não apresentarem distribuição normal. O teste do qui quadrado foi utilizado para análises de variáveis categóricas. Os resultados foram considerados como estatisticamente significativos quando *p value* inferior a 0,05.

RESULTADOS

No período analisado, 237 doentes estiveram internados no CHVNG/E com COVID-19. Destes, 16 (6,8%) tinham diagnóstico reportado de asma, e diagnóstico confirmado apenas em 10. Seis doentes mantinham seguimento atual em consulta (4 em consulta hospitalar e 2 no centro de saúde) havendo outros 6 em que se desconhecia o seguimento.

Tendo em conta o degrau de tratamento, baseado nas orientações do GINA 2020⁽⁷⁾, metade dos doentes tinham

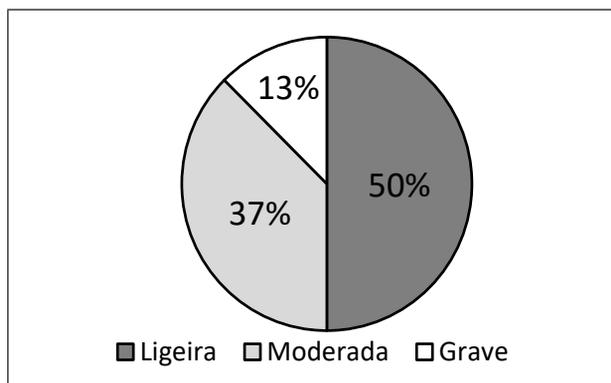


Figura 1. Gravidade da asma dos doentes COVID-19 com diagnóstico reportado de asma, segundo as orientações do GINA 2020⁽⁷⁾.

asma ligeira, 6 (37,5%) asma moderada e 2 (12,5%) asma grave (Figura 1).

Os doentes asmáticos eram maioritariamente mulheres (62%), não fumadores no presente (100%) com uma mediana de idades de 70 anos (mínimo 37 e máximo 88 anos). Comparativamente aos não asmáticos, eram significativamente mais novos ($p=0,027$), sem diferenças, contudo, relativamente ao género e hábitos tabágicos.

À semelhança da população geral, as comorbilidades mais frequentes nos doentes asmáticos foram HTA, DM e cardiopatia. Comparativamente aos doentes não asmáticos, os doentes com asma apresentaram significativamente menos comorbilidades (1 vs 2, $p=0,014$) havendo apenas 4 (25%) doentes com multimorbilidades (25% vs 57%, $p=0,013$).

Os sintomas mais comuns nos asmáticos, e acompanhando igualmente a tendência da população geral, foram febre, tosse e dispneia. Nenhum doente asmático se apresentou com exacerbação de asma à admissão havendo inclusivamente 4 (25%) que não apresentaram quaisquer sintomas respiratórios. Não se verificaram diferenças significativas nas manifestações clínicas nem nas análises laboratoriais analisadas entre o grupo dos asmáticos e dos não asmáticos. Relativamente aos exames imagiológicos, a realização de radiografia do tórax foi praticamente universal, havendo apenas um doente as-

mático, admitido para medidas de conforto, que não realizou nenhum estudo adicional. Apesar de a TAC do tórax ter sido mais requisitada em doentes asmáticos (50% vs 20,8%, $p=0,013$), a prevalência e tipologia de alterações observadas foi semelhante em ambos os grupos. Os achados mais comumente descritos foram padrão em vidro despolido, consolidações e padrão *crazy paving* (Tabela 1).

Relativamente à abordagem terapêutica, 12 asmáticos (75%) necessitaram de aporte de oxigénio suplementar. Nove (56,3%) fizeram no mínimo um antibiótico, onde se inclui a azitromicina, embora esta última tivesse sido usada em apenas 5 doentes (31,3%).

Os doentes asmáticos apresentaram maior taxa de utilização de corticosteroides inalados (50% vs 21,7%, $p=0,027$). Estes foram prescritos sob a forma de inalador pressurizado administrado por câmara expansora. Quatro doentes (25%) realizaram corticoterapia sistémica (oral ou endovenosa) durante o internamento. Verificou-se maior taxa de administração de hidroxicloroquina (75% vs 48,9%, $p=0,044$) e semelhante utilização de lopinavir/ritonavir (37,5% vs 21,7%, $p=0,212$) nos asmáticos.

Apenas em 1 doente asmático foi estabelecido um teto terapêutico, mais especificamente após ser admitido no serviço de urgência já em fim de vida, o que foi significativamente inferior quando comparado com o grupo dos não asmáticos (6,3% vs 38%, $p=0,011$) (Tabela 2).

Outcomes

Treze dias foi a mediana de tempo de internamento dos doentes asmáticos. Quatro (45%) asmáticos tiveram necessidade de internamento na UCIP e três (19%) destes foram submetidos a ventilação invasiva. Um dos doentes asmáticos foi admitido na UCIP para maior vigilância e pela iminência de necessitar de ventilação invasiva, mas dada a evolução favorável a mesma não se justificou e teve alta da UCIP passados dois dias. A taxa de mortalidade nos doentes asmáticos ($n=2$, 12,5%) foi significativamente inferior à dos não asmáticos (12,5% vs 37,1%, $p=0,047$). O primeiro caso correspondeu a um doente

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos doentes asmáticos e não asmáticos

Parâmetros demográficos e clínicos		Asmáticos (n=16)	Não asmáticos (n=221)	p value
Idade	Mediana (min-máx)	70 (37-88)	80 (30-98)	0,027
Género	Feminino	10 (62,5%)	106 (47,9%)	0,261
Tabagismo	Presente	0 (0%)	8 (3,6%)	1,000
	Passado	3 (18,7%)	33 (14,9%)	
	Nunca	9 (56,3%)	81 (36,7%)	
	sem registo	3 (18,7%)	99 (44,8%)	
Comorbilidades	HTA	9 (56,3%)	156 (70,6%)	0,263
	DM	3 (18,7%)	79 (35,7%)	0,263
	Cardiopatia	2 (12,5%)	62 (28,1%)	0,247
	Neoplasia	1 (6,3%)	19 (8,6%)	1,000
	DRC	0 (0%)	42 (19%)	0,317
	Imunossupressão	0 (0%)	5 (2,3%)	0,543
	n.º (mediana)	1	2	0,014
	0	6 (37,5%)	39 (17,6%)	0,090
	1	6 (37,5%)	56 (25,3%)	0,375
	≥ 2	4 (25%)	126 (57%)	0,013
Sintomas	Febre	11 (68,8%)	146 (66,1%)	0,826
	Tosse	7 (44%)	108 (48,9%)	0,692
	Dispneia	10 (63%)	95 (42,9%)	0,129
	Astenia	7 (43,8%)	72 (32,6%)	0,360
	Anorexia	2 (12,5%)	41 (18,6%)	0,743
	Mialgias	3 (18,7%)	31 (14%)	0,709
	Náuseas, vômitos, diarreia	2 (12,5%)	31 (14%)	1,000
	Odinofagia	0 (0%)	11 (4,9%)	1,000
	Rinorreia, obstrução nasal, anosmia	0 (0%)	9 (4,1%)	1,000
Análises laboratoriais	Leucócitos (µL)	6570	7315	0,258
	Neutrófilos (µL)	4860	5465	0,284
	Eosinófilos (µL)	10	0	0,429
	Linfócitos (µL)	1030	1050	0,640
	PCR (mg/dL)	12,5	8,9	0,191
Radiografia do tórax	Realizadas	15 (93,8%)	201 (90,9%)	1,000
	Com alterações	15 (93,8%)	167 (75,6%)	0,138
TAC do tórax	Realizadas	8 (50%)	46 (20,8%)	0,013
	Com alterações	8 (50%)	45 (20,4%)	1,000
	Vidro despolido	7 (43,8%)	38 (17,2%)	1,000
	Consolidações	5 (31,3%)	22 (9,9%)	0,705
	Vidro despolido + Consolidações	4 (25%)	21 (9,5%)	1,000
	Padrão em <i>crazy-paving</i>	1 (6,3%)	11 (4,9%)	0,663
	Derrame pleural	1 (6,3%)	7 (3,2%)	1,000
	Broncograma aéreo	0 (0%)	3 (1,4%)	1,000
	Outros	1 (6,3%)	2 (0,9%)	1,000

Dados apresentados em n (%), exceto se indicado em contrário. HTA – hipertensão arterial; DM – diabetes mellitus; DRC – doença renal crónica; PCR – proteína C reativa

Tabela 2. Abordagem terapêutica dos doentes asmáticos e não asmáticos

Abordagem terapêutica	Asmáticos (n=16)	Não asmáticos (n=221)	p value
Oxigenoterapia	12 (75%)	176 (79,6%)	0,749
Antibioterapia /azitromicina	9 (56,3%) / 5 (31,3%)	120 (54,3%) / 47 (21,3%)	0,880/0,354
Corticoterapia sistémica	4 (25%)	38 (17,2%)	0,495
Corticoterapia inalada	8 (50%)	48 (21,7%)	0,027
Hidroxicloroquina	12 (75%)	108 (48,9%)	0,044
Lopinavir/ritonavir	6 (37,5%)	48 (21,7%)	0,212
Teto terapêutico	1 (6,3%)	84 (38%)	0,011

do sexo masculino, com 77 anos, com asma moderada-grave seguido previamente em consulta de Imunoalergologia. Estaria institucionalizado e totalmente dependente para as atividades de vida diária (AVD). Como comorbilidades tinha demência, HTA e história prévia de AVC isquémico. Foi admitido no serviço de urgência (SU) já em fim de vida, tendo sido estabelecidas medidas de conforto. Faleceu no primeiro dia de internamento. O segundo caso tratou-se de uma senhora de 82 anos com uma asma moderada-grave, seguida previamente em consulta de Pneumologia. Parcialmente dependente para as AVD devido a queda recente, apresentava como comorbilidades HTA, DM, dislipidemia e cardiopatia. Foi admitida no SU com quadro de prostração e desorientação, tendo sido constatada infeção respiratória complicada

com derrame pleural e pericárdico. Iniciou primeiramente antibioterapia empírica que foi suspensa após confirmação de infeção pelo SARS-CoV-2. Nesta doente foi tentado tratamento com hidroxicloroquina, que suspendeu por aumento dos marcadores cardíacos, e lopinavir/ritonavir. Ao 16.º dia de internamento reiniciou febre e evolução desfavorável, vindo a falecer ao 30.º dia de internamento.

O número de readmissões no serviço de urgência após a alta foi globalmente baixo, não havendo nenhum doente asmático com necessidade de ser readmitido (Tabela 3).

Não se verificaram diferenças significativas nos *outcomes* analisados entre os doentes com asma ligeira e com asma moderada-grave (Tabela 4).

Tabela 3. *Outcomes* dos doentes asmáticos e não asmáticos

Outcomes	Asmáticos (n=16)	Não asmáticos (n=221)	p value
Tempo de internamento total, dias (min-máx)	13 (1-86)	9 (1-76)	0,139
Admissões na UCIP, n (%)	4 (25%)	21 (9,5%)	0,073
Duração internamento UCIP, dias (min-máx)	14 (2-31)	22 (1-32)	0,526
Ventilação invasiva, n (%)	3 (18,7%)	20 (9%)	0,193
Duração ventilação invasiva, dias (min-máx)	16 (6-30)	18 (1-30)	0,751
Mortes, n (%)	2 (12,5%)	82 (37,1%)	0,047
Reinternamentos, n (%)	0 (0%)	10 (4,5%)	1,000

UCIP – Unidade de cuidados intensivos polivalente

Tabela 4. Outcomes dos doentes com asma ligeira e asma moderada-grave

Outcomes	Asma ligeira (n=8)	Asma moderada-grave (n=8)	p value
Tempo de internamento total, dias (min-máx)	16 (6-61)	13 (1-86)	0,563
Admissões na UCIP, n (%)	2 (13%)	2 (13%)	1,000
Duração internamento UCIP, dias (min-máx)	24 (17-31)	5 (2-7)	0,121
Ventilação invasiva, n (%)	2 (13%)	1 (6%)	1,000
Duração ventilação invasiva, dias (min-máx)	23 (16-30)	6	0,221
Mortes, n (%)	0 (0%)	2 (13%)	0,467
Reinternamentos, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	–

UCIP – Unidade de cuidados intensivos polivalente

DISCUSSÃO

Desde o início da pandemia COVID-19, inúmeros estudos têm sido publicados no sentido de compreender melhor a doença e descobrir o melhor método para combatê-la. Paralelamente, tornou-se imprescindível identificar os grupos de risco para doença de maior gravidade. A doença respiratória crónica, que inicialmente foi sinalizada como potencial fator de risco, mostrou ao longo do tempo diferentes frequências entre doentes infetados por vários países. Em estudos preliminares na China^(4,8) e Itália^(9,10) foram descritos poucos casos (quando existentes) de asma em doentes com COVID-19 internados. Por outro lado, estudos nos Estados Unidos da América (EUA)⁽¹¹⁾ e Reino Unido⁽¹²⁾ relevaram taxas de doentes asmáticos com COVID-19 internados significativamente superiores, superando a prevalência de asma na população geral. Atendendo a esta divergência de resultados, consideramos fazer sentido a análise da situação no nosso centro.

No período analisado, os asmáticos corresponderam a menos de 7% dos doentes internados por COVID-19 no nosso hospital. De acordo com o último relatório do Observatório Nacional de Doenças Respiratórias⁽¹³⁾, estima-se que a prevalência de asma na população portuguesa ronde os 10%, pelo que concluímos que os as-

máticos não estão sobrerrepresentados entre os doentes internados com COVID-19. Para além disso, nenhum caso foi interpretado como agudização de asma à admissão. Isto é concordante com outros estudos publicados recentemente⁽¹⁴⁾ que indicam que não parece haver relação entre infeção por SARS-CoV-2 e agudizações de asma, à semelhança do que aconteceu com os coronavírus pandémicos prévios (SARS-CoV e MERS-CoV)⁽¹⁵⁾.

No presente estudo, metade dos doentes tinham asma ligeira, 37% asma moderada e 13% asma grave. Não existem muitos estudos que estratifiquem a gravidade da asma quando esta patologia está presente entre as comorbilidades. Contudo, um estudo realizado em Itália, que envolveu 1348 doentes hospitalizados por COVID-19, reportou 26 doentes com asma, dos quais 21 (81%) tinham asma ligeira e 5 (19%) tinham asma moderada⁽¹⁶⁾. Comparativamente, no nosso estudo houve menos doentes asmáticos com asma ligeira.

Em relação às análises laboratoriais não se verificaram diferenças significativas da contagem de leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, linfócitos ou PCR entre a população asmática e não asmática. A ausência de diferenças em relação ao estudo laboratorial já foi igualmente referida noutros estudos⁽¹⁷⁾. Salienta-se, contudo, o facto de se ter verificado eosinopenia em ambos os grupos. Também num estudo realizado em Paris 78% dos doentes inter-

nados com COVID-19 não tinham eosinófilos detetáveis no sangue periférico⁽¹⁸⁾. A eosinopenia é mais comumente encontrada em doentes tratados com corticosteroides inalados ou sob tratamento anti-IL5, pelo que poderia ser esperada na população asmática. Contudo, achados semelhantes foram reportados na população não asmática COVID-19 em Wuhan, China, em que a eosinopenia foi encontrada em 53% dos doentes⁽⁴⁾. A eosinopenia foi sugerida como potencial marcador de doença grave, dado o papel importante dos eosinófilos na imunidade a vírus respiratórios⁽¹⁹⁾, mas mais estudos serão necessários.

No presente estudo, embora com maior tendência para os doentes asmáticos realizarem TAC torácica, não se verificou maior taxa de alterações (nem na tipologia das mesmas) comparativamente ao grupo dos não asmáticos. As alterações mais frequentemente visualizadas foram, por ordem decrescente, opacidades em vidro despolido, consolidações e padrão *crazy-paving*, à semelhança do que se tem observado noutros estudos⁽¹⁸⁾.

Verificou-se que os doentes com asma eram tendencialmente do sexo feminino, mais novos e com menos comorbilidades. Praticamente não foi estabelecido teto terapêutico nestes doentes. Em relação aos *outcomes*, evidenciou-se, ainda que de forma não significativa, uma tendência para mais tempo de internamento total, maior taxa de admissão em UCIP e de ventilação invasiva, associado, curiosamente, a menor duração de internamento em UCIP. O primeiro estudo publicado que avaliou o impacto da asma nos *outcomes* dos doentes com COVID-19⁽¹⁷⁾ evidenciou quer resultados concordantes quer discordantes. Nesse estudo, também com uma prevalência do sexo feminino na população asmática internada com COVID-19, observou-se igualmente uma tendência para maior tempo de internamento. Por outro lado, verificaram uma maior duração de ventilação invasiva nos asmáticos.

No que respeita a mortalidade, verificamos que esta foi significativamente inferior nos doentes asmáticos. No mesmo estudo já referido⁽¹⁹⁾, também a asma não se

associou a maior mortalidade. Por outro lado, num estudo realizado na Alemanha⁽²⁰⁾, a asma foi a segunda comorbilidade mais frequente em doentes falecidos por COVID-19, logo a seguir à doença coronária.

No nosso estudo, possivelmente o facto de os doentes asmáticos serem relativamente mais novos, provavelmente aliado ao receio da presença de uma patologia respiratória de base, poderá justificar as medidas mais “intensivas” tomadas nestes doentes.

Pelo exposto, na população estudada, a asma não pareceu ser fator de risco para doença COVID-19 de maior gravidade. Alguns estudos têm obtido resultados semelhantes, os quais podem ser explicados pela diminuição da expressão dos recetores ACE2 para o SARS-CoV-2⁽²¹⁾. À semelhança do que acontecia com o SARS-CoV e coronavírus NL63, o SARS-CoV-2 entra nas células através da ligação ao recetor ACE2⁽²²⁾. Jackson *et al*⁽²¹⁾ sugeriu que doentes com asma alérgica tinham expressão reduzida dos recetores ACE2 nas células epiteliais nasais e brônquicas. Também os corticosteroides inalados, amplamente utilizados no tratamento da asma, têm sido apontados como responsáveis pela redução da expressão desses recetores⁽²³⁾. Assim, podemos estar perante um efeito “protetor” inerente ao doente asmático que poderá justificar a ausência de piores *outcomes* nesta população.

Os CDC consideraram especificamente os doentes com asma moderada-grave como de risco aumentado para doença COVID-19 de maior gravidade⁽¹⁾. Contudo, à luz do nosso conhecimento, nenhum estudo até à data avaliou o impacto da asma nos *outcomes* da COVID-19, tendo em conta a gravidade da asma. Neste sentido, neste estudo fizemos ainda uma análise comparando os *outcomes* entre os doentes com asma ligeira e asma moderada-grave, sendo que não se verificaram diferenças entre os dois grupos.

Como limitações neste estudo, temos o facto de, no que respeita a análise estatística, não ter sido realizado um ajuste para possíveis variáveis de confundimento, nomeadamente, idade, obesidade, esta última

cada vez mais associada a pior prognóstico em doentes com COVID-19⁽²⁴⁾ e tipologia das restantes comorbilidades, para melhor percebermos o verdadeiro impacto da asma no prognóstico da COVID-19. Este ajuste não foi feito em consequência de outra limitação deste trabalho que é o reduzido tamanho amostral da população asmática. Outra limitação prende-se com alguns diagnósticos de asma terem sido meramente reportados e não confirmados. Ainda assim, a medicação habitual diária foi analisada para prevenir possíveis diagnósticos erróneos. Também como limitação temos a incapacidade de conhecer o controlo da asma no momento da admissão. Contudo, salientamos a ausência de registos de aumento da dose e/ou frequência na utilização de inaladores do domicílio ou toma de corticosteroides orais, e, como já mencionado, o facto de nenhum caso ter sido interpretado como agudização de asma.

CONCLUSÃO

A asma teve uma prevalência de 6,8% nos doentes internados por COVID-19 no nosso hospital, taxa esta ligeiramente inferior à reportada mais recentemente na população portuguesa. Os asmáticos eram doentes tendencialmente mais novos, tendo menos comorbilidades. Verificou-se uma taxa de mortalidade significativamente inferior ao grupo dos não asmáticos, sendo que o grau da asma não pareceu influenciar nenhum dos *outcomes* avaliados. Portanto, a asma não pareceu contribuir para doença COVID-19 de maior gravidade. Dada a impossibilidade de ajuste de possíveis fatores de confundimento devido ao reduzido tamanho amostral, mais estudos, no futuro, com inclusão de maior número de doentes, serão necessários para avaliar o verdadeiro impacto da asma na clínica e prognóstico da COVID-19.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Ana R. Presa  0000-0002-9220-163X

Cátia Santa  0000-0002-7260-4896

Joana Q. Gomes  0000-0002-2228-2657

Joana B. Lopes  0000-0002-9798-5429

Linda Cruz  0000-0003-1061-6557

Maria J. Sousa  0000-0003-1211-856X

Inês Lopes  0000-0001-5672-2625

Autor correspondente:

Ana Rita Presa

ana.presa@chvng.min-saude.pt

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

Rua Conceição Fernandes S/N

4434-502 Vila Nova de Gaia

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) situation summary [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>.
- Garg S, Kim L, Whitaker M. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(15):458–64. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020;75(7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238.
- Halpin DMG, Phaner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? Lancet Respir Med 2020;8(5):436–8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
- Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB, Kattan M, O'Connor GT, Wood RA, et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):203–6.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet] 2020. Available from: <https://>

- ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_final_wms.pdf. (accessed November 25 2020).
8. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):110-8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
 9. Caminati M, Lombardi C, Micheletto C, Roca E, Bigni B, Furci F. Asthmatic patients in COVID-19 outbreak: few cases despite many cases. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(3):541-2. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.049.
 10. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region Italy. *JAMA* 2020;323(16):1574-81. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
 11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
 12. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick H, Pius R, Norman L. Features of 16,749 hospitalized UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol. *MedRxiv [Internet]* 2020 Available from: <https://www.tropicalmedicine.ox.ac.uk/publications/1103259> doi: 10.1101/2020.04.23.20076042.
 13. Observatório Nacional das Doenças Respiratórias. 13.º Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias [Internet]. 2018. Available from: https://www.ondr.pt/files/Relatorio_ONDR_2018.pdf.
 14. Grandbastien M, Pletin A, Godet J, Abessolo-Amougou I, Ederlé C, Enache I et al. SARS-CoV-2 pneumonia in hospitalized asthmatic patients did not induce severe exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(8):2600-2607. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.032.
 15. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – a GA2 LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011;66(4):458-68. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.
 16. Caminati M, Lombardi C, Micheletto C, Roca E, Bigni B, Furci F. Asthmatic patients in COVID-19 outbreak: few cases despite many cases. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(3):541-2. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.049.
 17. Mahdavinia M, Foster K, Jauregui E, Moore D, Adnan D, Andy-Nweye A. et al. Asthma prolongs intubation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(7):2388-91. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.006.
 18. Beurnier A, Jutant E-M, Jevnikar M, Boucly A, Pichon J, Preda M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur Respir J* 2020;56(5):2001875. doi: 10.1183/13993003.01875-2020.
 19. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.021.
 20. Wichmann D, Sperhake J, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID19. *Ann Intern Med* 2020;173(12):1030. doi: 10.7326/L20-1206.
 21. Jackson DJ, Busse WW, Bacharier LB. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):203-6.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
 22. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
 23. Finney LJ, Glanville N, Farne H, Aniscenko J, Fenwick P, Kemp S, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-Cov-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(2):510-9.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.034.