

Artigo de Revisão

A DPOC e o COVID-19
COPD and Covid 19

Alexandre Pinto Cardoso¹

Resumo

Neste artigo de revisão discutimos a relativa baixa prevalência de Covid 19 nos pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), gravidade nos desfechos entre aqueles que adoecem, dúvidas no manejo clínico e a boa adaptação ao uso das atividades em tele saúde. Todas observações colhidas hoje precisam ser confirmadas com estudos mais robustos.

Descritores: DPOC, Covid 19, epidemiologia, telemonitoramento.

Abstract

In this review article, we discussed the relative low prevalence of Covid 19 in patients with COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), severity of outcomes among those who fall ill, doubts in clinical management and the good adaptation to the use of telehealth activities. All observations collected today need to be confirmed with more robust studies.

Keywords: COPD, Covid 19, epidemiology, outcome, telemonitoring.

1. Md Phd - Associado Faculdade Medicina UFRJ - Instituto de Doenças de Tórax

Email: pneumoalex@globo.com

Email: alexcard@openlink.com.br

Introdução

No dia 12 de outubro de 2020, dia da última revisão deste artigo, síndrome respiratória aguda grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), o vírus responsável pela pandemia de doença coronavírus 2019 (COVID-19) já tinha infectado mais de 37 milhões de pessoas em todo o mundo e causou mais de 1 milhão de mortes sendo mais de 150 mil destas no Brasil onde contamos nesta data com mais de 5 milhões de infectados¹.

Num mundo com mais de 380 milhões de pacientes com diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) variando de país para país o percentual de pacientes com DPOC na população maior que 40 anos gira em torno de 13 a 16 % a expectativa nesta pandemia era sombria para todos os portadores de doenças crônicas e em especial os portadores de DPOC, que como sabemos convive com muitas comorbidades, algumas delas, elencadas como maior risco para Covid 19.

Some-se a isto o fato de que o tabagismo ativo e a DPOC regulam positivamente a expressão de ACE-2 nas vias aéreas inferiores,² e como sabemos ponte de fixação para o SARS Cov 2.

Semelhante ao SARS-CoV (que foi responsável pela pandemia de SARS de 2002-2003), SARS-CoV-2 carrega uma proteína de no seu envelope que é sensibilizada pela protease celular TMPRSS2 para facilitar a fusão do vírus com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) da célula, subsequente entrada na célula^{3,4}. É importante notar, porém, que a expressão de ACE-2 sozinha ainda não foi demonstrada conferir suscetibilidade ou gravidade aumentada para doença. Além disso, a expressão relativamente baixa de ACE-2 no epitélio brônquico em comparação com o epitélio nasal⁵ tem implicações pouco claras para a doença em pacientes com patologia predominantemente de pequenas vias aéreas.

Outro aspecto é que sabemos que ter DPOC é ter comorbidades entre elas hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade, além claro do tabagismo.

Tínhamos duas expectativas no início da pandemia, maior incidência e maior gravidade nos pacientes com DPOC acometidos por Covid 19.

O DPOC e COVID 19

Quando começaram as publicações observamos que a DPOC não despontava como uma condição facilitadora para a aquisição da SARSCov2. Como explicar?

Em primeiro lugar, o relato de casos tem se concentrado em pacientes hospitalizados e em unidades de terapia intensiva (UTI), ao invés de casos ambulatoriais leves.

Por outro lado, também não sabemos quantos pacientes com DPOC podem ter escolhido tratar-se em casa^{6,7}. Em segundo lugar, a subestimação da DPOC na população em geral é um problema que antecede o COVID-19^{8,9}. No nosso meio, o estudo Platino também revela

isto, o sub diagnóstico. Em uma pandemia no ambiente hospitalar as espirometrias foram suspensas o que pode ter contribuído para a subnotificação.

Devido ao início da pandemia ter se originado na China, de lá veem os primeiros estudos onde a taxa básica de DPOC é de 13,6% em adultos com idade > 40 anos¹⁰. Para coortes na China que relatam pacientes hospitalizados, a prevalência da DPOC variou de 0 a 10%^{11,12}. Como dados de outras nações os números para DPOC entre pacientes COVID-19 hospitalizados parecem ser semelhantes, com estimativas em Nova York variando de 2,4 a 14%^{13,14} e na Itália variando de 5,6 a 9,2%^{15,16}. Dados de coortes apenas na UTI, no entanto, têm sido mais variáveis. Uma coorte na Itália totalizando 1591 pacientes de UTI e um em Seattle com 24 pacientes de UTI observou taxas de DPOC de 4% em cada. Uma prevalência muito maior foi relatada em uma UTI espanhola de 48 pacientes, dos quais 38% tinham DPOC¹⁷, e em outra UTI de Seattle de 21 pacientes, onde 33% tinham DPOC¹⁸, embora o pequeno tamanho das amostras desses estudos vale a menção. Outras coortes que relataram mais amplamente doenças pulmonares crônicas, sem necessariamente especificar a DPOC, mostram variabilidade. Esses números variam de 2,0% em uma coorte de 249 hospitalizados em Xangai até 17,7% de 20133 pacientes hospitalizados no Reino Unido. Ainda assim, esses números são menores do que aqueles relatados para outras comorbidades, como hipertensão e diabetes.

No entanto, há evidências crescentes de que a DPOC pode ser um fator de risco para COVID-19 evoluir com mais gravidade. Uma análise de comorbidades em 1.590 pacientes com COVID-19 em toda a China revelou que a DPOC mostrou uma razão de chance (odds ratio) de 2,681 (IC 95% 1,424-5,04 8; p = 0,002) para admissão na UTI, ventilação mecânica ou morte, mesmo após ajuste para idade e tabagismo¹⁹; 62,5% dos casos graves tinham história de DPOC (em comparação com apenas 15,3% em casos não graves) e 25% dos que morreram eram pacientes com DPOC (em comparação com apenas 2,8% daqueles que sobreviveram). Em um estudo multicêntrico chinês, pacientes com DPOC fizeram até 15,7% dos pacientes críticos, mas apenas 2,3% dos moderadamente enfermos (p <0,001)²⁰. Adiciono que o isolamento social e a adesão maior aos tratamentos de controle também contribuíram para baixa incidência. Um outro comentário que pode ter contribuído pode ser a característica da patogenia do COVID 19, diferente daquelas causadas pelo vírus sincicial respiratório e o vírus Influenza que não causaria exacerbação tal como a conhecemos.

Porque DPOC evolui com mais gravidade em COVID-19

Por que os pacientes com DPOC parecem sofrer piores desfechos ao contrair COVID-19 (mesmo que seu risco de aquisição possa não ser alta). Em primeiro lugar,

a evidência recente de que a DPOC pacientes e fumantes podem exibir maior número de receptores ACE2, como vimos acima.

Um estudo demonstrou recentemente que em três coortes com perfis de expressão gênica disponíveis de células epiteliais brônquicas, a expressão de ACE-2 foi significativamente elevada em pacientes com DPOC em comparação com indivíduos controle². O fumo atual também foi associado a maior expressão de ACE-2 em comparação com ex-fumantes e nunca fumantes, uma observação que foi posteriormente validado por outros estudos em coortes separadas de tecido pulmonar e epitelial das vias aéreas amostras e com evidências adicionais ligando a expressão de ACE-2 com a exposição à nicotina²¹. Certamente também por terem alterações estruturais que adicionam dificuldades de manuseio nas fases mais graves submetidos a ventilação mecânica.

O manejo de pacientes com DPOC durante a pandemia COVID-19

Dois desafios de cuidados clínicos na DPOC surgiram durante esta pandemia: 1) Os habituais algoritmos de prescrições de medicamentos na DPOC seriam suficientes? (infecção por Covid19 leva a exacerbação?) 2) Como enfrentar as reduções nas intervenções presenciais que essa pandemia gerou.

Embora nossa compreensão do COVID-19 tenha aumentado substancialmente em um curto período de tempo, para muitas delas não temos evidências científicas rigorosas. Ainda restam dúvidas sobre os efeitos dos medicamentos respiratórios comuns usados por nossos pacientes com DPOC, como corticoides inalados (ICS), corticosteroides sistêmicos nas agudizações como preconizado por nossas recomendações, β 2-agonistas de curta e longa ação, antagonistas muscarínicos de ação prolongada teriam impacto na redução dos riscos de exacerbação por COVID-19.

Dados epidemiológicos emergentes da China e de outros epicentros precoces ainda não forneceram a necessária capilaridade para determinar se esses medicamentos são prejudiciais ou benéficos aos pacientes com DPOC e COVID-19²², no entanto, recentemente mostraram que a expressão de ACE-2 nas vias aéreas células epiteliais obtidas de pacientes asmáticos diminuíram naqueles que tomam ICS em comparação com aqueles que não estavam no ICS, aumentando a possibilidade de que a exposição ao ICS pudesse diminuir a entrada viral. Se a mesma relação é verdadeira para DPOC no qual a predisposição à pneumonia após o uso de ICS está bem documentado, ainda não foi estabelecida. Por enquanto, na ausência de dados que demonstrem dano ou benefício, ICS e outros inaladores de ação prolongada não devem ser retirados rotineiramente, nem seu uso deve ser reduzido como medida preventiva para pacientes com DPOC durante esta pandemia²³.

De maior preocupação é o uso de corticosteroides sistêmicos, a espinha dorsal do tratamento de exacerbação da DPOC sendo clássica a recomendação de 20 a 40 mg de prednisona por dia por 5 a 7 dias.

A evidência histórica de corticosteroides sistêmicos em pandemias virais não foi inteiramente favorável. Lições das pandemias de SARS e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) sugerem dano potencial, de fato pois piorava a circulação viral. Até agora, os mais promissores dados preliminares sobre corticosteroides e COVID-19 são de um ensaio clínico randomizado de dexametasona (RECOVERY) realizada no Reino Unido, que demonstrou uma redução de um terço na mortalidade²⁴. Devido aos resultados do ensaio RECOVERY, é provável que a dexametasona se tornará o tratamento padrão para pacientes com COVID-19, incluindo aqueles com DPOC. O impacto da pandemia foi profundamente sentido pelos pacientes com DPOC em uma miríade de aspectos de suas vidas.

Visitas clínicas presenciais com seus médicos foram reduzidas, assim como a reabilitação pulmonar, sessões e programas de visita domiciliar. Pacientes que normalmente iriam ao hospital durante uma exacerbação podem escolher ficar em casa por medo da exposição, resultando em atrasos no atendimento, como tem ocorrido em outras condições, como enfarte do miocárdio. Os efeitos de longo prazo desta mudança imposta pela pandemia e os cuidados de rotina ainda precisam ser medidos. Por enquanto, os sistemas de saúde tiveram que se adaptar a essas condições aumentando a tele assistência e as visitas virtuais. Felizmente, vários ensaios clínicos randomizados avaliando tele saúde para pacientes com DPOC demonstrou sua viabilidade e, pelo menos, não inferioridade em relação aos cuidados usuais quando se trata de exacerbações, hospitalizações e qualidade de vida²⁵. Além disso, os programas de reabilitação parecem ser tão eficazes quanto as sessões presenciais. No caso das medidas de distanciamento permanecerem em vigor por muitos mais meses, nós defendemos o estabelecimento destes programas virtuais para garantir que nossa população de pacientes possa continuar a receber os melhores cuidados. Possivelmente vieram para ficar o que pode ser um comportamento que veio para ficar.

Temos ainda muitas perguntas não respondidas COVID-19 e DPOC e assinalo uma delas: Dados os múltiplos fenótipos associados ao termo "DPOC" (ou seja, exacerbadores frequentes, enfisema predominante, predominância eosinofílica, sobreposição de asma), a infecção por COVID-19 em cada um desses fenótipos apresenta e se comporta de forma diferente?

Por fim, é bastante provável que as afirmações de hoje sejam revisitadas com o avanço do conhecimento amanhã.

Referências

1. Coronavirus Worldometer. www.worldometers.info/coronavirus/ Date last accessed: 11 October 2020.
2. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett T, Singhera GK et al. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020; May 14;55(5):2000688
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270–273.
5. Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020; 26: 681–687.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Excess Deaths Associated with COVID-19. 2020. www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/excess_deaths.htm Date last accessed: 3 May 2020.
7. Michelozzi P, deDonato F, Scortichini M, Sario M, Nocchioli F, Rossi P et al. Mortality impacts of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak by sex and age: rapid mortality surveillance system, Italy, 1 February to 18 April 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000620.
8. Gershon AS, Thiruchelvam D, Chapman KR, Aaron SD, Stanbrook MB, Bourbeau J et al. Health services burden of undiagnosed and overdiagnosed COPD. *Chest* 2018; 153: 1336–1346.
9. Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, Curtis JL, Han MK, Hansel NN et al. Undiagnosed obstructive lung disease in the United States. Associated factors and long-term mortality. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1788–1795.
10. Fang L, Gao P, Bao H, Tang X, Wang B, Feng Y et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 421–430.
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhanget J al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–1069.
12. Wei JF, Huang FY, Xiong TY, Liu Q, Chen H, Wang H et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart* 2020; 106: 1154–1159.
13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052–2059.
14. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Aroa S et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metab Clin Exp* 2020; 108: 154262.
15. Lagi F, Piccica M, Graziani L, Vellere J, Botta A, Tilli M et al. Early experience of an infectious and tropical diseases unit during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, Florence, Italy, February to March 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000556.
16. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Pasquale M, Tomasoni D et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J* 2020; 41: 1821–1829
17. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020; in press [<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>].
18. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA* 2020; 323: 1612–1614.
19. 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: 2000547
20. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Liet J al. COVID-19 with different severities: a multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1380–1388.
21. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, Marco Malavolta, Carlo Tomino, Fabrizio Maggi. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? *Eur Respir J* 2020; 55: 2001116.
22. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 83–90.
23. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; 55: 2001009
24. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv 2020; preprint [<https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>].
25. Pinnock H, Hanley J, McCloughan L, Todd A, Krishan A, Lewis S et al. Effectiveness of telemonitoring integrated into existing clinical services on hospital admission for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: researcher blind, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2013; 347: f6070.