



Reflexo da COVID-19 em asmáticos

Guilherme Santos Lins de Oliveira^a, Thomás Cavalcanti Pires de Azevedo^a, Rayane Aguiar Costa^a, Júlia Maria Gomes de Mendonça Vasconcelos^a, Cristiane Monteiro da Cruz^{a,b}, Marcos Reis Gonçalves^{b,*}

^a Centro Universitário CESMAC, Maceió, AL, Brasil

^b Centro Universitário Tiradentes, Maceió, AL, Brasil

Histórico do Artigo:

Recebido em:

03/12/2020

Aceito em:

25/04/2021

Palavras-chave:

COVID-19; asma;
fator de risco

Keywords:

COVID-19;
asthma; risk factor.

RESUMO

O novo coronavírus, descoberto em dezembro de 2019, é o agente causador da pneumonia grave que gerou uma pandemia global. O reconhecimento dos fatores de risco e proteção são essenciais para direcionar o seguimento de novos tratamentos e estratégias de prevenção de infecções. Este estudo tem como objetivo avaliar a influência da asma frente a pandemia pelo novo coronavírus, no que tange à fisiopatologia dos quadros patológicos, aos fatores de risco, às formas terapêuticas, às comorbidades associadas e aos atuais protocolos que estão sendo utilizados em tal cenário. O estudo baseia-se em uma pesquisa descritiva de revisão integrativa da literatura. Limitou-se, para estabelecer a relação da asma e COVID-19, artigos publicados nos anos de 2019 e 2020, nas bibliotecas virtuais PubMed e BVS. Asma é uma doença respiratória crônica caracterizada pela inflamação das vias aéreas, hiper-responsividade, produção exacerbada de muco e remodelação. O gatilho mais frequente da patologia é a infecção das vias aéreas, especialmente de origem viral. O sistema imunológico inato do paciente asmático é incapaz de impedir a disseminação desses vírus para as vias respiratórias inferiores. Atualmente, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças e a Organização Mundial de Saúde sugerem que pacientes com asma moderada e grave podem estar em maior risco para os casos graves de infecção pelo SARS-CoV-2, entretanto, na literatura, não há achados que corroboram. Sendo assim, vê que o estudo e novas associações devem ser continuados, a fim de melhor compreender a relação entre a asma e a COVID-19.

Reflection of COVID-19 in asthmatics

ABSTRACT

The new coronavirus, discovered in December 2019, is the causative agent of severe pneumonia that has spawned a global pandemic. The recognition of risk and protection factors are essential to guide the follow-up of new treatments and infection prevention strategies. This study aims to assess the influence of asthma against the pandemic due to the new coronavirus, with regard to the pathophysiology of pathological conditions, risk factors, therapeutic forms, associated comorbidities and the current protocols that are being used in such a scenario. The study is based on an integrative research of narrative literature review. In order to establish the relationship between asthma and COVID-19, articles published in the years 2019 and 2020 were limited to the PubMed and BVS virtual libraries. Asthma is a chronic respiratory disease characterized by inflammation of the airways, hyper responsiveness, exacerbated mucus production and remodeling. The most frequent trigger of the pathology is airway infection, especially of viral origin. The asthmatic patient's innate immune system is unable to prevent the spread of these viruses to the lower respiratory tract. Currently, the Center for Disease Control and Prevention and the World Health Organization suggest that patients with moderate and severe asthma may be at higher risk for severe cases of SARS-CoV-2 infection, however, in the literature, there are no findings that corroborate. Therefore, he sees that the study and new associations must be continued, in order to better understand the relationship between asthma and COVID-19.

1. Introdução

O novo coronavírus, descoberto na China em dezembro de 2019, foi identificado como agente causador da síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus tipo 2 (SARS-

* Autor correspondente: marcosrg3003@gmail.com (Gonçalves M. R.)

CoV-2) (1). O reconhecimento dos fatores de risco e proteção é essencial para direcionar o seguimento de novos tratamentos e estratégias de prevenção de infecções. Os principais fatores de risco identificados para pneumonia grave ocasionada pela COVID-19 são a idade acima de setenta anos, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, tabagismo e doenças respiratórias (2).

SARS-CoV-2 resulta em manifestações respiratórias, como pneumonia e síndrome do desconforto respiratório agudo. Foi pressuposto que pacientes com insuficiência respiratória crônica seriam mais vulneráveis à infecção (3). Contudo, a prevalência de asma entre pacientes com COVID-19 pode ser menor do que o esperado, pois acredita-se que seja decorrente do subdiagnóstico, falta de reconhecimento de doenças respiratórias naqueles com COVID-19, efeitos de diferentes respostas provocadas pelas doenças respiratórias ou um efeito protetor de corticosteroides administrados no tratamento da asma (4).

As recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (5) desaconselham o uso de corticosteroides, em caso de infecção pelo novo coronavírus, devido à apreensão de que esses medicamentos possam afetar a proteção antiviral inata da resposta imune. Porém, em pacientes asmáticos que utilizam corticoides, em razão de que estes geram efeitos supressores na inflamação do tipo 2 e provavelmente restauram imunidade na asma, acredita-se que existem benefícios clínicos no contexto da infecção pelo vírus (6).

A asma, considerada como fator de risco para doença grave pelo novo coronavírus (5), é uma condição respiratória crônica caracterizada pela ocorrência de deteriorações sintomáticas. Asmáticos estão em risco de repercussões mais graves com infecções por vírus do que a população geral. Esses pacientes, caso não forem bem controlados, possuem respostas imunológicas antivirais inatas deficientes, com atraso no Interferon das células pulmonares (IFN- α , IFN- β e IFN- λ) (7). Essa deficiência das respostas antivirais sugere que pacientes com asma podem estar em alto risco de morbimortalidade pela COVID-19 (8).

Nos asmáticos, compreender a expressão de enzimas nas vias aéreas que facilitam a infectividade pelo SARS-CoV-2, como a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), serina protease transmembranar humana 2 (TMPRSS2) e protease furina, pode determinar se a doença crônica ou o tratamento com corticosteroides alteraram a suscetibilidade à infecção pelo vírus e, assim, influenciar na gravidade da doença (3).

Diante desse contexto, este estudo visa verificar a influência da asma frente à pandemia pelo novo coronavírus, no que tange à fisiopatologia, aos fatores de risco, às formas terapêuticas, às comorbidades associadas, se os corticosteroides sistêmicos e os inalatórios, junto aos beta2-agonistas e/ou antagonistas muscarínicos, afetariam o curso da doença e os atuais protocolos no cenário mundial.

2. Métodos

O presente estudo é uma pesquisa bibliográfica narrativa no período de 2019 e 2020 conduzida em artigos nas bases PubMed e BVS, a fim de elucidar a repercussão da COVID-19 nos pacientes asmáticos. A busca foi formulada com base nos descritores DeCS, como: COVID-19, SARS-CoV-2 e *Asthma*. Neste contexto, foram utilizados como critérios de inclusão: estudos envolvendo transmissão, fatores modificadores da doença, prognóstico, tratamento, resposta imune e patogenicidade no idioma inglês e português. Foram excluídos os artigos com testes *in vitro* e em animais. Além dos artigos selecionados, foram abrangidas informações da Organização Mundial da Saúde, Iniciativa Global Contra a Asma (GINA), Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) e do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). A coleta de

dados foi realizada no período de junho de 2020, sendo feita a leitura, análise e fichamento do texto, em pares.

Nas bibliotecas virtuais foram encontrados 112 artigos seguindo a estratégia de busca “(COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND ASTHMA”. Trinta e um estudos duplicados foram excluídos na etapa de identificação. Após análise do título e resumo, 8 artigos também foram excluídos com base nos critérios preestabelecidos. Dessa forma, 73 artigos foram previamente escolhidos para leitura completa e, em seguida, 17 artigos foram selecionados, para inclusão na revisão por se enquadrarem nas perspectivas do presente estudo (Figura 1).

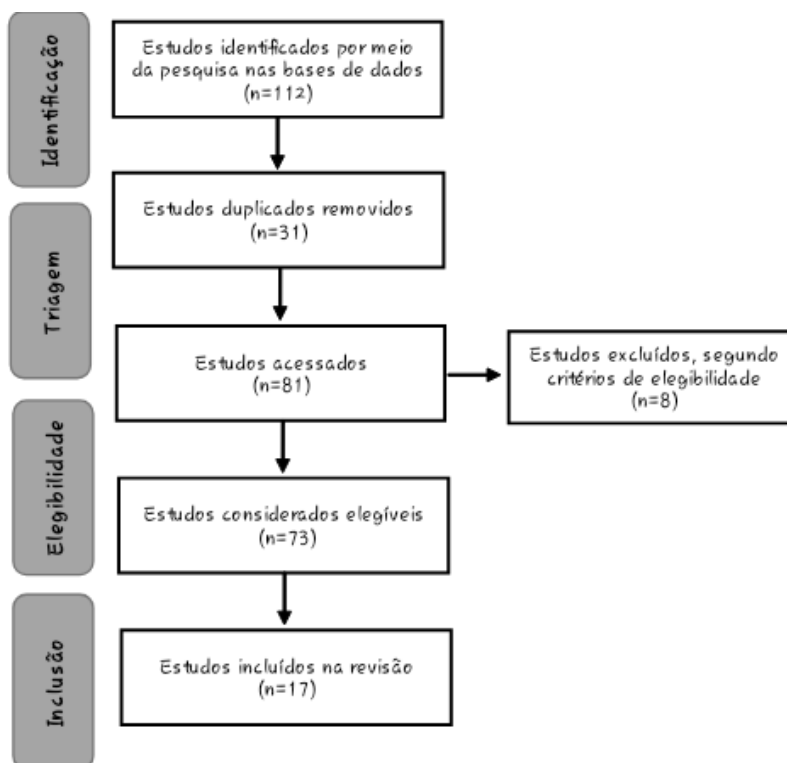


Figura 1 – Metodologia para inclusão das publicações na revisão.

3. Resultados

Asma

Asma possui fenótipos alérgicos e não-alérgicos, com limitação fixa do fluxo aéreo e fatores desencadeantes das crises, os quais levam ao estreitamento das vias aéreas, geralmente autolimitada e reversível. A variação da temperatura ambiental é usualmente identificada por pessoas asmáticas como o principal fator para o desencadeamento da crise, logo que oscilações súbitas de temperaturas favorecem a liberação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos, além de afetar a imunidade humoral e celular (9).

Entretanto, o gatilho mais frequente da exacerbação da asma é a infecção das vias aéreas, especialmente de origem viral, como rinovírus e vírus sincicial respiratório. As células epiteliais das vias aéreas e leucócitos de pacientes asmáticos podem apresentar redução na produção de interferons antivirais. Sendo assim, o sistema imunológico inato perde eficiência em impedir a disseminação viral para as vias respiratórias inferiores e com isso,

tem-se o dano das células epiteliais respiratórias, agravando a inflamação tipo 2 (8).

O controle da asma é estratificado em níveis com base na intensidade dos sintomas apresentados nas últimas quatro semanas (Tabela 1). Já a gravidade, relaciona-se à terapia farmacológica necessária para atingir o controle. A asma leve, para ser bem controlada, necessita de baixa intensidade de tratamento, enquanto a asma moderada necessita de intensidade intermediária e a asma grave de alta intensidade de tratamento (10).

Tabela 1 – Controle dos sintomas da asma.

Sintomas nas últimas 4 semanas	Bem controlado	Parcialmente controlado	Não controlado
Sintomas diurnos de asma mais de duas vezes por semana?	Nenhum desses	1 a 2 desses	3 a 4 desses
Despertar noturno devido a asma?			
Necessidade de medicação para alívio dos sintomas, exceto antes do exercício, mais de duas vezes por semana?			
Limitação de alguma atividade devido à asma?			

Fonte: GINA (10).

Essa doença crônica é mediada por respostas imune do tipo 2, a qual envolve células T auxiliares (Th2), células B do tipo 2, células linfoides inatas do grupo 2, macrófagos do tipo 2, células natural killer secretores de IL-4 (NK) e células T natural killer, basófilos, eosinófilos e mastócitos. Citocinas produzidas pelo sistema imunológico e células epiteliais contribuem para a rede reguladora, por exemplo, IL-4 e IL-13 têm papéis essenciais na produção e acúmulo de imunoglobina E (IgE), específica de alérgenos e células Th2 e eosinófilos em tecidos locais, bem como na regulação da barreira epitelial, enquanto IL-5, IL-9, e IL-13 contribuem para a produção de eosinofilia e muco (6).

Asma como provável fator de risco para infecção pelo novo coronavírus

As diretrizes da Organização Mundial da Saúde e do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (11) sugerem que indivíduos com 70 anos ou mais, ou com uma condição médica subjacente, como doença cardiovascular, hipertensão, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e diabetes são considerados de alto risco de desenvolver sintomas graves de COVID-19, exigindo cuidados hospitalares. Atualmente, o CDC (12) e a OMS (5) também sugerem que pacientes com asma moderada e grave podem estar em maior risco para os casos graves de infecção pelo SARS-CoV-2. Teoricamente, a asma preexistente tem uma influência potencial na suscetibilidade ao SARS-CoV-2 e no curso da doença. No entanto, estudos existentes não indicaram alta prevalência de asma entre os pacientes com COVID-19 (13,12).

A explicação para a observação de que asma e outras doenças alérgicas podem não ser um fator de risco para a doença grave de COVID-19 é resultado da redução de IFN, limitando a expressão de ACE2 nas células-alvo. Considerando que uma expressão mais elevada de ACE2 aumenta a suscetibilidade in vitro ao SARS-CoV (2,14).

Asma, apesar de prolongar o tempo de hospitalização e intubação orotraqueal dos pacientes afetados pelo novo coronavírus, não foi associada a um aumento de mortalidade ou está associada diretamente à síndrome respiratória aguda grave (15).

Menor prevalência nos portadores de COVID-19 ocorre porque tais quadros patológicos são subdiagnosticados e pouco reconhecidos nos doentes da pandemia. Além disso, o uso

de corticoides inalatórios age como fator protetor nos asmáticos, corroborando para dificuldade do diagnóstico quando há infecção concomitante pelo novo coronavírus (4).

Dados sugerem ser improvável que as diferenças entre *ACE2*, *TMPRSS2*, expressão de genes das vias aéreas e furina epitelial possam conferir risco aumentado de pneumonia por COVID-19 em pacientes com asma em todas as intensidades e gravidade do tratamento. Portanto, é possível que o risco de COVID-19 grave com ocorrência de pneumonia não seja maior que o risco da população em segundo plano e em pacientes com asma na ausência de outros fatores de risco conhecidos como diabetes e doenças cardiovasculares (3).

Já a interrupção do tratamento da Asma pode resultar numa exacerbação da asma e maior chance de hospitalização, o que representa ser fator de risco para exposição/infecção pelo SARS-CoV-2 (12).

Fisiopatologia da COVID-19

A infecção pelo novo coronavírus gera um mecanismo cumulativo de citocinas, que se baseia em um perfil pró-inflamatório elevado, assemelhando-se a uma tempestade de citocinas, especialmente em pacientes graves. Acompanha a rápida progressão da lesão pulmonar e dano de múltiplos órgãos. Além disso, há sinais notáveis que mostram lesão no sistema imunológico, que se manifestam como linfopenia extrema e atrofia do baço e linfonodos (14).

SARS-CoV-2 infecta a célula hospedeira ao se ligar ao receptor da *ACE2*, uma endopeptidase transmembranar que cliva as angiotensinas 1 e 2, que é expressa pelas células epiteliais em vários órgãos, inclusive as vias aéreas. Já a protease furina e a *TMPRSS2* são co-fatores que facilitam a infecção por SARS-CoV-2, exercendo função na clivagem da proteína *spike* (proteína S) do vírus (3). A IL-13, citocina associada à asma tipo 2, suprime a expressão da *ACE2* e aumenta a expressão da *TMPRSS2* nas células epiteliais das vias aéreas de pacientes com asma e na atopia (16).

Após entrar no citoplasma, o vírus libera RNA genômico e inicia a replicação. A presença de RNA de fita dupla pode desencadear uma resposta imune inata através da sensibilização do receptor tipo *toll-3* (TLR-3), em seguida, ativa a produção de IFN, sinalizando as cascatas das vias. A proteína S do vírus pode ser reconhecida pelo receptor do tipo *toll-4* (TLR-4) e levar à ativação de citocinas pró-inflamatórias, recrutando linfócitos e leucócitos para o local da infecção, em particular a IL-6, e por isso óbitos podem ocorrer (14,13).

Diagnóstico diferencial entre asma e COVID-19

Os sintomas mais comuns associados a COVID-19 incluem febre, fadiga, tosse seca, falta de apetite, mialgia, dispneia e, principalmente, sintomas respiratórios, que variam de intensidade. Em contraponto, a maioria dos pacientes com crise asmática não apresentaram tais sintomas (13). Já a tosse como apresentação única pode ser tanto uma variante da asma quanto pode ser gerada pela síndrome da tosse das vias respiratórias altas, sinusite crônica, refluxo gastroesofágico, bronquite eosinofílica ou disfunções das cordas vocais (17).

Uso do corticoide inalatório, sistêmico e suas indicações

Atualmente, as diretrizes da GINA (17) sugerem, para o tratamento da crise asmática aguda, o uso de corticoide sistêmico oral, em grande parte prednisolona em doses de 40-50 mg, durante 5 a 7 dias. Assim como, os corticosteroides inalados em baixas doses são rotineiramente usados para controle e reduzir a gravidade dos sintomas ou risco de morte por asma.

Na literatura há associação direta entre o uso de corticoide oral e aumento na taxa de mortalidade em pacientes infectados pelo vírus influenza e outros tipos de coronavírus (13). Contudo, os corticosteroides inalatórios, utilizados por pacientes asmáticos, estão associados a redução na expressão de mRNA de *ECA2* e *TMPRSS2* (18,19), além de reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias (incluindo MIP-1 α , GM-CSF, TNF- α e IL-1R α) e aumentar os níveis de citocinas anti-inflamatórias (IL-10) em pacientes com asma (14).

Portanto, é possível que os corticosteroides inalados em doses baixas exerçam efeitos protetores nos pacientes com asma, reduzindo a inflamação das vias aéreas, se houver, no estágio inicial da infecção por SARS-CoV-2. Em contrapartida, apesar da ação anti-inflamatória, os corticoides (inalatórios ou sistêmicos) poderiam inibir a produção de IFN. Esses efeitos podem ocasionar aumento na replicação viral e, conseqüentemente, aumentar o poder patológico do vírus, facilitar instalação de infecções bacterianas oportunistas e causar hipersecreção de muco (6).

Corticosteroides em altas doses têm sido utilizados durante os surtos de SARS e na COVID-19 para suprimir a inflamação pulmonar durante doenças críticas de pacientes infectados. Apesar da associação com a depuração tardia do RNA viral e o aumento dos riscos de infecções secundárias, seu uso tem sido apoiado por benefícios que provavelmente superam os efeitos adversos. Em estudo recente, o uso da dexametasona demonstrou redução da mortalidade nos hospitalizados pela COVID-19 quando em suporte ventilatório. Entretanto, não houve benefícios para pacientes infectados que não necessitavam de oxigênio suplementar. Como as evidências clínicas para o uso de corticosteroides na infecção ainda são insuficientes, se necessário, os corticosteroides, devem ser administrados com cautela, com restrições nas indicações e dosagens. Posto que, o uso de altas doses foi relacionado a um alto risco de morte (6,14,20).

Em suma, pacientes com sinais típicos de asma devem ser tratados com cuidados padrões. Entretanto, caso apresente infecção pela COVID-19 e este aparenta desencadear crise asmática, os corticoides orais podem ser usados, limitando a dose e duração o quanto possível (13). Vale ressaltar que, devido aos potenciais riscos, a OMS (5) desaconselhou o uso de corticoide esteroide sistêmico para tratamento do novo coronavírus, a não ser em casos de exacerbação da asma e DPOC.

Medidas alternativas para tratamento da asma

Foi observado que os nebulizadores, utilizados no tratamento da asma, possuem capacidade de produzir aerossóis de pequeno e médio porte, que podem se dispersar pelo ambiente, facilitando a disseminação e possível contaminação do novo coronavírus (13). Por isso, há recomendação para substituição dessa terapêutica por broncodilatadores administrados por inaladores de dose medida (MDIs) com espaçadores.

Uma preocupação recente é que devido a pandemia da COVID-19, ocorreu um aumento drástico no uso de MDI. Com isso, está acontecendo uma diminuição na disponibilidade e um lapso na cadeia de suprimentos. O atual protocolo do *Common Canister Protocol* afirma que é essencial cumprir com a desinfecção correta do bico do inalador para ser reutilizado (21,22).

Portanto, diante de asma leve ou moderada, deve-se utilizar o MDI com espaçador. Porém, quando o paciente apresenta asma grave, com sinais e sintomas que colocam a vida dele em risco, pode ser indicado o uso de nebulizadores. As nebulizações devem ser fornecidas numa sala isolada, com pressão negativa, estando o profissional de saúde com máscara N95, óculos de proteção e outros equipamentos de proteção individual (EPIs), a fim de evitar uma possível infecção (23).

O Omalizumab, anti-IgE, foi capaz de reduzir a duração da infecção por rinovírus, tendo o bloqueio do IgE, maior efeito na redução dos sintomas do trato respiratório inferior com melhora da capacidade pulmonar, nos primeiros dias de infecção. Apesar de ainda não se ter evidências claras para o uso de tal droga nos pacientes asmáticos com COVID-19, a Food and Drug Administration (FDA) (24) aprovou o Omalizumab para administração domiciliar em curto prazo durante a pandemia (12).

Vale salientar que o GINA (10) e o *American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAI) (25) sugerem que os asmáticos não cessem seus tratamentos para controle de tal quadro patológico durante a pandemia, seja ele por corticoides inalatórios ou biológicos. Além disso, a *American Academy of Allergy Asthma and Immunology* afirma não existir evidências que sugiram piora da resposta imune em pacientes asmáticos com COVID-19, quando são tratados com anti-IL5, anti-IL4, anti-IL13 ou anti-IgE.

Os mecanismos da imunoterapia com alérgenos (AIT) incluem o efeito de dessensibilização muito precoce, modulação das respostas das células T e B e prevenção do retorno ao tecido e degranulação das células efetoras da alergia (mastócitos, basófilos e eosinófilos). Um processo essencial da AIT é a geração e manutenção de células T reguladoras funcionais específicas para alérgenos (Treg) e células reguladoras B (Breg). As células Treg, juntamente com suas citocinas inibidoras, como IL-10 e TGF- β , suprimem as respostas imunes de Th2 e controlam a inflamação alérgica. Além disso, é reconhecido que as células Treg desempenham um papel na prevenção de tempestades de citocinas e na limitação de danos nos tecidos. Logo, o mecanismo das tempestades de citocinas em pacientes graves com COVID-19, é possível que a tolerância imunológica induzida pela AIT possa ter um papel protetor (14).

4. Conclusão

A asma preexistente, teoricamente, tem uma influência potencial na suscetibilidade ao SARS-CoV-2 e no curso da doença. No entanto, estudos existentes não indicaram alta prevalência de asma entre os pacientes com COVID-19. Apesar de prolongar o tempo de hospitalização e intubação orotraqueal dos pacientes afetados pelo novo coronavírus, não foi associada a um aumento de mortalidade e não há consenso que a asma seja um fator de risco, assim como os tratamentos disponíveis para asma aumentem o risco da forma grave da doença. Durante a pandemia, a manutenção do controle da asma se mostra eficiente por reduzir a morbimortalidade e a exposição ao ambiente de emergência hospitalar, visto o risco iminente de infecção pelo novo coronavírus e outras doenças. Sendo assim, vê-se que o estudo e novas associações devem ser continuados, a fim de melhor compreender a relação entre a asma e a COVID-19, resultando no melhor diagnóstico, manejo clínico e tratamento desses pacientes.

5. Referências

1. Pascoal DB, Carvalho ACS, Mata LELFS, Lopes TP, Lopes LP, Cruz CM. Síndrome Respiratória Aguda: uma resposta imunológica exacerbada ao COVID19. *Brazilian J Heal Ver.* 2020; 3(2): 2978–94.
2. 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): 203-206.
3. Bradding P, Richardson M, Hinks TS, Howarth PH, Choy DF, Arron JR et al. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma implications for COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020; 146(1): 208-211.
4. The Lancet Respiratory Medicine. Reflecting on World Asthma Day in the era of COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 423.

5. World Health Organization (WHO) [Internet]. WHO statement: Tobacco use and COVID-19. [Citado em 2020 mai 15]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19>.
6. Kumar K, Hinks TS, Singanayagam A. Treatment of COVID-19 exacerbated asthma: should systemic corticosteroids be used? *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2020; 318(6): L1244-L1247.
7. Johnston SL. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy*. 2020; 75(7): 1543-1545.
8. Matsumoto K, Saito H. Does asthma affect morbidity or severity of Covid-19? *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): 55-57.
9. Anjos GQ, Araújo FRS, Tenório DMC, Gomes GMA, Cavalcante KM, Netto ADM, et al. Relação das hospitalizações por asma com a variação climática em Alagoas, Brasil. *Brazilian Appl Sci Ver*. 2020; 4(1): 382-93.
10. Global Initiative For Asthma (GINA) [Internet]. Recommendations for inhaled asthma controller medications [Citado em 2020 mai 15]. Disponível em: <https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications>.
11. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) [Internet]. COVID-19 Rail Protocol: Recommendations for safe resumption of railway services in Europe [Citado em 2020 set 20]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-rail-protocol>.
12. Morais-Almeida M, Bousquet J. COVID-19 and asthma: To have or not to have T2 inflammation makes a difference? *Pulmonology*. 2020; 26(5): 261-263.
13. Pennington E. Asthma increases risk of severity of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020.
14. Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020; 59(1): 78-88.
15. Mahdavinia M, Foster KJ, Jauregui E, Moore D, Adnan D, Andy-Nweye AB et al. Asthma prolongs intubation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(7): 2388-2391.
16. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F et al. Type 2 Inflammation Modulates ACE2 and TMPRSS2 in Airway Epithelial Cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): 80-88.
17. Global Initiative For Asthma (GINA) [Internet]. Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma [Citado em 2020 set 20]. Disponível em: <https://ginasthma.org/severeasthma/>.
18. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids (ICS): Another Beneficial Effect of ICS? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202(1): 8-10.
19. 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(12): 1744-1746.
20. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(8): 693-704.
21. Elbeddini A. Sterilization plan of the used metered dose inhalers (MDI) to avoid wastage amid COVID-19 pandemic drug shortage. *J Pharm Policy Pract*. 2020; 13(1): 19.
22. Brough HA, Kalayci O, Sediva A, Untermayr E, Munblit D, Rodriguez DRP et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics - the 2020 COVID-19 pandemic. *Pediatric Allergy Immunol*. 2020; 31(5): 442-448.
23. Levin M, Ansotegui IJ, Bernstein J, Chang YS, Chikhladze M, Ebisawa M et al. Acute asthma management during SARS-CoV2-pandemic. *World Allergy Organ J*. 2020; 13(5): 100125.
24. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, Ansotegui IJ, Ebisawa M, Arruda LK et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J* 2020; 13(5): 100126.
25. American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) [Internet]. Resources for A/I Clinicians during the COVID-19 Pandemic [Citado em 20 mai 15]. Disponível em: <https://education.aaaai.org/resources-for-a-i-clinicians/covid-19>.