



SOCIETÀ ITALIANA DI PNEUMOLOGIA

La Tosse

Campagna culturale ed educativa finalizzata ad accrescere la sensibilità e le competenze del clinico sul sintomo respiratorio più frequente

NEWSLETTER n. 2
2020

A cura della Dott.ssa Ilaria Bassi
Dipartimento di Medicina Specialistica,
Diagnostica e Sperimentale (DES)
Alma Mater Studiorum - Università di Bologna



TOSSE E COVID-19

Alla fine del 2019, un nuovo coronavirus è stato identificato come responsabile di un cluster di polmoniti nella città di Wuhan, in Cina. Il virus si è diffuso rapidamente, provocando un'epidemia nella provincia di Hubei, e diffondendosi presto in altri Paesi¹. A Febbraio 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha battezzato il nuovo coronavirus come "SARS-CoV-2", e la patologia ad esso associata come "COVID-19"².

Nell'uomo le prime cellule ad essere infettate sono le cellule ciliate delle cavità nasali, all'interno delle quali il virus inizia a replicarsi; successivamente, SARS-CoV-2 si propaga distalmente verso le vie aeree di conduzione, ed infine raggiunge gli spazi alveolari ove infetta le cellule alveolari di tipo IP. Le cellule infettate vanno incontro ad apoptosi e desquamazione.

Patogenesi della Tosse nel COVID-19

La tosse rappresenta uno dei sintomi cardine delle infezioni virali delle vie aeree superiori ed inferiori, ed i meccanismi con cui essa si sviluppa non sono stati completamente compresi. Innanzitutto, la necrosi e l'apoptosi delle cellule epiteliali dell'apparato respiratorio provocano l'esposizione delle terminazioni nervose presenti al di sotto di esse - le terminazioni nervose sono in comunicazione con il centro della tosse a livello bulbare tramite il nervo vago (e questo potrebbe rappresentare un target terapeutico, come vedremo in seguito). Ne deriva una sensibilizzazione del riflesso della tosse, che risulta essere più facilmente elicetabile. A tale sensibilizzazione contribuiscono anche le citochine infiammatorie ed i leucotrieni prodotti dalle cellule epiteliali infette e dalle cellule infiammatorie attivate dall'infezione virale³. È lecito ritenere che alcuni virus respiratori abbiano sviluppato delle proprietà tali da favorire i suddetti meccanismi, in quanto la tosse stessa rappresenta un importante mezzo di trasmissione dell'infezione da un ospite all'altro⁴.

Prevalenza della Tosse nel COVID-19

Insieme alla febbre, la tosse - prevalentemente non produttiva - rappresenta uno dei sintomi più frequenti dell'infezione da SARS-CoV-2. Una meta-analisi⁵ che ha analizzato 19 studi, per un totale di 2874 pazienti, ha individuato nella tosse il secondo sintomo più frequente dopo la febbre, con una prevalenza complessiva del 57,6% (95%CI, 40,8-74,4%); tale risultato coincide con quello ricavato dal confronto con 39 case reports, in cui la prevalenza totale della tosse era pari al 55,6%. In altri

studi ancora, la frequenza della tosse nei pazienti affetti da COVID-19 raggiunge l'80%⁶. Occorre inoltre segnalare che la prevalenza della tosse nei soggetti infettati da SARS-CoV-2 sia simile a quella dei soggetti infettati da SARS-CoV-1, mentre nella MERS la frequenza della tosse risultava essere inferiore al 50%⁷.

Tuttavia, la frequenza della tosse non è la medesima in tutte le popolazioni. Nei pazienti pediatrici, la tosse rappresenta comunque il secondo sintomo per frequenza dopo l'iperpnea - come nell'adulto - tuttavia con una prevalenza minore: in uno studio retrospettivo⁸ che ha confrontato una popolazione pediatrica con una adulta, la frequenza della tosse risultava essere del 19% nel gruppo dei bambini e del 62% negli adulti. Dati simili sono stati ricavati anche per quanto riguarda la febbre, la dispnea e la polmonite, lasciando supporre un minor impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 nel paziente pediatrico. Al contrario, la frequenza della tosse sembra essere la stessa nella popolazione geriatrica: Liu K. et al.⁹ hanno confrontato un piccolo gruppo di pazienti anziani con un gruppo di giovani adulti, e non hanno rilevato differenze significative nella prevalenza della tosse - anche se le frequenze rilevate sono minori rispetto a quelle riportate nella maggior parte degli altri lavori (33,3% vs 39,4%, p = 0.284). Infine, uno studio osservazionale condotto su 1.420 pazienti europei affetti da forme lievi e moderate di COVID-19 ha dimostrato una frequenza significativamente maggiore della tosse nel sesso maschile rispetto a quello femminile (p < 0,001).

Ruolo della Tosse nella Trasmissione di SARS-CoV-2

L'OMS ha individuato come principali meccanismi di trasmissione di SARS-CoV-2 la diffusione diretta ed indiretta di droplets prodotte da un soggetto infetto¹⁰. La diffusione diretta si verifica quando particelle respiratorie di diametro superiore a 5 µm entrano in contatto con una superficie mucosa (cavo orale, cavità nasali, congiuntiva), mentre la diffusione indiretta richiede il contatto fra una superficie intermedia contaminata e le membrane mucose del soggetto tramite un mezzo come, ad esempio, una mano. Tuttavia, l'OMS riconosce anche la possibilità della trasmissione in via aerea, che si verifica tramite l'inalazione di particelle respiratorie infette di diametro inferiore a 5 µm le quali, proprio in ragione delle loro ridotte dimensioni, sono in grado di raggiungere l'albero tracheo-bronchiale¹¹. Particelle respiratorie di tale diametro possono essere generate essenzialmente con tre meccanismi:

- 1 Tramite l'attività laringea con apertura e chiusura ciclica della glottide, come avviene durante la tosse e durante la fonazione.
- 2 Mediante forze di taglio prodotte da flussi aerei emessi dall'apparato respiratorio ad elevata velocità, evento che si verifica con la tosse e con lo stamuto.
- 3 Durante apertura e chiusura ciclica dei bronchioli terminali¹².

Inoltre, in passato è stato dimostrato che i soggetti affetti da influenza producono non solo un maggior volume di aerosol durante un colpo di tosse, ma anche un maggior numero di particelle respiratorie rispetto ai controlli sani¹³. È ragionevole ritenere che un simile effetto si verifichi anche in altre infezioni virali, fra cui quella da SARS-CoV-2.

Un ultimo aspetto da tenere in considerazione è rappresentato dalla carica virale di SARS-CoV-2, che risulta essere maggiore nella mucosa delle cavità nasali piuttosto che nell'orofaringe¹⁴; a causa della preoccupazione legata alla diffusione del virus in seguito ad induzione della tosse durante l'esecuzione di un tampone orofaringeo a scopo diagnostico, alcuni Autori ritengono che l'esecuzione del solo tampone nasale potrebbe essere più sicuro e con analoga resa diagnostica¹⁵.

Opzioni Terapeutiche e Gestione della Tosse nell'Infezione da SARS-CoV-2

Allo stato attuale, non esistono evidenze significative per quanto riguarda la gestione del sintomo tossigeno nei pazienti affetti da COVID-19, in quanto la ricerca si è concentrata da subito sull'individuazione di una possibile cura. Inoltre, non è ancora noto per quanto tempo la tosse possa persistere dopo la risoluzione dell'infezione, e quindi quanto possa essere invalidante: uno studio retrospettivo cinese ha rilevato una iniziale riduzione della tosse - ma anche della febbre e degli altri sintomi sistemici - a partire dalla seconda settimana dall'infezione, in corrispondenza della negativizzazione dei tamponi oro-faringei per SARS-CoV-2 nei pazienti che sopravvissero¹⁶; d'altro canto, i report sui primi tre casi francesi registrati ha rilevato la persistenza della tosse in un paziente a più di un mese dall'esordio dei sintomi¹⁷. Tuttavia, esistono alcuni case reports riguardo ai verificarsi di pneumotoraci e pneumomediastini spontanei nei pazienti affetti da SARS-CoV-2¹⁸⁻²¹ e, siccome essi costituiscono delle possibili complicanze della tosse persistente, la gestione del sintomo tossigeno non dovrebbe essere trascurata.

Partendo dal riconosciuto ruolo del recettore ACE2 nella patogenesi del COVID-19, uno studio molecolare ha riscontrato una elevata affinità per il suddetto recettore da parte dei derivati della morfina, ed in particolare per quanto riguarda la codeina²². Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato che la morfina è in grado di sopprimere significativamente la produzione di citochine infiammatorie, fra cui anche l'interleuchina-6²³. D'altronde, gli oppiacei vengono utilizzati da decenni nella gestione di alcuni sintomi respiratori; in particolare, durante la pandemia da SARS-CoV-2, gli inglesi hanno utilizzato la morfina solfata per il sollievo dalla dispnea nei pazienti terminali, mentre in Svezia è stata utilizzata come opzione terapeutica per il controllo della tosse, della dispnea e del dolore²⁴. Tuttavia, al di là del ruolo puramente "sintomatico" degli oppiacei, essi potrebbero rappresentare una opzione terapeutica mirata contro l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule e contro l'innescarsi della tempesta citochinica.

Nello studio cinese di Qiu H. et al.⁸ condotto su una piccola popolazione di pazienti pediatrici, tutti i soggetti hanno ricevuto un trattamento a base di interferone alfa per via inalatoria due volte al giorno, in genere a partire dal primo giorno di ricovero, a scopo antivirale. Sebbene non sia stato riportato, nello studio in questione, alcun effetto sulla tosse, il rationale dell'utilizzo dell'interferone-alfa per via inalatoria nelle polmoniti virali trova supporto in un trial randomizzato controllato pubblicato di recente²⁵. In questo studio, 163 pazienti affetti da polmonite virale non-influenzale venivano randomizzati a ricevere INFα1b per via aerosolica (50 mcg, 2 volte/die), oppure il placebo. Nonostante non vi fossero differenze significative nella riduzione della tosse (p = 0.156), l'inalazione di INFα1b determinava un miglioramento clinico dell'aspettorazione e dei rumori polmonari auscultatori. Nel complesso, l'interferone per via inalatoria potrebbe avere un ruolo nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, ma non è ancora chiara la sua capacità di ridurre il sintomo della tosse.

Per quanto riguarda invece l'utilizzo di farmaci anti-infiammatori non steroidei per il sollievo da vari sintomi associati al COVID-19, fra cui la tosse - oltre a febbre, mialgie ed artralgie - i centri regionali di farmacovigilanza francesi hanno rivisto un report da loro prodotto nel 2015, in cui si sconsigliava la somministrazione di FANS nei pazienti con sintomi da infezioni virali a causa dell'aumentato rischio di sovra-infezione

batterica, in particolare a livello polmonare. Nel 2020 tale raccomandazione è stata ripresa e sottolineata, in quanto l'infezione da SARS-CoV-2 può di per sé causare una polmonite²⁶. Nel complesso, l'utilizzo di FANS per la terapia sintomatica della tosse sembrerebbe essere sconsigliabile.

Un approccio interessante proviene da due case reports pubblicati dalla electroCore, una società produttrice di un device non invasivo di stimolazione del nervo vago²⁷. Come precedentemente illustrato, il nervo vago svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi della tosse; il suo studio ha dimostrato che la stimolazione del nervo vago ha un effetto immunomodulatore sulle risposte immunitarie patologiche e, in particolare, è in grado di ridurre la produzione di citochine infiammatorie tramite l'attivazione del pathway colinergico anti-infiammatorio²⁸. Entrambi i pazienti descritti nella case series hanno riportato una significativa riduzione della tosse - che persisteva nonostante la risoluzione degli altri sintomi del COVID-19 - con l'utilizzo regolare di uno stimolatore del nervo vago, tale da permettere la sospensione dei farmaci oppiacei deboli che avevano sortito uno scarso effetto sul sintomo tossigeno. Pur trattandosi di una case series su due soli pazienti, questo approccio potrebbe essere promettente nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2, se si considera che la stimolazione del nervo vago è stata utilizzata anche in altre condizioni iper-infiammatorie, quali lo shock settico, l'asma e l'artrite reumatoide²⁹.

Una problematica non secondaria che si è dovuta affrontare durante la pandemia è quella legata all'estubazione tracheale dei pazienti affetti da COVID-19; tale procedura costituisce infatti un significativo rischio infettivo, per via dell'innescarsi del meccanismo della tosse che si verifica in seguito alla rimozione del tubo endotracheale. Alcuni Autori hanno formulato delle raccomandazioni su come effettuare tale procedura: oltre ad utilizzare tutti i dispositivi di protezione personale - fra cui le maschere filtranti FFP3, gli occhiali protettivi e gli scudi facciali - la manovra dovrebbe essere effettuata in una stanza a pressione negativa, da personale esperto e con la minima assistenza possibile³⁰. Inoltre, un gruppo di anestesisti americani suggerisce che l'utilizzo selettivo di propofol, fentanyl, remifentanyl, ketamina o dexmedetomidina possa rendere l'estubazione una manovra più "dolce", e ridurre di conseguenza il rischio di tosse e di aerosolizzazione di droplets infette³¹.

Conclusioni

La tosse rappresenta uno dei due sintomi più frequenti dell'infezione da SARS-CoV-2, un virus che ha recentemente prodotto una pandemia tuttora in atto. Tale sintomo ha infatti una prevalenza media del 55-60%, è più frequente nel sesso maschile e più raro nella popolazione pediatrica. La tosse rappresenta anche una importante via di trasmissione dell'infezione, pertanto deve essere ridotta il più possibile; a tal proposito, si suggerisce di limitarsi all'esecuzione del tampone nasale a scopo diagnostico e di evitare il tampone orofaringeo che potrebbe stimolare il riflesso della tosse ed esporre l'operatore al rischio infettivo nonostante l'utilizzo di dispositivi di protezione. In secondo luogo, sempre per la protezione degli operatori sanitari, si consiglia di effettuare l'estubazione di un paziente affetto da COVID-19 dopo la somministrazione di una molecola "sedativa" (i.e. propofol, fentanyl, remifentanyl, etc.) per ridurre il rischio di indurre la tosse nel paziente. Inoltre, stanno comparando report sull'occorrenza di pneumotorace e/o pneumomediastino spontanei nei pazienti con COVID-19, evenienza in cui la tosse potrebbe giocare un ruolo non trascurabile. Non esistono evidenze riguardo al trattamento della tosse nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2. La codeina, un oppiaceo storicamente utilizzato come sedativo della tosse, possiede una elevata affinità per il recettore ACE2 - attraverso il quale SARS-CoV-2 penetra nelle cellule dell'albero tracheo-bronchiale - e potrebbe così rappresentare non solo un farmaco palliativo per il sintomo ma anche un farmaco con efficacia anti-virale. L'utilizzo di interferone ricombinante per via inalatoria è stato eseguito in altre polmoniti virali ma senza successo sul sintomo della tosse. I farmaci anti-infiammatori non steroidei sembrerebbero essere controindicati, per via della possibile facilitazione di una sovra-infezione batterica. La stimolazione non invasiva del nervo vago potrebbe essere un approccio interessante, ma i dati sono attualmente troppo scarsi per potersi esprimere a favore del suo utilizzo.

Bibliografia

1. Zhu, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **382**, 727-733 (2020).
2. Cucinotta, D. & Vanelli, M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* **91**, 157-160 (2020).
3. Mason, R. J. Early View Pathogenesis of COVID-19 from a cell biologic perspective. *Eur Respir J in press*. (2020).
4. Dipcinigaitis, P. V. Effect of viral upper respiratory tract infection on cough reflex sensitivity. *J Thorac Dis* **6**, 708-711 (2014).
5. Footitt, J. & Johnston, S. L. Cough and viruses in airways disease: Mechanisms. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **22**, 108-113 (2009).
6. Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutierrez-Ocampo, E., Villamizar-Pena, R. & Al, E. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* **34**, 101623 (2020).
7. Krajewski, J., Krajewski, W., Zub, K. & Zatoński, T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* (2020). doi:10.1007/s00405-020-05988-y
8. Qiu, H. et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **2019**, 1-8 (2020).
9. Liu, K., Chen, Y., Lin, R. & Han, K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J. Infect.* **80**, e14-e18 (2020).
10. Organization, W. H. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. (2020). doi:10.1056/NEJMc2004973.Cheng
11. Wilson, N. M., Norton, A., Young, F. P. & Collins, D. W. Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review. (2020). doi:10.1111/anae.15093
12. Almstrand, A. et al. Effect of airway opening on production of exhaled particles. *J Appl Physiol* **108**, 584-588 (2010).
13. Lindsay, W. G. et al. Quantity and Size Distribution of Cough-Generated Aerosol Particles Produced by Influenza Patients During and After Illness. *J. Occupational Environ. Hyg.* **443-448** (2012). doi:10.1080/15458624.2012.684582
14. Zou, L., Ruan, F., Huang, M. & Liang, L. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N. Engl. J. Med.* 1-3 (2020).
15. Lai, C., Hung, Y. & Wang, C. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2**, (2020).
16. Yang, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* **2600**, 1-7 (2020).
17. Stoecklin, S. B. et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Euro Surveill* **25**, (2020).
18. Wang, W., Gao, R., Zheng, Y. & Jiang, L. COVID-19 with spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema. *J Travel Med* **doi: 10.1093**. (2020).
19. Flower, L., Carter, P. L., Lopez, J. R. & Henry, A. M. Tension pneumothorax in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep* **13**, (2020).
20. Salehi, S., Abedi, A. & Al, E. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Inflaming Findings in 919 Patients. *Am J Roentgenol.* **14**, 1-7 (2020).
21. Sun, R., Liu, H. & Wang, X. Mediastinal Emphysema, Giant Bulla, and Pneumothorax Developed during the Course of COVID-19 Pneumonia. **21**, 541-544 (2020).
22. Yan, Y., Shen, X., Cao, Y., Yang, D. & Wang, Y. Discovery of anti-2019-nCoV agents from 38 Chinese patent drugs toward respiratory diseases via docking screening. *Zhong Xi Yao J.* **2020**, (2020).
23. Salimi, V. et al. Ghaffari Receptors Control Viral Replication in the Airways. *Crit Care Med* **41**, 205-214 (2013).
24. Roshanravan, N., Ghaffari, S. & Hedayati, M. Angiotensin converting enzyme-2 as therapeutic target in COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **14**, 637-639 (2020).
25. Jiang, R. et al. Efficacy and safety of aerosol inhalation of recombinant human interferon alpha 1b (IFN alpha 1b) injection for noninfluenza viral pneumonia, a multicenter, randomized, Z. *Inflamm.* **17**, 1-9 (2020).
26. Litalieff, J., Soeiro, T. & Al, E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapies* doi: <https://doi.org/10.1016/j.ther.2020.07.001> (2020).
27. Staats, P., Giannakopoulos, G., Blake, J., Liebler, E. & Levy, R. M. The Use of Non-invasive Vagus Nerve Stimulation to Treat Respiratory Symptoms Associated With COVID-19: A Theoretical Hypothesis and Early Clinical Experience. *Neuromodulation* **DOI:10.1111**. (2020).
28. Yamada, M. & Ichinose, M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities. *Curr. Opin. Pharmacol.* **40**, 18-25 (2018).
29. Cibert, J., Ho, L., Cheng, J., Cham, E. & Lam, K. Staff safety during emergency airway management for. *Lancet Respir.* **8**, e19 (2020).
30. Sibert, K. S., Long, J. L. & Haddy, S. M. Extubation and the Risks of Coughing and Laryngospasm in the Era of Coronavirus. *Infect. Immun.* **19**, (2020).



TOSSE E COVID-19

SARS-CoV-2 è un virus appartenente alla famiglia dei Coronaviridae, responsabile della sindrome clinica COVID-19.

Oltre ad essere il secondo sintomo più comune dopo la febbre, la tosse - prevalentemente secca - rappresenta un'importante fonte di trasmissione di particelle virali, e deve essere pertanto opportunamente controllata.



In ambito sanitario, due procedure che possono provocare tosse nel paziente ed esporre al rischio infettivo l'operatore sono:
l'intubazione oro-tracheale e l'esecuzione del tampone oro-faringeo.



Al momento, non vi sono evidenze significative sul trattamento della tosse ed in Letteratura sono presenti solo delle case series. Sono stati utilizzati i derivati degli oppiacei e gli stimolatori non invasivi del nervo vago, mentre sembrerebbero essere controindicati i FANS.



VISITA IL PORTALE WEB DEL PROGETTO "LA TOSSE"

Progetto realizzato con il supporto non condizionato di



Segreteria Tecnica:
IN&FO&MEd srl
Via San Gregorio 12 - Milano
Tel. +39 02 4945 3331
segreteria@infomed-online.it