



Análise da COVID-19 grave em adolescentes com Fibrose Cística: estudo de casos em um centro brasileiro entre 2020-2022

Analysis of severe COVID-19 in adolescents with Cystic Fibrosis: a case series report study at a Brazilian center from 2020 to 2022

Análisis de la COVID-19 grave en adolescentes con Fibrosis Quística: estudio de casos en un centro brasileño entre 2020-2022

Ana Caroline Ferreira Dutra Brito¹, Isadora de Carvalho Trevizoli^{1,2}, Luciana de Freitas Velloso Monte², Isabela Dorneles de Faria².

RESUMO

Objetivo: Analisar as características clínicas e evolução em até 12 meses de pacientes pediátricos com Fibrose Cística (FC) acompanhados em um centro brasileiro de FC. **Detalhamentos de casos:** Dos pacientes acompanhados em um centro de referência FC pediátrico entre 2020 e 2022, cinco (7,1%) apresentaram COVID-19 grave. Estes pacientes tinham média de idade de 17 anos (DP±0,9) ao contrair o SARS-CoV-2, resultando em 2 a 51 dias de hospitalização (média de 25,6 dias, DP ±15,1), com necessidade de suporte respiratório e internação em UTI em três casos. A análise revelou redução temporária do Índice de Massa Corporal (IMC), escores de gravidade comprometidos e queda na função pulmonar após a infecção. Observou-se uma melhora da função pulmonar e do IMC nos dois pacientes que iniciaram terapia com moduladores da CFTR durante o período do estudo. Apesar das complicações agudas, a evolução em até 12 meses foi considerada satisfatória e não houve registro de óbitos. **Considerações finais:** Apesar do impacto negativo durante a infecção aguda pelo SARS-CoV-2 nos pacientes com FC estudados, não houve morte ou repercussões negativas durante o ano subsequente à infecção.

Palavras-chave: Fibrose Cística, COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavírus, Adolescente.

ABSTRACT

Objective: To analyze the clinical characteristics and 12-month progress of pediatric patients with Cystic Fibrosis (CF) followed at a Brazilian CF center. **Case details:** Among the patients followed at a pediatric CF center from 2020 to 2022, five (7.1%) presented severe COVID-19. These patients had a mean age of 17 years old (SD ±0.9) at the time of SARS-CoV-2 infection, resulting in hospital length of stay ranging from 2 to 51 days (25.6 days on average, SD ±15.1), requiring respiratory support and ICU admission in three cases. The analysis revealed a temporary reduction in Body Mass Index (BMI), compromised severity scores, and lung function decay after the infection. Partial recovery of lung function and BMI was observed in two of the patients who started CFTR modulator therapy during the study period. Despite acute complications, the 12-month evolution was considered satisfactory, and there were no deaths. **Final considerations:** Despite the negative impact on the health of the studied CF patients during acute SARS-CoV-2 infection, there were no deaths or negative repercussions during the subsequent year after the infection.

Keywords: Cystic Fibrosis, COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, Adolescent.

¹ Hospital Materno infantil Dr. Antônio Lisboa (HMIB), Brasília - DF.

² Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), Brasília - DF.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características clínicas y la evolución a 12 meses de pacientes pediátricos con Fibrosis Quística (FQ) seguidos en un centro brasileño de FQ. **Detalles de los casos:** Entre los pacientes seguidos en un centro de referencia pediátrico de FQ entre 2020 y 2022, cinco (7,1%) presentaron COVID-19 grave. Estos pacientes tenían una edad promedio de 17 años (DE $\pm 0,9$) al contraer el SARS-CoV-2, lo que resultó en hospitalizaciones de 2 a 51 días (promedio de 25,6 días, DE $\pm 15,1$), requiriendo soporte respiratorio y ingreso a la UCI en tres casos. El análisis reveló una reducción temporal del Índice de Masa Corporal (IMC), puntajes de gravedad comprometidos y empeora en la función pulmonar después de la infección. Se observó una recuperación parcial de la función pulmonar y IMC en pacientes que iniciaron la terapia con moduladores de CFTR durante el período de estudio. A pesar de las complicaciones agudas, la evolución a 12 meses se consideró satisfactoria y no hubo registro de muertes. **Consideraciones finales:** A pesar del impacto negativo durante la infección aguda por SARS-CoV-2 en los pacientes con FQ estudiados, no hubo muertes ni repercusiones negativas durante el año siguiente a la infección.

Palabras clave: Fibrosis Quística, COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, Adolescente.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva causada por variantes no gene Regulador da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística (CFTR), que codifica um canal de íons envolvido na regulação do equilíbrio hidroeletrólítico na superfície de vários órgãos e sistemas, como o sistema respiratório, digestório, glândulas sudoríparas, entre outros (GRASEMANN H e RATJEN F, 2023; SCHNAPP Z, et al., 2019).

Trata-se de uma doença crônica grave e de caráter progressivo, que pode levar a uma baixa sobrevida. Contudo, o diagnóstico precoce, a triagem neonatal, a implementação de centros de referência e o avanço terapêutico das últimas décadas possibilitou melhora na sua evolução e prognóstico, levando a uma crescente população de adultos com a doença (GBEFC, 2020; GRASEMANN H e RATJEN F, 2023; SANTANA NN, et al., 2020).

As manifestações do aparelho respiratório contribuem para 90% da morbimortalidade. As exacerbações por vírus estão associadas a maior gravidade quando comparadas às exacerbações não virais (CAMARGO CC, et al., 2022; SANTANA NN, et al., 2020). Estudos envolvendo crianças com FC que contraíram COVID-19 (SARS-CoV-2) mostraram que 2% a 29% delas desenvolveram a forma grave da doença (BAIN R, et al., 2021; MANTI S, et al., 2020).

De acordo com os critérios da OMS, COVID-19 grave é aquela em que há necessidade de hospitalização, cuidados em terapia intensiva, ventilação ou evolução para óbito (BRASIL, 2020). Este trabalho se propõe a relatar as características clínicas, evolução aguda e desfecho em até 12 meses de crianças e adolescentes com FC infectadas pelo SARS-CoV-2 que evoluíram com a forma grave da doença nos três primeiros anos da pandemia da COVID-19 (2020-2022).

DETALHAMENTOS DOS CASOS

Os dados apresentados neste estudo tiveram a concordância dos pacientes e seus responsáveis através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o Parecer no. 5.105.926 e CAAE no. 15748619.8.2021.0144. Esse estudo é parte de um estudo maior, intitulado "Registro Brasileiro de Fibrose Cística - uma nova era" - polo do Hospital da Criança de Brasília - Distrito Federal.

Dos 70 indivíduos acompanhados no Centro de Referência em Fibrose Cística do Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB) nos anos do estudo, cinco (7,1%) apresentaram COVID-19 grave. Destes, três indivíduos eram do gênero feminino e dois do gênero masculino, com média de idade de 17 anos (DP $\pm 0,9$).

Todos possuíam ao menos uma mutação genética grave relacionada à FC. Quatro apresentavam doença pulmonar avançada e faziam uso de oxigenoterapia contínua, apresentando, na espirometria, volume

expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) menor que 40%. Além disso, todos eram pancreato-insuficientes, dois possuíam doença hepática relacionada à FC (DHFC), dois apresentavam diabetes relacionada à FC (DRFC) e um tinha hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Nenhum paciente havia sido submetido a transplantes ou usava drogas imunossupressoras. Um indivíduo tinha magreza acentuada e outro sobrepeso. A mediana do escore de gravidade de Shwachman-Kulczycki dos sujeitos estudados era de 55 (30 a 80). Quanto à vacinação contra SARS-CoV-2, um caso teve a infecção previamente à disponibilização da vacina, outros três estavam em processo de vacinação e um tinha três doses (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes pediátricos com Fibrose Cística que evoluíram com COVID-19 grave.

| Pacientes | | | | | |
|-------------------------------|--|---|---|--|---|
| Mês/ano da COVID | 1-(08/2020) | 2-(11/2021) | 3-(01/2022) | 4-(02/2022) | 5-(02/2022) (09/2022) |
| Gênero | Masculino | Feminino | Feminino | Feminino | Masculino |
| Idade | 16 | 17 | 16 | 18 | 18 |
| IMC (Z-escore) | -4,62 Magreza acentuada. | +1,29 Sobrepeso. | +0,53 Eutrófico. | -0,87 Eutrófico. | -1,09 Eutrófico. |
| Mutação genética | c.1540A>G (HOMO); c875+1G>A (HOMO), c.743 + 1G>A (HOMO). | Y1092X (HETERO); A559T (HETERO). | S4X (HETERO); F508 del (HETERO). | F508 del (HOMO.) | F508 del (HOMO). |
| Escore de Shwachman Kulczycki | 30 | 80 | 55 | 55 | 50 |
| VEF1 | 27% | 76% | 26% | 37% | 37% |
| Dados clínicos | Pancreato - insuficiente Oxigenioterapia contínua; VNI intermitente, Hipertensão sistêmica. | Pancreato insuficiente; Vasculite secundária, FC DRFC. | Pancreato – insuficiente; Oxigenioterapia contínua, Hiper responsividade brônquica. | Pancreato – insuficiente; Oxigenioterapia contínua, DRFC e DHFC. | Pancreato - insuficiente Oxigenioterapia contínua; VNI no período noturno; Hiperresponsividade de brônquica, DHFC e DRFC. |
| Vacina contra COVID-19 | 0 dose | 1 dose | 2 doses | 2 doses | 3 doses |

Legenda: IMC:Índice de Massa Corporal. VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo. VNI: Ventilação Não-Invasiva. FC: Fibrose Cística. DRFC: Diabetes Relacionada à Fibrose Cística. DHFC: Doença Hepática relacionada à Fibrose Cística.

Fonte: Brito ACFD, et al., 2024.

Durante a infecção pelo SARS-CoV-2 os sintomas mais comuns foram febres, piora da tosse e dispnéia basal, dessaturação e expectoração pulmonar acima do habitual. Dois pacientes apresentaram hemoptise leve e um destes também apresentou hemorragia digestiva baixa sem repercussão hemodinâmica (paciente com hipertensão portal). Outros sintomas relatados foram anosmia, agenesia, cefaleia, mal-estar, vômitos, diarreia e hiporexia. Durante a internação quatro deles necessitaram de oxigenoterapia adicional: dois com máscara não reinalante (MNR), um com Ventilação Não Invasiva (VNI) e outro precisou ser entubado e acoplado a Ventilação Mecânica (VM). Três foram encaminhados para cuidados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Todos receberam alta hospitalar e o tempo médio de internação foi de 25,6 ($\pm 15,1$) dias (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Evolução aguda dos pacientes pediátricos com Fibrose Cística hospitalizados pela COVID-19 grave.

| Paciente | Principais sintomas | Oxigênio adicional | UTI | Dias de internação | Desfecho |
|-------------------|---|----------------------|-----|--------------------|----------|
| 1 | Febre e dispneia. | VNI além do habitual | Não | 2 | Alta |
| 2 | Febre, expectoração acima do basal, dessaturação, cefaleia, hemoptise, vômito e diarreia. | CN contínuo | Não | 25 | Alta |
| 3 | Tosse e dispneia. | TOT+VMI | Sim | 51 | Alta |
| 4 | Febre, expectoração acima do basal, dessaturação, hemoptise e sangramento intestinal baixo. | CN contínuo MNR | Sim | 23 | Alta |
| 5 (1ª internação) | Febre, tosse, dispneia e expectoração acima do basal. | CN contínuo MNR | Sim | 15 | Alta |
| 5 (2ª internação) | Febre, tosse, cefaleia, náusea, vômito e inapetência. | MNR VNI intermitente | Sim | 14 | Alta |

Legenda: VNI: Ventilação Não-Invasiva. CN: Cateter Nasal para oxigenioterapia. TOT: Tubo Orotraqueal. VMI: Ventilação Mecânica Invasiva. MNR: Máscara Não-Reinalante de oxigenioterapia. UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Fonte: Brito ACFD, et al., 2024.

No que tange à evolução até 12 meses subsequentes, nenhum paciente foi a óbito. Os demais aspectos da evolução serão descritos abaixo. Para aqueles que não fizeram uso dos moduladores da CFTR, buscamos apresentar, quando possível, dados do VEF1, do IMC e do Escore de Shwachman-Kulczycki referentes aos seis a 12 meses após a internação pela COVID-19. Para os que fizeram uso dos moduladores, buscamos apresentar, quando possível, dados do VEF1, do IMC e do Escore de Shwachman-Kulczycki referentes ao momento imediatamente antes do seu início e, no mínimo, dois meses após (**Gráfico 1** e **Gráfico 2**).

Paciente 1: não apresentou complicações, exacerbações ou necessidade de nova internação. Comparando os dados antes e após a internação, houve redução do IMC (Z-escore de -4,62 para -5,4) nove meses após a COVID-19, redução do VEF1 (de 30% para 24%) nove meses após a COVID-19, mas manutenção do Escore de Shwachman-Kulczycki (30 e 30) dois meses após a COVID-19. Não estava em uso de moduladores da CFTR no período avaliado no estudo.

Paciente 2: uma semana após a alta evoluiu com alucinações e perda da consciência. Nos 12 meses subsequentes, não evoluiu com exacerbações respiratórias ou necessidade de reinternação. A investigação neurológica não mostrou alterações. Houve redução do IMC (Z-escore de +1,29 para +0,99), avaliando os dados pré- e pós-internação, 12 meses após a COVID-19, queda do Escore de Shwachman-Kulczycki (de 80 para 75) após 12 meses da internação, bem como do VEF1 (de 76% para 66%) também após 12 meses. Não fez uso de moduladores da CFTR no período de avaliação do estudo.

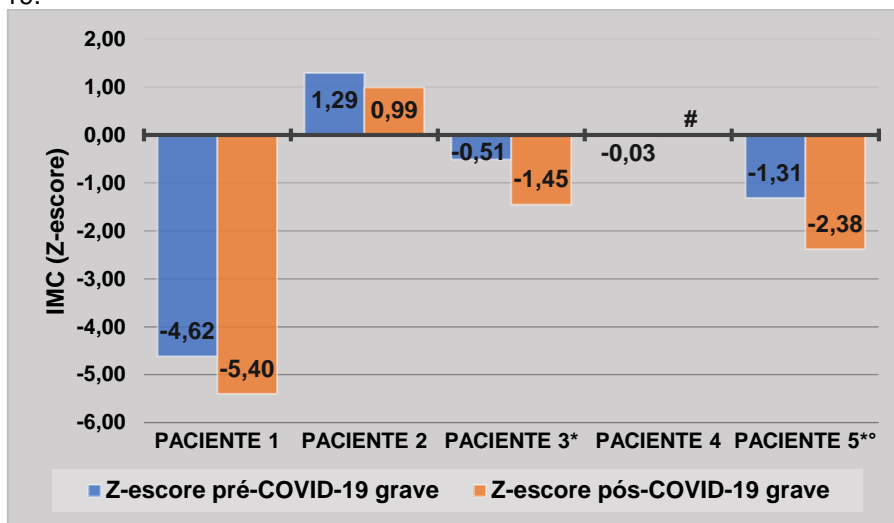
Paciente 3: destaca-se que a paciente iniciou o uso de moduladores da CFTR quatro meses após infecção pela COVID-19. Evoluiu com queda no Z-escore do IMC (de -0,51 para -1,45) após a internação pela COVID-19, com melhora (Z-escore -0,66) após dois meses do uso dos moduladores. O Escore de Shwachman-Kulczycki foi de 55 para 70 após oito meses da internação. O VEF1 subiu de 26% para 31%, após quatro meses da internação pela COVID-19, e para 46% em dois meses do uso dos moduladores. Nos 12 meses subsequentes, evoluiu com três internações, logo após a alta hospitalar pelo quadro grave da COVID-19: duas internações por exacerbação pulmonar, e uma por quadro de vômitos, que levou ao diagnóstico de esofagite eosinofílica. Após o início dos moduladores da CFTR, não apresentou exacerbações ou internações.

Paciente 4: não há dados dos meses subsequentes, pois finalizou a transição para o Centro de Adultos em outro hospital. Ainda não havia disponibilidade de moduladores da CFTR para esta paciente no momento do estudo. Paciente 5: internou novamente pela COVID-19 grave sete meses após a alta hospitalar, com evolução semelhante à da primeira. Houve queda do IMC, com Z-escore indo de -1,31 para -2,38 seis meses após a primeira internação pela COVID-19 e com discreta melhora (-2,28) um mês após a segunda internação

pela COVID-19. Três meses após o início dos moduladores de CFTR apresentou melhora deste parâmetro para -1,43.

Observou-se discreta redução do VEF1, de 37% para 30% seis meses após a primeira infecção. Esse valor permaneceu após um mês da segunda infecção, mas aumentou para 42% após três meses do início dos moduladores. O Escore de Shwachman-Kulczycki permaneceu 50 antes e sete meses após a primeira infecção pela COVID-19, e não foram obtidos novos valores desde então. Além disso, o paciente teve mais duas exacerbações pulmonares, exigindo internação em uma delas.

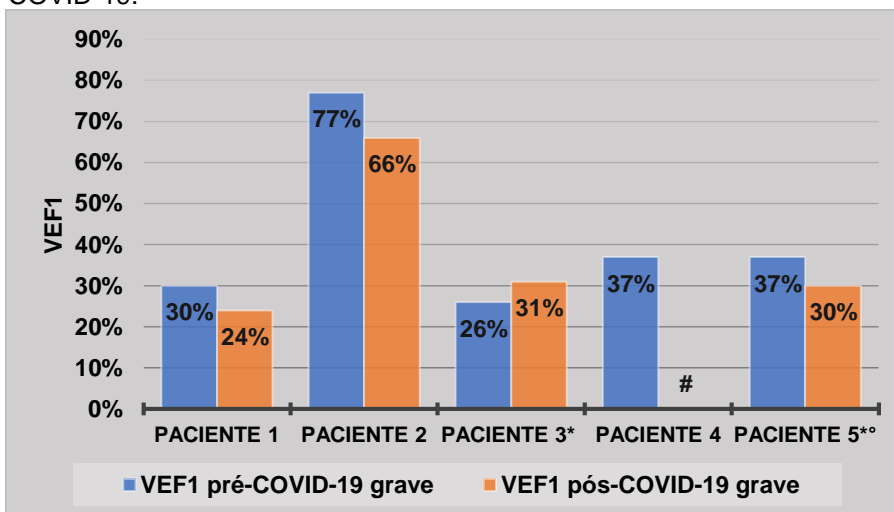
Gráfico 1 - Z-escore do Índice de Massa Corporal (IMC) dos pacientes pediátricos com Fibrose Cística antes e após a infecção grave pela COVID-19.



Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal. #: sem dado evolutivo. *: dados antes do início da terapia com os moduladores da proteína CFTR. °: dados referentes à primeira internação.

Fonte: Brito ACFD, et al., 2024.

Gráfico 2 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) dos pacientes pediátricos com Fibrose Cística antes e após a infecção grave pela COVID-19.



Legenda: VEF1: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo. #: sem dado evolutivo. *: dados antes do início da terapia com os moduladores da proteína CFTR. °: dados referentes à primeira internação.

Fonte: Brito ACFD, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Neste relato de uma série de casos realizado no centro de referência para o atendimento de crianças e adolescentes com Fibrose Cística do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, entre março de 2020 e dezembro de 2022, descrevemos a apresentação clínica, evolução aguda e evolução nos 12 meses seguintes de pacientes pediátricos com FC que apresentaram COVID-19 grave, de acordo com os critérios da OMS (BRASIL, 2020). Nos casos apresentados, não houve diferença significativa entre os gêneros e as idades dos pacientes no momento da internação hospitalar. Essa constatação pode ter sido afetada pela limitação do tamanho de nossa amostra.

Embora, na população em geral, o gênero masculino esteja associado a desfechos mais graves durante a infecção pela COVID-19, esse padrão não foi evidenciado nos pacientes com FC infectados pelo SARS-CoV-2 (BAIN R, et al., 2021; LIDINGTON D e BOLZ SS, 2020; MCCLENAGHAN E, et al., 2020).

Pesquisas em indivíduos com FC e COVID-19 mostram correlação de curso mais grave da doença com o aumento da idade. Mais do que isso, alguns artigos apontam a idade avançada (em torno de 40 anos) como fator de risco independente para COVID-19 grave nestes pacientes (BURGEL PR e GOSS C, 2021; CARR SB, et al., 2022; JUNG A, et al., 2021; MONDEJAR-LOPEZ P, et al., 2020; TERLIZZI V, et al., 2022).

Várias são as hipóteses para explicar a proteção atribuída às crianças menores, como a imaturidade da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), necessária para que o SARS-CoV-2 adentre na célula; imaturidade da imunidade celular e humoral, o que reduz a capacidade de resposta inflamatória exacerbada; maior ativação da imunidade inata pelas imunizações e infecções virais mais frequentes, o que pode favorecer imunidade treinada cruzada contra outros vírus (MONDEJAR-LOPEZ P, et al., 2020; SBP, 2020; CORVOL H, et al., 2022).

No caso de pacientes com FC, a gravidade da doença, especialmente a queda progressiva da função pulmonar ao longo dos anos, pode justificar uma maior gravidade em indivíduos adultos. Isto poderia explicar a hospitalização de pacientes adolescentes no nosso estudo, quatro dos quais com doença pulmonar avançada.

Todos os adolescentes de estudo possuíam ao menos uma mutação genética grave, sendo dois homocigóticos para o gene F508del. Um trabalho realizado com crianças de 13 países não identificou diferença estatisticamente significativa entre o genótipo das crianças tratadas no domicílio comparado ao das hospitalizadas (BAIN R, et al., 2021). É possível que a evolução da infecção pela COVID-19 seja mais influenciada pela gravidade da manifestação da FC, especialmente em relação ao aparelho respiratório, do que necessariamente pela sua variante genética.

A média do VEF1 encontrada neste trabalho (40,6%, DP±18,3) é inferior à média nacional dos pacientes com FC (70,36, DP±26,48) (GBEFC, 2020). Isso evidencia um fenótipo da FC mais severo nos nossos pacientes que precisaram de internação pela COVID-19. Acrescenta-se a este aspecto desfavorável a indisponibilidade do esquema vacinal completo contra o SARS-CoV-2 no momento da infecção destes adolescentes. O VEF1 abaixo de 40% indica obstrução grave ao fluxo aéreo respiratório e foi relacionada ao risco de hospitalização com oxigênio nove vezes maior em comparação com VEF1 maior que 70% (CARR SB, et al., 2022).

De maneira geral, VEF1 menor que 70% estão relacionados à desfecho grave em pacientes com COVID-19, bem como DRFC, insuficiência pancreática, baixo peso, idade superior a 40 anos, ausência de vacinação específica e transplante de órgão sólidos, sobretudo devido ao uso de medicamentos imunossupressores (BAIN R, et al., 2021; BURGEL PR e GOSS C, 2021; GBEFC, 2020; JUNG A, et al., 2021; LIDINGTON D e BOLZ SS, 2020; MCCLENAGHAN E, et al., 2020).

Muitos desses fatores de risco foram encontrados entre os sujeitos do nosso estudo. No quadro agudo, todos apresentaram sintomas de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com necessidade de hospitalização. Os sintomas apresentados por esses pacientes correspondem aos sintomas observados na maioria dos estudos (BURGEL PR e GOSS C, 2021; CAMARGO CC, et al., 2022; COLOMBO C, et al., 2020;

CORVOL H, et al., 2023; GBEFC, 2020; JUNG A, et al., 2021; MONDEJAR-LOPEZ P, et al., 2020). Três pacientes foram encaminhados à UTI pela gravidade do quadro respiratório, um com necessidade de VM.

Estudos que abordam pacientes com FC hospitalizados pela COVID-19 apontam taxas variadas de oxigenoterapia adicional (33-79%), de VM (0-21%) e de cuidados em UTI (0-31,5%) (BAIN R, et al., 2021; CAMARGO CC, et al., 2022; CARR SB, et al., 2022; COLOMBO C, et al., 2020; GBEFC, 2020; JUNG A, et al., 2021; MONDEJAR-LOPEZ P, et al., 2020).

O trabalho de Bain R, et al. (2021), envolvendo crianças com FC de 13 países, identificou 24 internações pela COVID-19 e, dessas, 33% necessitaram de oxigenoterapia adicional, 4,1% de VM e 4,1% admissão em UTI. Em um estudo com crianças saudáveis, o índice de necessidade de cuidados intensivos foi de 3,3% (CORVOL H, et al., 2023).

A variação nos dados pode ser explicada pelas distintas amostras de pacientes hospitalizados em cada estudo, sendo difícil a comparação entre os mesmos (BAIN R, et al., 2021; CAMARGO CC, et al., 2022; CARR SB, et al., 2022; COLOMBO C, et al., 2020; (CORVOL H, et al., 2023; GBEFC, 2020; JUNG A, et al., 2021; MONDEJAR-LOPEZ P, et al., 2020).

O tempo médio de internação é um dado escasso na literatura, mas um trabalho envolvendo 29 pacientes portadores de FC (adultos e crianças) hospitalizados pela COVID-19 apresentou duração média de seis dias de internação (1-40 dias). Contudo, a mediana do VEF1 de seus pacientes era 54,6%, maior do que a encontrada no presente relato (37%) (CORVOL H, et al., 2022). Isto poderia explicar o maior tempo de internação e nível de gravidade da nossa casuística.

Em relação à evolução da função pulmonar após a infecção aguda, avaliada pela espirometria, a porcentagem do VEF1 reduziu em até 11 pontos percentuais, com aumento de até 20 pontos nos dois casos que iniciaram a terapia com moduladores. Os dados a respeito da alteração do VEF1 após a COVID-19 são escassos na literatura. Foi descrita alteração de -1,5 a +5,5 pontos percentuais pré- e pós-COVID-19 em um estudo com 16 adultos e crianças com FC. O estudo, entretanto, não diferenciou quais destes pacientes evoluíram com COVID-19 grave (COLOMBO C, et al., 2020).

A alteração encontrada em nosso relato (variação de -11 a +20 pontos percentuais) pode ser explicada por se tratar de pacientes com quadro de FC avançado. Ademais, parte da amostra (dois adolescentes) iniciaram, no período da observação, a terapia com moduladores da proteína CFTR, que parece ter efeito benéfico na progressão e desfecho dos pacientes com FC hospitalizados pela COVID-19 (JUNG A, et al., 2021; BAIN R, et al., 2021; MILES B, et al., 2022).

Sabe-se que estes moduladores favorecem a melhora da função pulmonar, aumento do IMC e melhora da qualidade de vida (MILES B, et al., 2022). No Brasil, no momento do estudo, essa terapia ainda não estava disponível para todos os pacientes. O GBEFC (2020) identificou apenas 31 indivíduos com acesso aos moduladores da proteína CFTR em 2020. Dois indivíduos (40%) evoluíram com novos episódios de exacerbação pulmonar nos 12 meses subsequentes, de dois a três eventos cada, com necessidade de internação adicional.

Este achado foi maior do que o encontrado no estudo de Bain R, et al. (2021), no qual apenas uma criança com FC, das 24 hospitalizadas pela COVID-19, apresentou exacerbação. Além disso, de acordo com Medino P, et al. (2022), a COVID-19 não parece afetar negativamente a condição respiratória dos pacientes com FC nos seis meses subsequentes à infecção. Dos quatro pacientes que possuímos dados evolutivos nos 12 meses subsequentes à internação, houve redução do IMC de todos, seguida por uma melhora naqueles que começaram a terapia com moduladores, embora não tenham alcançado o valor do IMC pré-internação.

Também se observou uma diminuição do Escore de Shwachman-Kulczycki em um paciente, mas melhora desse escore em outro adolescente após o início da terapia com moduladores. Não encontramos dados na literatura a respeito destes dois fatores para comparação. Nessa coorte histórica não houve óbitos em até 12 meses de evolução, de forma similar aos dados encontrados em estudos envolvendo crianças com FC, o que fornece evidências de que a mortalidade relacionada à infecção pelo SARS-CoV-2 não difere

significativamente do curso de outras infecções virais (BAIN R, et al., 2021; CORVOL H, et al., 2023; MANTI S, et al., 2020).

Dadas as complicações respiratórias observadas em outras infecções virais, esperava-se maior risco de gravidade em pacientes portadores de FC infectados por SARS-CoV-2 (CORVOL H, et al., 2022), o que não se confirmou. A baixa morbimortalidade encontrada em nosso estudo pode ser atribuída a alguns fatores, dentre eles o fato de terem acesso rápido a um grande centro de tratamento e internação especializada, e de nenhum paciente ter passado por transplante (CAMARGO CC, et al., 2022).

Além disso, outra possível razão encontra-se na hipótese que sugere que mutações no gene CFTR poderiam reduzir a expressão do ACE2. Isso poderia dificultar o dano celular, já que o ACE2 atua como receptor celular para o SARS-CoV-2 (BIONDO C, et al., 2022). Este trabalho possui algumas limitações: (1) o tamanho da amostra foi pequeno, pois foi realizado em vida real, em apenas um centro, sendo a FC uma doença rara no Brasil; (2) apesar de ser um estudo longitudinal, foi um estudo retrospectivo, dificultando a obtenção de todos os dados de forma homogênea.

Contudo, o estudo obteve dados importantes que podem ajudar a compreender a apresentação clínica da COVID-19 grave, bem como a evolução nos meses subsequentes, nos indivíduos com FC, especialmente com doença avançada. Em conclusão, apesar do impacto negativo durante a infecção aguda pelo SARS-CoV-2 nos pacientes com FC estudados, não houve morte ou repercussões negativas durante o ano subsequente à infecção. Ademais, a terapia com moduladores da CFTR desempenhou papel positivo na melhora da função respiratória e nutricional.

A infecção pelo SARS-CoV-2 não parece ter tido impacto superior a outros patógenos respiratórios. Contudo, a gravidade e a morbidade dos casos estão longe de serem desprezíveis, reforçando a necessidade de atenção para essa infecção e suas formas de prevenção em pessoas com FC, como as imunizações específicas. Além disso, novas pesquisas são necessárias para melhor entender as implicações a longo prazo da COVID-19 em pacientes com FC.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes, seus familiares e à equipe multiprofissional do centro de Fibrose Cística do HCB.

REFERÊNCIAS

1. BAIN R, et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection in children with cystic fibrosis: An international observational study. *Revista Eletrônica Journal of Cystic Fibrosis*, 2021; 20(1): 25–30.
2. BIONDO C, et al. SARS-CoV-2 Infection in Patients with Cystic Fibrosis: What We Know So Far. *Revista Eletrônica Life (Basel)*, 2022; 12(12): 2087.
3. BRASIL. Nota rápida de evidência: Observações sobre condições de risco para o agravamento ou morte por COVID-19. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/42575/Nota%20t%E9cnica%20r%E1pida_Condicoes%20de%20risco%20e%20Covid%2019_NR01_2020.pdf;jsessionid=4A7C43331D5C124486F9CFFCC6F9F4F7?sequence=2. Acessado em: 24 de setembro de 2020.
4. BURGEL PR, GOSS C. COVID-19 outcomes in people with cystic fibrosis. *Revista Eletrônica Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2021; 27(6): 538–543.
5. CARR SB, et al. Factors associated with clinical progression to severe COVID-19 in people with cystic fibrosis: A global observational study. *Revista Eletrônica Journal of Cystic Fibrosis*, 2022; 21(4): e221-e231.
6. CAMARGO CC, et al. Características clínicas e desfechos de casos incidentes de COVID-19 em adultos não vacinados com fibrose cística no sul do Brasil: estudo prospectivo de coorte realizado durante o primeiro ano da pandemia de COVID-19. *Revista Eletrônica Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2022; 48(6): e20220265.

7. COLOMBO C, et al. SARS-CoV-2 infection in cystic fibrosis: A multicentre prospective study with a control group, Italy, February-July 2020. *Revista Eletrônica PLOS ONE*, 16(5): e0251527.
8. CORVOL H, et al. COVID-19 and pediatric pulmonology: Feedback from an expert center after the first year of the pandemic. *Revista Eletrônica Pediatric Pulmonology*, 2023; 58: 392–397.
9. CORVOL H, et al. Cumulative Incidence and Risk Factors for Severe Coronavirus Disease 2019 in French People With Cystic Fibrosis. *Revista Eletrônica Clinical Infectious Diseases*, 2022; 75(12): 2135-2144.
10. GBEFC. Registro Brasileiro de Fibrose Cística ano 2020. Disponível em: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2020.pdf. Acessado em 24 de setembro de 2023.
11. GRASEMANN H, RATJEN F. Cystic Fibrosis. *Revista Eletrônica The New England Journal of Medicina*, 2023; 389(18): 1693-1707.
12. JUNG A, et al. Factors for severe outcomes following SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis in Europe. *Revista Eletrônica ERJ Open Res*, 2021; 7: 00411-2021.
13. LIDINGTON D, BOLZ SS. A Scientific Rationale for Using Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapeutics in COVID-19 Patients. *Revista Eletrônica Frontiers in Physiology*, 2020; 11: 583862.
14. MANTI S, et al. SARS-CoV-2 infection in pediatric population. *Revista Eletrônica Acta Biomed*, 2020; 91(11): e2020003.
15. MCCLENAGHAN E, et al. The global impact of SARS-CoV-2 in 181 people with cystic fibrosis. *Revista Eletrônica Journal of Cystic Fibrosis*, 2020; 19(6): 868-871.
16. MEDINO P, et al. Impact of COVID-19 on Lung Disease in People with Cystic Fibrosis: A 6-Month Follow-Up Study on Respiratory Outcomes. *Revista Eletrônica Biomedicines*, 2022; 10(11): 2771.
17. MILES B, et al. The Impact of Elexacaftor/Ivacaftor/Tezacaftor on Cystic Fibrosis Patients Who Acquire COVID-19 Infection. *Revista Eletrônica Cureus*, 2022; 14(9): e29276.
18. MONDEJAR-LOPEZ P, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection in patients with cystic fibrosis in Spain: Incidence and results of the national CF-COVID19-Spain survey. *Revista Eletrônica Respiratory Medicine*, 2020; 106062.
19. SANTANA NN, et al. Fatores associados à qualidade de vida em crianças e adolescentes com Fibrose Cística. *Revista Eletrônica Revista Paulista de Pediatria*, 2020. 38: e2018397.
20. SCHNAPP Z, et al. Decreased fecal calprotectin levels in cystic fibrosis patients after antibiotic treatment for respiratory exacerbation. *Revista Eletrônica Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2019; 68(2): 282-284.
21. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22430d-NA_-_COVID-19_em_crianças-_envolvimento_respiratorio.pdf. Acessado em 24 de setembro de 2023.
22. TERLIZZI V, et al. Risk factors for severe COVID-19 in people with cystic fibrosis: A systematic review. *Revista Eletrônica Frontiers in Pediatrics*, 2022; 10: 958658.