

Como citar este artigo:

Oba J, Silva CA, Toma RK, Carvalho WB, Delgado AF. COVID-19 e coinfeção por *Clostridioides (Clostridium) difficile* em lactente com manifestações gastrointestinais. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eRC6048. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RC6048

Autor correspondente:

Jane Oba
Avenida Albert Einstein, 627/701, bloco E,
sala 435C – Morumbi
CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 2151-9040
E-mail: janeoba@usp.br

Data de submissão:

4/8/2020

Data de aceite:

8/10/2020

Copyright 2020



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

RELATO DE CASO

COVID-19 e coinfeção por *Clostridioides (Clostridium) difficile* em lactente com manifestações gastrointestinais

COVID-19 and coinfection with *Clostridioides (Clostridium) difficile* in an infant with gastrointestinal manifestation

Jane Oba¹, Clovis Artur Silva², Ricardo Katsuya Toma¹, Werther Brunow de Carvalho², Artur Figueiredo Delgado²

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

² Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2020RC6048

RESUMO

Relatamos o caso clínico de uma lactente com infecção por coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) com sinais e sintomas gastrointestinais – predominantemente vômitos. A paciente apresentou, adicionalmente, cólica, dificuldade para mamar, evacuações amolecidas e rinorreia leve, sem febre. Houve evidências de alterações da coagulação, aumento de interleucina 10 e desidratação moderada, que justificaram internação na unidade de terapia intensiva. Simultaneamente, a paciente foi diagnosticada com infecção por *Clostridioides difficile*, que pode ter facilitado a persistência do SARS-CoV-2 nas fezes por mais de 27 dias, mesmo após negatização do teste nasofaríngeo. Essa coinfeção pode ter exacerbado os sinais e sintomas gastrointestinais e aumentado a possibilidade da transmissão do SARS-CoV-2 e *Clostridioides*. A paciente foi mantida em aleitamento materno e complemento com fórmula infantil, recebeu hidratação intravenosa e teve alta hospitalar, sem complicações, após 4 dias de internação.

Descritores: COVID-19; Infecções por coronavírus; Coinfeção; *Clostridium*; Trato gastrointestinal; Lactente

ABSTRACT

We report the clinical case of an infant with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection with gastrointestinal signs and symptoms, predominantly vomiting. The patient also had colic, poor feeding, mild diarrhea and mild rhinorrhea without fever. The child had evidence of altered coagulation, increased interleukin 10, moderate dehydration and she was admitted to the pediatric intensive care unit. Simultaneously, the patient was diagnosed as *Clostridioides difficile* infection, which possibly may have facilitated the persistence of SARS-CoV-2 in feces, for more than 27 days, even after the nasopharyngeal test turned negative. This coinfection might exacerbate the gastrointestinal signs and symptoms and increased the possibility of fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 and *Clostridioides*. The patient was breastfed and received complementary infant formula, hydrated with intravenous fluid, and was discharged without complications, 4 days after admission.

Keywords: COVID-19; Coronavirus infections; Coinfection; *Clostridium*; Gastrointestinal tract; Infant

INTRODUÇÃO

A doença pelo novo coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), espalhou-se rapida-

mente como uma pandemia global. Dados emergentes sobre as características clínicas de crianças infectadas da China, da Europa e dos Estados Unidos mostraram que quase 20% das infecções ocorreram em lactentes (abaixo de 12 meses de idade) e, nesse caso, a gravidade da doença é maior em comparação a crianças mais velhas.⁽¹⁻³⁾ Além disso, os potenciais prejuízos e o prognóstico da COVID-19 em lactentes permanecem desconhecidos. A infecção em lactentes apresenta características clínicas/radiológicas distintas em comparação as dos adultos e responde por 48% das internações de todas as crianças e adolescentes infectados.⁽²⁾ As manifestações clínicas relatadas em lactentes infectados pelo SARS-CoV-2 são predominantemente respiratórias, como febre, tosse, rinorreia, aumento do trabalho respiratório e letargia. Ainda, quase 25% dos casos também incluem eventos gastrointestinais (GI), como vômitos, diarreia, dor abdominal, intolerância alimentar ou ingestão reduzida.^(1,2)

Quase 50% das crianças infectadas pelo SARS-CoV-2 foram coinfectadas por patógenos respiratórios.^(2,4) Atualmente, a atenção tem se voltado ao trato GI,⁽⁵⁾ já que evidências recentes indicam que o SARS-CoV-2 consegue colonizar e se replicar ativamente ali.^(1,6) Esses achados têm importantes implicações na transmissão e no manejo da doença, e na ocorrência de coinfeção

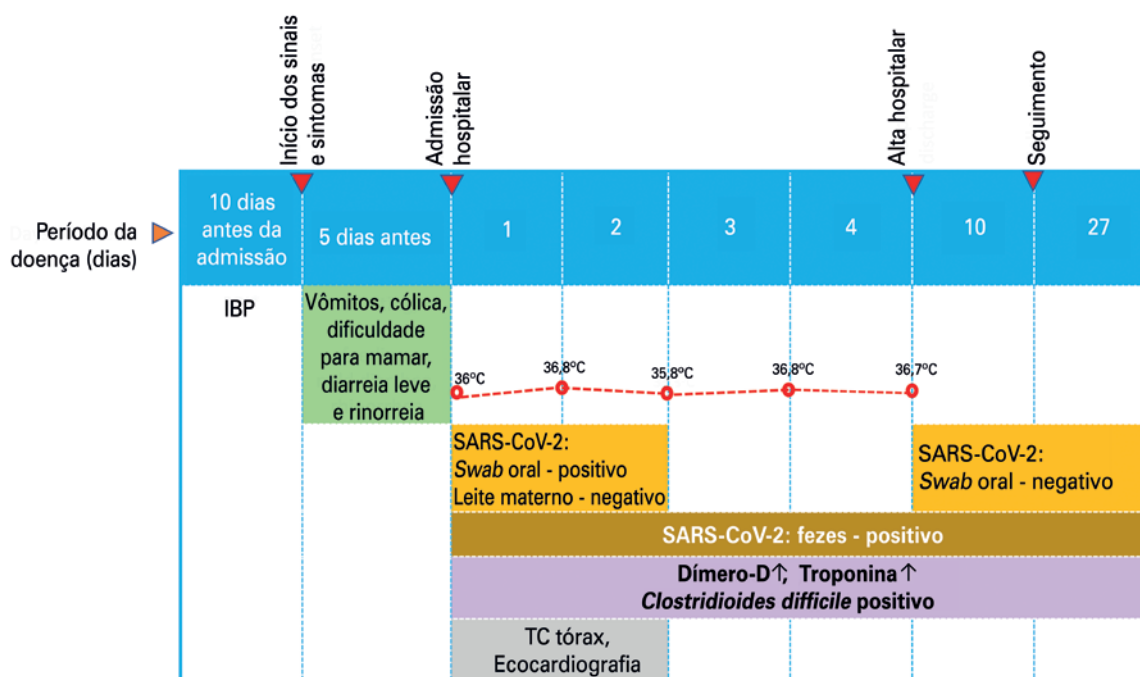
enteropatogênica por *Clostridioides difficile*, conhecido anteriormente como *Clostridium difficile*.

Crianças colonizadas com *C. difficile* toxigênico raramente desenvolvem sintomas clínicos, e as razões para isso são desconhecidas.⁽⁷⁾ Existem lacunas consideráveis nos dados disponíveis sobre COVID-19 em lactentes e coinfeção por *C. difficile*. Descrevemos aqui um relato de caso de uma lactente com COVID-19 coinfectada por *C. difficile*. Até onde sabemos, não há relatos sobre esse tipo de coinfeção enteropatogênica em recém-nascidos e lactentes.

RELATO DE CASO

Uma lactente do sexo feminino, 2 meses de idade, previamente saudável, foi recebida no serviço de emergência pediátrica. A mãe relatou perda de peso, cólica, choro por fome alternado com letargia, diarreia leve e piora dos vômitos, com início há 5 dias (Figura 1). Relatou ainda como sintomas anteriores congestão nasal, tosse esporádica, conjuntivite, pequenas vesículas cutâneas no tórax e ausência de febre. O resultado do teste nasofaríngeo de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para SARS-CoV-2 foi positivo (Tabela 1).

COVID-19 em uma lactente com manifestações gastrointestinais



IBP: inibidor de bomba de prótons; TC: tomografia computadorizada; COVID-19: doença pelo novo coronavírus 2019; SARS-CoV-2: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2.

Figura 1. Cronologia de eventos clínicos, laboratoriais e de imagem

Tabela 1. Resultados laboratoriais e de imagem durante o curso clínico

Variáveis	Dia da internação	Dia 10	Dia 27
SARS-CoV-2	Swab oral: positivo Fezes: positivo		Swab oral: negativo Fezes: positivo
Hemoglobina, g/dL	11,4	9,6	10,5
Hematócrito, %	31,9	27,7	30,5
Leucograma, μL	12.460	9.940	7.970
Neutrófilos, μL (1.000-8.500)	623	2.565	1.363
Linfócitos, μL (4.000-13.500)	9.843	6.706	6.481
Plaquetas, $\times 10^3/\mu\text{L}$ (150-450)	470	503	427
PCR, mg/L (<5,0)	<1	0,3	<0,3
Albumina, g/dL (3,1-5)	4,1		
Ferritina, ng/mL (8,46-580)	503	388	
AST, U/L (0-32)	70		36
ALT, U/L (<25)	42		18
Ureia, mg/dL (4-16)	8		
Creatinina, mg/dL	0,30		
Tempo de protrombina, (16-26,1)	29,6		27,9
Fibrinogênio, mg/dL (200-400)	177		161
TTPa, (25,6-35,5)			33,5
Dímero-D, ug/mL (<500)	641	751	
Troponina, pg/mL (<5)	11	22	16
IL-6, pg/nL (1,5-7,0)	2,2		
IL-10, pg/nL (0-2)	2,3		
Hemocultura	Negativa		
<i>Clostridioides difficile</i> , fezes	Positivo	Positivo	Positivo
Ecocardiograma	Normal	Normal	
Ultrassom transfontanelar			Normal
Ultrassom de abdome	Normal		

SARS-CoV-2: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2; PCR: proteína C-reativa; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; IL: interleucina.

A mãe se infectara pelo SARS-CoV-2 10 dias antes da criança. Ao exame físico, a criança mostrou-se muito irritável, alternando com letargia, com fácies de dor sugestiva de cólica abdominal associada a múltiplas interrupções da alimentação, desidratação moderada e hipotermia (<36°C). O peso era de 4,8kg; a pele tinha aspecto rendilhado, com enchimento capilar prolongado e diminuição do débito urinário. O pulso era de 125 batimentos/minuto, a frequência respiratória de 54 respirações/minuto, e a saturação de oxigênio na oximetria de pulso era de 97% em ar ambiente. A paciente foi transferida para a unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) após ressuscitação volêmica.

A paciente foi uma recém-nascida a termo, sem nenhuma doença preexistente ou em uso de antibiótico, alimentada com leite materno e complementação com fórmula infantil desde a segunda semana de vida.

A tabela 1 resume os dados de exames de bioquímica, urina, fezes, testes de função de coagulação e biomarcadores de infecção, realizados após confirmação da

infecção pelo SARS-CoV-2 no momento da internação e no acompanhamento. A sorologia para SARS-CoV-2 foi positiva para IgM (2,11AU/mL, com faixa de normalidade <0,90) e negativa para IgG. O PCR para SARS-CoV-2 permaneceu positivo nas amostras fecais por mais de 27 dias, apesar de o exame do trato respiratório já ter resultado negativo. Testes adicionais de painel viral, cultura de urina e fezes foram negativos, e apenas o teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT ou PCR) foi positivo para *C. difficile*.

Tomografia computadorizada (TC) helicoidal *multislice* de tórax, ecocardiograma e ultrassom de abdome foram normais.

Durante 4 dias de internação na UTIP, a paciente persistiu com cólicas abdominais e precisou de quantidades adicionais de fluidos intravenosos, devido à má aceitação do leite materno e da fórmula infantil. O inibidor de bomba de próton inicialmente prescrito foi suspenso. Não foram prescritos antivirais, glicocorticoides ou antimicrobianos para a paciente.

DISCUSSÃO

Os casos relatados de COVID-19 em lactentes revelam que a manifestação GI pode ser a única apresentação clínica da doença, sendo mais proeminente que os sintomas respiratórios, como aconteceu na paciente descrita.^(2,3,5) É importante ressaltar que a COVID-19 em lactentes pode ser uma doença mais grave que em crianças mais velhas, devido à imaturidade do sistema imunológico. Conseqüentemente, os lactentes têm maior risco de complicações mais significativas e podem exigir cuidados intensivos.^(2,8)

Coinfecções com outros patógenos respiratórios, além do SARS-CoV-2, são comuns, mas casos com enteropatógenos e, particularmente, com *C. difficile*, ainda não foram relatados. O espectro clínico da doença por *C. difficile* varia desde diarreia secretória autolimitante até colite pseudomembranosa e choque séptico. Duas características importantes de *C. difficile* em lactentes são a incidência mais alta no primeiro ano de vida (14% a 37%) e casos frequentes de colonização sem sintomas clínicos relevantes.⁽⁷⁾ O teste PCR para *C. difficile* detecta o gene regulador (*tcdC*) responsável pela produção das toxinas A e B, sem detectar as toxinas propriamente ditas, e, frequentemente, os resultados refletem a colonização por *C. difficile*, e não a doença. Por motivos ainda desconhecidos, lactentes colonizados não apresentam efeitos toxigênicos das exotoxinas liberadas por *C. difficile*, diferentemente de crianças mais velhas e adultos, que podem apresentar diarreia e colite graves. Acredita-se que a mucosa intestinal imatura ainda não tenha receptores suficientes para a toxina de *C. difficile*.⁽⁷⁾

Outro fator importante é o efeito protetor do leite materno, já que lactentes alimentados com leite materno têm menor taxa de colonização por *C. difficile* (14%) que aqueles alimentados com fórmula infantil (30%). Nesse caso, os danos causados ao intestino pelo SARS-CoV-2 podem facilitar a infecção por *C. difficile*. Apesar dos efeitos protetores do leite materno e da imunidade dos lactentes, isso não foi suficiente para fazer cessar a eliminação do vírus pelas fezes. Além disso, a supressão ácida com inibidor de bomba de próton pode facilitar a infecção por *C. difficile*.⁽⁹⁾

Achados laboratoriais da paciente mostraram pequenas alterações no leucograma, e os marcadores inflamatórios, proteína C-reativa e ferritina estavam normais, conforme relatado em outro estudo semelhante.⁽³⁾ Entretanto, biomarcadores mais específicos, como alterações no coagulograma, trombocitose, aumento na concentração sérica de IL-10 e dímero-D, foram sugestivos de um certo grau de doença inflamatória sistêmica. O ecocardiograma e a TC de tórax da paciente foram normais. A importância da TC para o diagnóstico da COVID-19 em crianças é questionada por alguns autores, porque metade dos casos não apresentou alterações radiológicas durante o curso da doença.⁽⁴⁾

A paciente não recebeu agentes antivirais, glicocorticoides e nem antimicrobianos, porque a eficácia desses medicamentos é incerta.⁽¹⁰⁾ Incentivamos o aleitamento materno por seus efeitos protetores contra SARS-CoV-2 e *C. difficile* e por este ser uma fonte improvável de transmissão da infecção. Além disso, não há dados suficientes que demonstrem a eficácia dos probióticos no tratamento da infecção por *C. difficile*.

Conforme os achados de outros autores, o exame de fezes da paciente continuou positivo para SARS-CoV-2 1 mês após o diagnóstico, apontando para a possibilidade de transmissão fecal-oral prolongada.⁽⁴⁾

CONCLUSÃO

Este caso revela que o impacto em longo prazo da COVID-19 na saúde dos lactentes ainda é desconhecido. Muitas incertezas persistem em relação à infecção pelo SARS-CoV-2 em lactentes, principalmente quando coinfectados por outros enteropatógenos. São necessários dados mais robustos e estudos com uma amostra maior de lactentes para esclarecer os determinantes das manifestações gastrintestinais e da gravidade da in-

fecção. O aleitamento materno parece ser um fator de proteção e pode ser mantido em mães infectadas pelo SARS-CoV-2.

AGRADECIMENTOS

A Dra. Mariana Rodrigues e Dr. Márcio Caldeira Alves Moreira, pelo apoio.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Oba J: <http://orcid.org/0000-0003-4993-6515>
 Silva CA: <http://orcid.org/0000-0001-9250-6508>
 Toma RK: <http://orcid.org/0000-0003-3792-8075>
 Carvalho WB: <http://orcid.org/0000-0002-9164-616X>
 Delgado AF: <http://orcid.org/0000-0003-4362-9880>

REFERÊNCIAS

- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
- Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancellata L, Calò Carducci FI, Gabrovská N, Velizarova S, Prunk P, Osterman V, Krivec U, Lo Vecchio A, Shingadia D, Soriano-Arandes A, Melendo S, Lanari M, Pierantoni L, Wagner N, L'Huillier AG, Heiningner U, Ritz N, Bandi S, Krajačar N, Roglić S, Santos M, Christiaens C, Creuven M, Buonsenso D, Welch SB, Bogyi M, Brinkmann F, Tebruegge M; ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-61.
- Feld L, Belfer J, Kabra R, Goenka P, Rai S, Moriarty S, et al. A case series of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in 3 febrile infants in New York. *Pediatrics*. 2020;146(1):e20201056.
- Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Coinfection and other clinical characteristics of COVID-19 in children. *Pediatrics*. 2020;146(1):e20200961.
- Oba J, Carvalho WB, Silva CA, Delgado AF. Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians. *einstein* (São Paulo). 2020;18:eRW5774. Review. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2020RW5774
- Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):843-51. Review.
- Schutze GE, Willoughby RE; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics*. 2013;131(1):196-200. Review.
- McLaren SH, Dayan PS, Fenster DB, Ochs JB, Vindas MT, Bugaighis MN, et al. Novel coronavirus infection in febrile infants aged 60 days and younger. *Pediatrics*. 2020; 146(3):e20201550.
- Borali E, De Giacomo C. Clostridium difficile infection in children: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(6):e130-40. Review.
- Hong H, Wang Y, Chung HT, Chen CJ. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):131-2.