



COVID-19 em criança com síndrome de down e tuberculose pulmonar extensa: relato de caso


Pedro Pollini Gonçalves Stefanuto ¹

 <https://orcid.org/0000-0001-7258-2677>


Carla Jéssica da Silva Fernandes ²

 <https://orcid.org/0000-0003-4240-1921>


Camilla Gomes da Cruz ³

 <https://orcid.org/0000-0003-2649-4224>

Robério Dias Leite ⁴

 <https://orcid.org/0000-0003-4416-0543>

Lohanna Valeska de Sousa Tavares ⁵

 <https://orcid.org/0000-0002-6426-0755>

^{1,2} Enfermaria de Pediatria Geral. Hospital Geral de Fortaleza. Rua Ávila Goulart, 900. Bairro Papicu. Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60.150-160. E-mail: pedropollini17@gmail.com

³ Enfermaria de Pediatria Geral. Hospital Infantil Albert Sabin. Fortaleza, CE, Brasil.

^{4,5} Hospital São José de Doenças Infecciosas. Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

Introdução: apesar dos pacientes pediátricos apresentarem, comparativamente, menos casos da COVID-19, crianças com Síndrome de Down manifestam comorbidades como imunodeficiência, diabetes e, nessa perspectiva, são apontadas como população de risco para COVID-19 grave. Ademais, a literatura também sinaliza para um cenário desfavorável na coinfeção com Mycobacterium tuberculosis, considerada comorbidade importante e preditora para pior desfecho clínico.

Descrição: criança de nove anos, sexo feminino, com Síndrome de Down, cardiopatia congênita e prematuridade, história de perda ponderal significativa e febre intermitente vespertina há seis meses. Há uma semana, apresentou intensificação da febre, tosse produtiva e desconforto respiratório leve. RT-PCR para SARS-CoV-2 em swab de nasofaringe detectável, radiografia de tórax com infiltrado alveolar difuso, tomografia de tórax com consolidações, focos de escavação, micronódulos sólidos em padrão de árvore em brotamento principalmente em lobos superior e inferior direitos. Teste rápido molecular para Mycobacterium tuberculosis detectável em lavado gástrico. Após início de tratamento específico, a paciente exibiu melhora clínica e de padrão respiratório e recebeu alta hospitalar após 72 horas afebril.

Discussão: apesar do extenso comprometimento pulmonar, a paciente não necessitou de suporte ventilatório invasivo e apresentou um desfecho satisfatório em curto prazo. Portanto, a relevância da associação de tuberculose e COVID-19 e outras comorbidades na faixa etária pediátrica ainda permanecem incertas.

Palavras-chave *Coronavírus, Tuberculose, Coinfeção, Pediatria*



Introdução

Em dezembro de 2019, uma pneumonia causada por um novo coronavírus, posteriormente identificado como SARS-CoV-2, iniciou na cidade de Wuhan, China, resultando na segunda pandemia do século XXI. A doença causada por esse novo agente infeccioso foi denominada COVID-19. No Brasil, a primeira notificação de um caso confirmado ocorreu em fevereiro de 2020 e, até 19 de setembro do mesmo ano, foram confirmados 4.582.240 casos e 136.532 óbitos no país.^{1,2}

Em crianças com COVID-19, febre e tosse são as manifestações clínicas mais comuns, acompanhadas de mialgia, congestão nasal, coriza, odinofagia, cefaleia, diarreia e dor abdominal. Em comparação aos adultos, a maioria dos pacientes pediátricos diagnosticados exibem sintomas leves, recuperação mais rápida e bom prognóstico.¹

A Síndrome de Down determina desregulação imune, logo, maior prevalência de doenças autoimunes, aumento das taxas de hospitalização durante infecções virais respiratórias e maiores taxas de mortalidade por pneumonia e sepse. Então, apesar da faixa etária pediátrica apresentar, comparativamente, menos casos da doença, crianças com Síndrome de Down, por apresentarem comorbidades como imunodeficiência, cardiopatias, obesidade e diabetes, são consideradas uma população de risco para COVID-19 grave.

Especificamente, a desregulação imunológica causada pela trissomia do cromossomo 21 pode resultar em uma síndrome exacerbada de liberação de citocinas em relação à observada na população euploide, justificando assim um monitoramento adicional e cuidados especializados para essa população vulnerável.^{3,4}

Destaca-se também que a coinfeção com *Mycobacterium tuberculosis* tem sido considerada, até o momento, uma comorbidade importante e preditora para pior desfecho clínico. Apesar disso, entre as crianças, não há respaldo científico suficiente para corroborar essa afirmação, sendo prudente enfatizar o distanciamento social e isolamento desses pacientes de forma semelhante aos adultos para minimizar a transmissibilidade e, conseqüentemente, a ocorrência de possíveis quadros graves.⁵

Descrição

Criança de nove anos, sexo feminino, natural e procedente de Fortaleza, Ceará, com Síndrome de Down e cardiopatia congênita (comunicação interatrial e persistência de canal arterial, com correção

cirúrgica realizada aos dois anos de idade). Antecedentes de prematuridade (idade gestacional de 30 semanas) e de extremo baixo peso ao nascer (800g), história de perda ponderal significativa e febre intermitente vespertina há seis meses. Aproximadamente uma semana antes da admissão hospitalar, referiu intensificação do quadro febril, tosse produtiva e desconforto respiratório leve, procurando atendimento médico.

À admissão, apresentava-se taquipneica, com desconforto respiratório leve, saturação de oxigênio entre 89 e 92% em ar ambiente, necessitando de oxigênio suplementar por cateter nasal, e roncocal difusos à ausculta pulmonar. Iniciado tratamento empírico com oseltamivir, associado com ceftriaxona, oxacilina e azitromicina. Foram solicitados exames laboratoriais inespecíficos e investigação de infecção por SARS-CoV-2 em *swab* de nasofaringe por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR), com resultado detectável. Radiografia de tórax evidenciou infiltrado alveolar difuso (Figura 1). Na ausência de melhora clínica, foi ampliada a cobertura antimicrobiana com piperacilina-tazobactam, com duração de 10 dias.

Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução evidenciou múltiplas consolidações confluentes distribuídas predominantemente ao longo dos feixes broncovasculares, com alguns focos de escavação esparsos, acompanhados de inúmeros micronódulos sólidos, muitos em padrão de árvore em brotamento ou configurando rosetas, com maior acometimento dos lobos superior e inferior direitos (Figura 2).

Havia o relato de contato com irmão com tuberculose pulmonar tratada há três anos. Diante disso, foi solicitado teste rápido molecular para *Mycobacterium tuberculosis* (GeneXpert MTB/RIF) cujo resultado foi detectável em duas amostras de lavado gástrico.

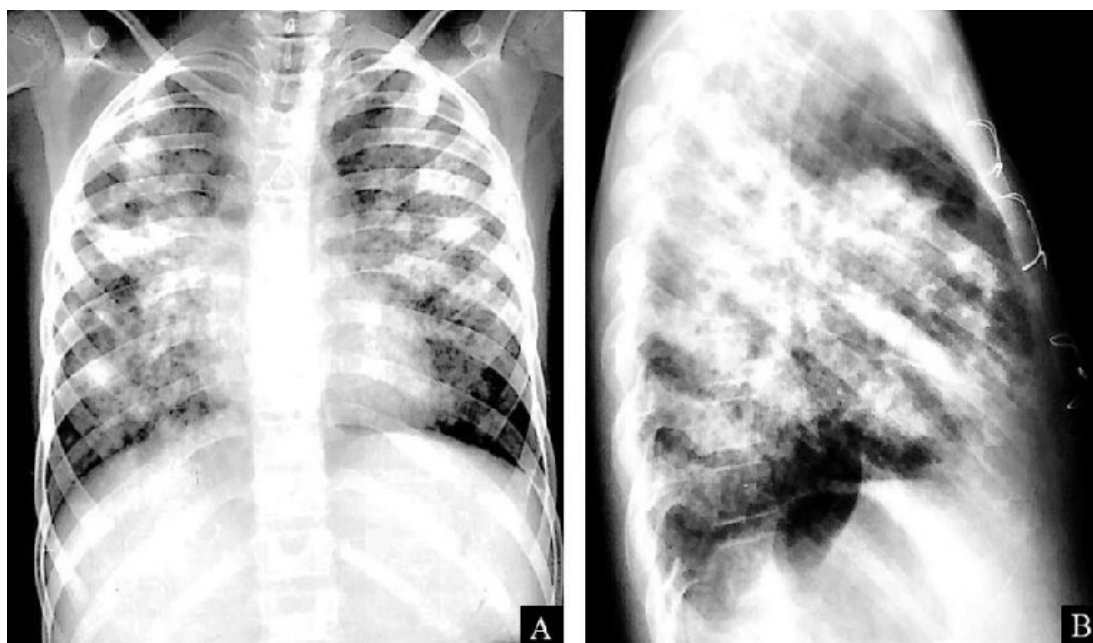
Após o início do tratamento com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, a paciente exibiu melhora clínica e de padrão respiratório e recebeu alta hospitalar após 72 horas afebril, com orientações para retorno e acompanhamento ambulatorial.

Discussão

A Organização Mundial da Saúde enfatizou que uma das questões mais importantes a serem abordadas em relação à pandemia da COVID-19 seria entender os fatores de risco para a gravidade da doença. Idade superior a 65 anos, diabetes e cardiopatia são apontadas entre as principais condições associadas a desfechos graves nessa doença.^{6,7} Até o momento,

Figura 1

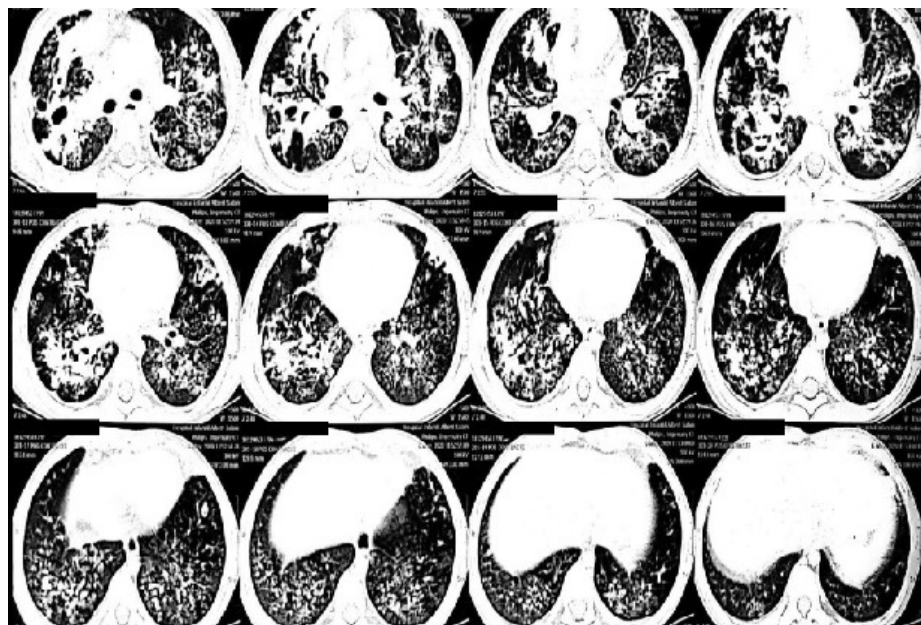
Radiografia de tórax em posição pósterio-anterior (A) e perfil (B) em criança de nove anos com síndrome de Down, coinfectada por SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis*. Fortaleza, Ceará, 2020.



Nota: Imagem evidenciando extenso infiltrado alveolar difuso.

Figura 2

Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução em criança de nove anos com síndrome de Down, coinfectada por SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis*. Fortaleza, Ceará, 2020.



Nota: Imagem evidenciando múltiplas consolidações confluentes distribuídas predominantemente ao longo dos feixes broncovasculares, com alguns focos de escavação esparsos, acompanhados de inúmeros micronódulos sólidos, muitos em padrão de árvore em brotamento ou configurando rosetas, com maior acometimento dos lobos superior e inferior direitos.

no entanto, não há clareza a esse respeito nos indivíduos menores de 18 anos, o que torna importante o relato de casos pediátricos enquanto não se acumulam evidências definitivas nesse sentido.

A reduzida taxa de infecções pediátricas ainda não está completamente elucidada, podendo, em parte, ser justificada pela fisiopatologia da doença. Embora escassos, os estudos em relação ao perfil de citocinas, os subconjuntos de linfócitos em pacientes pediátricos, e conseqüentemente, o sistema imunológico das crianças, denotam uma resposta mais apropriada ao agente infeccioso, visto que a maioria dos pacientes com COVID-19 possuem contagem normal de linfócitos.⁸

Como tosse e febre são sintomas comuns à COVID-19 e à tuberculose pulmonar, na ausência de uma anamnese competente no contexto da emergência, usualmente restrita à queixa atual do paciente e de uma avaliação de um contexto epidemiológico minucioso, a coinfeção pelo *Mycobacterium tuberculosis* pode ser olvidada. Embora, ao contrário da primeira, a tuberculose pulmonar reflete-se pela evolução prolongada. Essa foi, a princípio, a situação da criança, que já apresentava seis meses de quadro febril e manifestações respiratórias, além de perda ponderal, em que a suspeita da infecção pela micobactéria impõe-se como hipótese diagnóstica principal.

É possível que o contexto do necessário isolamento social decorrente da nova doença e a dificuldade ao acesso às consultas de rotina, e até de atendimento de emergência, tenham impellido o atraso do diagnóstico de tuberculose dessa criança e de muitos outros pacientes. Ressalta-se também, como consequência, uma redução na qualidade do tratamento da enfermidade de um modo geral, com graves consequências para os programas em curso já estabelecidos. Além disso, os pacientes com tuberculose geralmente apresentam comorbidades subjacentes e danos pulmonares que podem torná-los propensos a COVID-19 grave.⁹

No entanto, a paciente apresentou uma evolução satisfatória em curto prazo, mesmo com o risco presumível adicional, representado pelas alterações da imunidade da Síndrome de Down. Porém, não se pode concluir que a maioria dos pacientes apresentariam o mesmo desfecho. É necessário também o acompanhamento da criança após a alta hospitalar para assegurar esse desfecho a médio e longo prazo.

Num estudo caso controle observacional de Chen *et al.*,¹⁰ foram avaliados 86 pacientes com suspeita de COVID-19 em Shenyang, na China, dos quais 36 foram confirmados, e treze desses (36,11%) apresentavam exame IGRA (*Interferon Gamma*

Release Assay) positivo, sendo três com tuberculose ativa. A avaliação da porcentagem de casos de COVID-19 graves e críticos com coinfeção com tuberculose foi significativamente maior do que no grupo leve e moderado. Sete dos nove casos graves e críticos apresentavam coinfeção com tuberculose. Esses dados inferem que a coinfeção de SARS-CoV-2 e *Mycobacterium tuberculosis* tende a levar ao desenvolvimento de sintomas mais graves. Ainda nesse estudo, as taxas de infecção por tuberculose foram consideravelmente maior entre os pacientes com COVID-19 do que entre os pacientes com pneumonias bacterianas e virais de outras etiologias também avaliados, sugerindo que a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* pode ser um fator de risco específico para a infecção por SARS-CoV-2. Portanto, indivíduos com tuberculose latente ou ativa podem ser mais suscetíveis ao novo coronavírus, e a progressão da doença pode ser mais rápida e grave.⁹

Na Síndrome de Down, os indivíduos afetados apresentam marcadores de autoinflamação crônica, incluindo hiperatividade de interferon, níveis elevados de citocinas e quimiocinas inflamatórias e alterações imunológicas. Mesmo assim, não está claro como estes indivíduos podem responder à nova infecção, de forma que as recomendações de controle, prevenção e tratamento permanecem as mesmas da população em geral.^{3,4,11}

É possível que, ainda que com as duas comorbidades, a paciente não exibiu as complicações esperadas da COVID-19 em função das diferenças qualitativas na resposta imunológica nessa faixa etária em comparação com adultos, sobretudo os idosos, que envolvem diferenças no nível de expressão da Enzima de Conversão da Angiotensina 2, receptor celular para a infecção viral. Outros fatores incluem o aumento de citocinas pró-inflamatórias que governam as funções dos neutrófilos com o envelhecimento, o que tem sido correlacionado com a gravidade da nova doença, além da presença simultânea de outros vírus em vias aéreas, mais comum nas crianças, estabelecendo uma competição desvantajosa para o novo coronavírus, ou mesmo o desequilíbrio linfocitário e de citocinas descritos em pacientes com Síndrome de Down.^{3,10}

Assim, esse relato alerta para que a coinfeção por *Mycobacterium tuberculosis* não seja desconsiderada em pacientes com COVID-19, pela possibilidade de agravar a evolução de uma ou de ambas as condições, como sugere a literatura até o presente momento. Não obstante, apesar do extenso comprometimento pulmonar, ao contrário do esperado, a paciente apresentou desfecho satisfatório em curto

prazo, sem necessidade de suporte ventilatório invasivo.

Portanto, a relevância da associação de tuberculose e COVID-19 e outras comorbidades na faixa etária pediátrica ainda permanecem incertas. Importante ressaltar que, mesmo na situação de isolamento social, deva ser assegurado o acesso ao tratamento da tuberculose, que exige regularidade, assim como investigação diagnóstica dos pacientes com sintomas respiratórios prolongados e o acompanhamento de crianças com necessidades especiais.

Contribuição dos autores

Stefanuto PPG realizou planejamento, coleta de dados, redação e revisão do manuscrito. Fernandes CJS auxiliou no planejamento e coleta de dados, escrita da discussão do caso reportado, além da revisão do artigo. Cruz CG acompanhou e auxiliou na revisão do manuscrito, assim como apoiou a descrição do caso. Leite RD acompanhou e auxiliou na revisão do manuscrito, assim como na escrita da discussão e descrição do artigo. Tavares LVS acompanhou e auxiliou na revisão do manuscrito, assim como na escrita da introdução e descrição do artigo.

Referências

1. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020; 92 (7): 747-54.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial - Doença pelo Coronavírus COVID-19 32, Semana Epidemiológica 38 (13 a 19 de setembro de 2020). [acesso 20 set 2020]. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/23/Boletim-epidemiologico-COVID-32-final-23.09_18h30.pdf
3. Espinosa J. Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm? *Cell Rep Med*. 2020; 1 (2): 1-8.
4. Callea M, Cammarata-Scalisi F, Galeotti A, Villani A, Valentini D. COVID-19 and Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2020; 109: 1901-2.
5. Maciel E, Gonçalves Júnior E, Dalcolmo M. Tuberculose e coronavírus: o que sabemos? *Epidemiol Serv Saúde*. 2020; 29 (2): 128.
6. United States. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:343-346. [acesso em 10 jul 2020]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
7. Xu P, Tian R, Luo S, Zu Z, Fan B, Wang X, Xu K, Wang J, Zhu, J, Shi J, Chen F, Wan B, Yan Z, Wang R, Chen W, Fan W, Zhang C, Lu M, Sun Z, Zhou C, Zhang L, Xia F, Qi L, Zhang W, Zhong J, Liu X, Zhang Q, Lu G, Zhang L. Risk Factors for Adverse Clinical Outcomes With COVID-19 in China: A Multicenter, Retrospective, Observational Study. *Theranostics*. 2020; 10 (14): 6372-83.
8. Silva J, Argentino A, Dulaba L, Bernardelli R, Campiolo, E. COVID-19 em pediatria: um panorama entre incidência e mortalidade. *Resid Pediatr*. 2020; 0 (0): 383.
9. Togun T, Kampmann B, Stoker N, Lipman M. Anticipating the Impact of the COVID-19 Pandemic on TB Patients and TB Control Programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020; 19 (1): 21.
10. Yu Chen, Yaguo Wang, Joy Fleming, Yanhong Yu, Ye Gu, Chang Liu, Lichao Fan, Xiaodan Wang, Moxin Cheng, Lijun Bi, Yougyu Liu. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity. *MedrxivmedRxiv*. 2020; 20 (3): 795.
11. Raskin S, Toralles M, Martins A, Ribeiro E, Paiva I, Galera M, Silva R. COVID-19 e Síndrome de Down - Nota de Alerta. *Soc Bras Pediatr*. 2020; 2: 1-9.

Recebido em 29 de Setembro de 2020

Aprovado em 29 de Dezembro de 2020