

FISIOPATOLOGIA DA COVID-19: CARACTERÍSTICAS DA RESPOSTA IMUNE DE CRIANÇAS E ADULTOS



Giovanna Placco Bezerra¹, Thais Nunes Feitosa¹, Simone Correia Ternes¹, Adriana Gibotti²,
Flávio Rossi de Almeida³, Vitor Rossi de Almeida^{4,A}

¹Faculdade de Fisioterapia da Universidade Paulista – UNIP, Campus Rangel, Santos – SP. Fisioterapeuta cientista.

²Faculdade de Fisioterapia da Universidade Paulista – UNIP, Campus Rangel, Santos – SP. Fisioterapeuta cientista.

³Faculdade de Fisioterapia da Universidade Paulista – UNIP, Campus Rangel, Santos – SP. Fisioterapeuta cientista.

⁴Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Guarujá - SP. Bióloga cientista.

⁵Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Guarujá - SP. Fisioterapeuta cientista.

⁶Faculdade de Medicina da Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Guarujá - SP. Fisioterapeuta cientista.

RESUMO

Objetivo: apresentar a fisiopatologia da COVID-19 e os principais fatores que diferenciam o espectro da doença e resposta imune entre a faixa etária pediátrica e adulta. **Revisão de literatura:** Estudo exploratório bibliográfico narrativo realizado nas plataformas digitais PubMed, LILACS e Scielo, abrangendo publicações dentro do período de 2016 a 2021, tendo sido selecionado uma amostra de 18 artigos que abordam aspectos como estrutura e interação do vírus com humanos bem como sua replicação, principais diferenças nas características clínicas da COVID-19 na criança e no adulto e resposta imune. **Conclusão:** Foi possível elucidar os fatores que interferem na suscetibilidade da doença por COVID-19 e na resposta imune diferente entre crianças e adultos.

Descritores: COVID-19, Evasão da Resposta Imune, Crianças e Adultos.

ABSTRACT

Objective: to present the pathophysiology of COVID-19 and the main factors that differentiate the disease spectrum and immune response between the pediatric and adult age group. **Literature review:** Narrative bibliographic exploratory study conducted on the digital platforms PubMed, LILACS and Scielo, covering publications within the period from 2016 to 2021, having selected a sample of 18 articles that address aspects such as structure and interaction of the virus with humans as well as its replication, main differences on clinical characteristics of COVID-19 in children and adults and immune response. **Conclusion:** It was possible to elucidate the factors that interfere in the susceptibility of the disease by COVID-19 and in the different immune response between children and adults.

Descriptors: COVID-19, Immune Evasion, Children and Adults.

^AAutor correspondente - Vitor Rossi de Almeida - E-mail: arvitor@yahoo.com.br – Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4348-2241>

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a OMS tomou conhecimento do novo coronavírus, chamado SARS-CoV-2, após um surto de pneumonia viral em Wuhan, localizado na China¹. A doença desencadeada pelo novo coronavírus é denominada 2019 Coronavírus Disease (COVID-19)², onde se tem como principal via de transmissão o contato com gotículas respiratórias, objetos ou pessoas infectadas e partículas aerossóis³.

Conforme a maneira em que o vírus se espalhou rapidamente pelo mundo inteiro, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o surto da doença como pandemia em 11 de março de 2020⁴, sendo necessário a adoção de medidas extremamente restritivas com relação a circulação e aglomeração de pessoas para conter a propagação do vírus⁵. A infecção por coronavírus pode causar desde doenças leves com poucos sintomas ou assintomáticas, até infecção pulmonar grave como a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) podendo levar a falência de órgãos e óbito⁶.

A morbidade e mortalidade do COVID-19 apresenta uma significativa variação com relação a idade. Estudos revelaram que na população adulta a doença pode causar um amplo espectro clínico e as crianças ficam sub-representadas relacionadas a número de casos e suscetibilidade de desenvolver doença grave⁷. A população pediátrica, quando expostas a infecção por coronavírus, respondem de maneira diferente⁸. Estudos epidemiológicos, direcionados a essa população, revelam baixa prevalência de infecção por coronavírus e, quando infectadas, apresentam a forma mais leve da doença sem necessidade de hospitalização⁷.

A transmissão do SARS-CoV-2 entre humanos depende da ligação da proteína viral spike (S) com o receptor da enzima conversora de angiotensina II (ACE2)⁸. O ACE2 permite a entrada do vírus na célula e sua replicação viral⁹. Foi identificado um maior número de expressões de ACE2 no pulmão em pneumócitos tipo II, e também está presente nos rins, vasos sanguíneos e trato gastrointestinal³.

Sabendo que o número de expressões do receptor ACE2 pode influenciar na relação vírus/hospedeiro e sua replicação viral, é possível especular que o nível diferente de expressões de ACE2 pode determinar a suscetibilidade, sintomas e manifestação da COVID-19¹⁰, sendo assim, o menor número de expressão de ACE2, os níveis elevados de citocinas anti-inflamatórias, a menor exposição ao vírus e os baixos níveis de citocinas inflamatórias também podem explicar o porquê das crianças serem as menos afetadas e apresentarem a forma leve da doença⁸⁻⁹.

O objetivo desta revisão inclui apresentar a fisiopatologia da COVID-19 e os principais fatores que diferenciam o espectro da doença e a resposta imune entre a faixa etária pediátrica e adulta, visando esclarecer o porquê de as crianças serem menos afetadas e apresentarem formas mais brandas da doença sem necessidade de hospitalização.

METODOLOGIA

Foi adotado nesta pesquisa o delineamento de uma revisão exploratória bibliográfica narrativa, onde foram utilizados como critérios de inclusão artigos em português, inglês ou espanhol, estudos intervencionistas, revisões bibliográficas e sistemáticas, metanálises, que abordassem o tema de fisiopatologia da COVID-19 e a resposta imune na faixa etária pediátrica e adulta.

A busca foi realizada nas bases de dados de literatura internacional PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando as palavras chaves: COVID-19, Evasão da Resposta Imune e Crianças, abrangendo o período de 2016 a 2021.

ESTRUTURA VIRAL

O SARS-CoV-2 é um beta coronavírus da família dos vírus que causam a SARS (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Grave) e MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio). A espécie de coronavírus humano não é nova e foram identificadas no final dos anos 60. Assim como os outros coronavírus, o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples e sentido positivo e seu genoma viral codifica 16 proteínas não estruturais (Nsps) que são necessárias para sua patogênese e replicação viral, quatro proteínas estruturais que são envelope (E), nucleocapsídeo (N) e glicoproteína de pico ou proteína Spike (S) e mais nove outras estruturas virais⁵⁻⁹.

INTERAÇÃO VÍRUS-HOSPEDEIRO

A transmissão do vírus de humano para humano depende, principalmente, do domínio de ligação da proteína Spike (S) com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) na membrana da célula⁸⁻⁹. O vírus SARS-CoV-2 se liga às células pneumócitos tipo II através do receptor ACE2, após a ativação da proteína Spike (S) pela protease celular transmembrana serina 2 (TMPRSS2), sendo assim, o vírus adentra a célula e se replica rapidamente se espalhando por todo o organismo levando a cargas virais altas¹¹.

A função do ACE2 na célula é converter a angiotensina II, em angiotensina (1-7), desempenhando um papel de proteção nos pulmões, equilibrando os níveis de angiotensina II⁸. A ligação do vírus ao ACE2 resulta em uma regulação negativa deste receptor, ocasionando a ativação exacerbada da angiotensina II, que além de suas características hipertensivas também pode ativar várias células do sistema imunológico, induzindo a produção de citocinas inflamatórias e inflamação tecidual descontrolada¹².

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em comparação com os adultos, a população pediátrica tem apresentado pequenas quantidades de casos confirmados de COVID-19. A maioria dos pacientes apresentaram formas leves e moderadas da doença, poucos foram hospitalizados e também

obtiveram um tempo menor de internação¹³.

Li B *et al*¹³ analisaram 47 estudos que identificam sintomas de crianças com COVID-19 e classificam como infecções assintomáticas, leves, moderadas e graves, baseado nas manifestações clínicas, laboratoriais e exames de imagem. Em 44 estudos, um total de 43% de crianças tiveram infecção leve, 52% de 29 estudos foram moderadas e 23% de 31 estudos não tiveram sintomas específicos a princípio. Os autores também relataram quais foram os sintomas mais prevalentes, sendo eles: febre, tosse, sintomas do trato respiratório superior, aumento da produção de muco, dispneia e congestão nasal.

Consolidando com o estudo anterior, Rabha AC *et al*¹⁴ analisaram casos de 115 crianças. No total 12 crianças foram internadas na UTI e 22 estavam hospitalizadas. Os sintomas mais comuns foram: febre, tosse, secreção nasal e sintomas de via aérea superior. Apenas 13% tiveram pneumonia leve e 14% pneumonia com quadro grave, o que confirma que as crianças em comparação aos adultos, apresentam formas mais brandas da doença.

As diferenças nas características clínicas de COVID-19 relacionadas a idade podem ser explicadas pelo envelhecimento estar associado ao aumento do número de expressão de ACE2, que promove a entrada do vírus na célula¹³.

Segundo a análise de Palmeira P *et al*¹⁵, as crianças podem apresentar uma diminuição da expressão de ACE2 e de protease celular transmembrana serina 2 (TMPRSS2) que facilitam a entrada do vírus e sua replicação, o que as tornam menos suscetíveis a infecção. A análise aborda um estudo de células pulmonares ao longo da idade que apresentou um aumento na expressão de ACE2 e TMPRSS2 em adultos comparado com pulmões jovens⁸.

Assim como a hipótese anterior, Lingappan K *et al*⁸ verificaram que ocorre uma mudança nas enzimas ACE2 e ACE aumentando com a idade, o que ocasiona um aumento nos níveis de angiotensina II levando a uma inflamação descontrolada e aumento de lesão pulmonar.

No recém-nascido e nos indivíduos idosos, o sistema imunológico é considerado imaturo, com uma atividade reduzida de neutrófilos e macrófagos, redução de apresentação de antígenos pelas células dendríticas e a diminuição da defesa por células natural killer (NK). Porém, a resposta imune exacerbada ao vírus em pacientes adultos pode induzir o agravamento da infecção pulmonar por SARS-CoV-2⁸.

Em 2002 foi observado que nos casos de infecção por SARS-CoV as crianças eram menos acometidas pela doença, uma das hipóteses era de que a fase de deterioração respiratória nos adultos era imunomediada e não relacionada a replicação viral⁸.

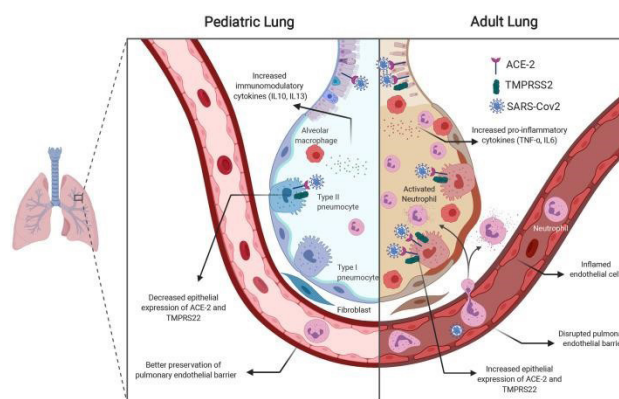
A resposta inicial devido a infecção por SARS-CoV-2 envolve os componentes da imunidade inata como a indução de IFN-1, neutrófilos e células natural killer (NK), que, em sequência são assumidos por resposta da imunidade adaptativa com ação de linfócitos T e B¹⁶. Na infecção por COVID-19, a ativação exacerbada de macrófagos e a produção de IL-6 resulta em uma tempestade de citocinas com dano em células endoteliais gerando extravasamento capilar o que resulta na Síndrome do Desconforto

Respiratório Agudo (SDRA)¹⁶.

De Candia P *et al*¹⁷ mostram as principais citocinas que caracterizam a tempestade em pacientes com COVID-19 grave são da família de interleucinas IL-6, IL-1, IL-8 e aumento de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Além disso, os autores propõem que esse aumento de citocinas inflamatórias teve impacto na sobrevivência de células T, e a diminuição dessas células pode aumentar a resposta inflamatória durante a infecção, ocasionando uma resposta imune ineficaz, que corrobora com Kim JS *et al*¹⁸ que mostraram em seu estudo que a linfocitopenia está associada a gravidade de COVID-19 em pacientes adultos.

Lingappan K *et al*⁸ mostraram que a resposta de células T específicas para vírus, mesmo na ausência de ativação da resposta imune inata, em um modelo de infecção por SARS-CoV adaptado para camundongos, foi suficiente para conter a doença e diminuir a mortalidade. E que a linfocitopenia em adultos, agravada pelo processo de envelhecimento na resposta imune adaptativa, pode apresentar um papel no aumento da virulência do SARS-CoV-2 em adultos comparado a população pediátrica.

Figura 1: Fatores diferenciais da infecção por SARS-CoV-2 entre crianças e adultos, como a diminuição de fatores de entrada (ACE2 e TMPRSS2), aumento de citocinas anti-inflamatórias (IL10, IL13) no pulmão pediátrico, e no pulmão adulto onde se tem aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL6, TNF- α), ativação de neutrófilos e aumento de fatores da entrada do vírus no sistema respiratório.



Retirado de: Lingappan K, Karmouty QH, Davies J, Akkanti B, Harting MT. Understanding the age divide in COVID-19: why are children overwhelmingly spared?. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(1):L39–L44.

Outro fator que pode contribuir para o agravamento da doença segundo Lingappan K *et al*⁸, é o desequilíbrio na produção de citocinas anti-inflamatórias e o declínio dos níveis de produção da IL-10 com a idade. Os autores verificaram em um estudo em pulmões de murinos adultos que esses apresentaram níveis baixos de IL-10 e IL-13 e produziram níveis altos de citocinas pró-inflamatórias levando a ativação de neutrófilos e macrófagos, o que não aconteceu em pulmões jovens. Por outro lado, camundongos jovens aumentaram a produção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e IL-13.

CONCLUSÃO

Nesta revisão de literatura, foi possível elucidar os fatores que interferem na suscetibilidade por COVID-19 e na resposta imune diferente entre crianças e adultos.

A suscetibilidade de COVID-19 ser menor em crianças pode estar relacionada a menor quantidade de receptores ACE2 e TMPRSS2, enquanto a resposta imune está relacionada a uma maior liberação de citocinas pró-inflamatórias e redução de células T em adultos, ao contrário em crianças que podem apresentar um aumento da liberação de citocinas anti-inflamatórias, levando a uma resposta imune mais eficaz.

É preciso realizar mais pesquisas de campo usando a comparação entre crianças e adultos para esclarecer definitivamente as diferenças na resposta imune frente ao vírus.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19). World Health Organization; 2020 [acesso 13 de maio 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
2. Xu J, Ma XP, Bai L, Wang M, Deng W, Ning N. A systematic review of etiology, epidemiology, clinical manifestations, image findings, and medication of 2019 Corona Virus Disease-19 in Wuhan, China. *Medicine*. 2020; 99(42):e22688.
3. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2020;49(2):199-213.
4. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. WHO; 2020.
5. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi HA, Al-Marzouqi A, *et al.* SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses*. 2020;12(5):526.
6. Najm A, Alunno A, Mariette X, Terrier B, De Marco G, Emmel J, *et al.* Pathophysiology of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic literature review to inform EULAR points to consider. *RMD Open*. 2021;7(1):e001549
7. Williams P, Howard-Jones AR, Hsu P, Palasanthiran P, Gray PE, McMullan BJ, *et al.* SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology*. 2020;52(7):801-808.
8. Lingappan K, Karmouty QH, Davies J, Akkanti B, Harting MT. Understanding the age divide in COVID-19: why are children overwhelmingly spared?. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(1):L39–L44.
9. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Sushil Rao J, Abrahao-Machado LF, *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal*. 2020;96:753-758.
10. Buonsenso D, Sali M, Pata D, De Rose C, Sanguinetti M, Valentini P, *et al.* Children and COVID-19: Microbiological and immunological insights. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(10):2547–2555.
11. Wallentin L, Lindback J, Eriksson N, Hijazi Z, Eikelboom J, Ezekowitz M, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4037-4046.
12. Rivellesse F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmune Rev*. 2020;19(6):102536.
13. Li B, Zhang S, Zhang R, Chen X, Wang Y, Zhu C. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020;8:591132.
14. Rabha AC, Junior FIDO, de Oliveira TA, Cesar RG, Fongaro G, Mariano RF, *et al.* Clinical Manifestations Of Children And Adolescents With Covid-19: Report Of The First 115 Cases From Sabará Hospital Infantil. *Rev. paul. pediatr*. 2021; 39:e2020305.
15. Palmeira P, Barbuto JAM, Clovis AAS, Magda CS. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children?. *Clinics*. 2020;75:e1947.
16. Polat C e Ergunay K. Insights into the virologic and immunologic features of SARS-COV-2. *World J Clin Cases*. 2021;9(19): 5007–5018.
17. De Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, Matarese G. T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 Infection. *Trends Immunol*. 2020;42(1):18–30.
18. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, *et al.* Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1): 316–329.