

A influência da variação da expressão de ACE2 na severidade da COVID-19 em adultos e crianças: uma revisão sistemática**The variation of ACE2 expression influence in the severity of COVID-19 in adults and children: a systematic review**

DOI:10.34115/basrv4n6-039

Recebimento dos originais:04/11/2020

Aceitação para publicação: 13/12/2020

Pedro Mafra de Andrade

Acadêmico de medicina

Universidade Federal de Alagoas - Faculdade de Medicina

UFAL Campus A.C. Simões

Endereço:Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - Al, Brasil, cep: 57072-970

E-mail: pedromafra@globo.com

Samuel Cavalcante Souza Barbosa

Acadêmico de medicina

Universidade Federal de Alagoas - Faculdade de medicina

UFAL Campus A.C. Simões

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - Al, Brasil, cep: 57072-970

E-mail: samuelcavalcante541@hotmail.com

Voney Fernando Mendes Malta

Acadêmico de medicina

Universidade Federal de Alagoas - Faculdade de Medicina

UFAL Campus A.C. Simões

Endereço:Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - Al, Brasil, cep: 57072-970

E-mail: voneym.malta@gmail.com

Paulo Henrique Alves da Silva

Acadêmico de medicina

Universidade Federal de Alagoas - Faculdade de Medicina

UFAL Campus A.C. Simões

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - Al, Brasil, cep: 57072-970

E-mail: paulohenriqueas@gmail.com

Rafael Wanderley Persiano Malta

Acadêmico de medicina

Universidade federal de alagoas - faculdade de medicina

UFAL Campus A.C. Simões

Endereço:Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - Al, Brasil, cep: 57072-970

E-mail: rafaelwpm2013@gmail.com

Vinicius de Almeida Galindo

Acadêmico de medicina

Universidade Federal de Alagoas - Faculdade de medicina

UFAL Campus A.C. Simões

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - Al, Brasil, cep: 57072-970

E-mail: vinicius.galindog01@gmail.com**Vitor de Góes Lima Dantas**

Doutor em ciências biológicas (genética humana)

Centro de pesquisas sobre o genoma humano e células-tronco, departamento de genética e biologia evolutiva, instituto de biociências, universidade de São Paulo

Universidade de São Paulo, São Paulo - SP, Brasil, cep: 05508-090

E-mail: vitorgeldantas1983@gmail.com**RESUMO**

A COVID-19 é uma doença que afeta menos crianças que adultos, sendo o primeiro grupo afetado em um grau menos severo. A expressão de ACE2, receptor do vírus SARS-CoV-2 na célula humana, é um dos fatores que pode influenciar nesse fato. Com isso, a revisão sistemática investigou a forma como o vírus SARS-CoV-2 infecta as células humanas com ênfase na diferença da gravidade da infecção com base na expressão desigual de ACE2 entre adultos e crianças. Para tal, foram utilizadas as bases de dados SciELO, PubMed e ScienceDirect para a seleção dos artigos, sem restrição de linguagem e publicados em 2020. Os artigos procurados foram os que tratavam da expressão de ACE2 e infecção por SARS-CoV-2 em adultos e crianças, seguindo critérios de inclusão e exclusão. Assim, foram selecionados dez artigos e utilizados sete, além de trinta retirados das referências dos textos selecionados. Os dados coletados demonstraram a presença de mais casos e maior gravidade da infecção em adultos, além de um aumento progressivo da expressão de ACE2 com o avanço da idade, a qual está relacionada ao prolongamento do ciclo de vida do vírus e à melhora da sua replicação. Com isso, reforça-se a hipótese de que o aumento da expressão da ACE2 conforme a idade é um fator decisivo para infecção e gravidade da doença, embora não seja o único.

Palavras-Chave: SARS-CoV-2, COVID-19, Adulto, Criança, ACE2.

ABSTRACT

COVID-19 disease affects less children than adults and the first group when affected has less severe cases. The expression of ACE2, the human receptor to SARS-CoV-2 virus, is one of the factors that can influence this fact. Thus, this systematic review investigated how the SARS-CoV-2 virus infects human cells with an emphasis on the difference in the severity of the infection based on the uneven expression of ACE2 between adults and children. For this regard, SciELO, PubMed and ScienceDirect databases were used for the selection of articles, without language restriction and published in 2020. The searched articles were those that talked about ACE2 expression and SARS-CoV-2 infection in adults and children, following inclusion and exclusion criteria. Thus, ten articles were selected and seven were used, furthermore thirty were taken from the references of the selected texts. The database showed the presence of more cases and greater severity of the infection in adults, in addition to a progressive increase in the expression of ACE2 with aging, which is related to the prolongation of the virus life cycle and improvement of its replication. This asserts the hypothesis that the increase of ACE2 expression by age is a decisive factor for infection and disease severity, although it is not the only one.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Adult, Child, ACE2.

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2020, em Wuhan, na China, uma nova doença surgiu, a COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, um novo vírus da família coronavírus que se espalhou rapidamente pelo mundo. Até o dia 27 de Julho de 2020 16.330.977 casos e mais de 650 mil mortes foram confirmadas (JOHN HOPKINS UNIVERSITY, 2020; ZHU et al., 2020). O SARS-CoV-2 não é o primeiro vírus da família dos coronavírus a ocasionar um surto de proporções pandêmicas. Em 2002 houve um surto ocasionado pelo SARS-CoV-1 (KUIKEN et al., 2003) e, em 2012, outro surto, dessa vez ocasionado pelo MERS-CoV (*MERS* - Síndrome respiratória do Oriente Médio) (ZAKI et al., 2012). A COVID-19 apresenta como sintomas mais comuns febre, tosse, mialgia e fadiga muscular e, como sintomas menos comuns produção de escarro, dor de cabeça, hemoptise (tosse com sangue) e diarreia (LIU et al., 2020).

O SARS-CoV-2 possui bastante semelhança com o vírus responsável pelo surto de 2002 (SARS-CoV-1), visto que compartilham 79.6% da identidade de sequência genética (ZHOU et al., 2020). Além disso, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), um receptor de membrana celular, é utilizada pelos dois vírus para entrar na célula. Além do mais, ambos necessitam de outra proteína, a serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2) necessária para a preparação da proteína *spike* viral (HOFFMANN et al., 2020).

Em crianças, a infecção por COVID-19 pode ser classificada em 5 diferentes tipos: Assintomática, que não apresenta sintomas clínicos, apesar de possuir exame sorológico positivo; Leve, que apresenta apenas sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior, sem acometimento do pulmão, podendo também apresentar febre e/ou sintomas gastrointestinais, como náusea, vômito e diarreia; Moderado, em que ocorre pneumonia, com tosse e febre frequente, mas sem falta de ar nem hipoxemia aparente; Grave, que geralmente progride em uma semana para dispneia, cianose central ou outras manifestações hipóxicas, com saturação de oxigênio inferior a 92%; Crítica, em que rapidamente se desenvolve a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ou ocorre falência respiratória, podendo também apresentar disfunções cardiovasculares e renais, choque e encefalopatia (FANG et al., 2020; DONG et al., 2020).

2 METODOLOGIA

Foi elaborado o seguinte algoritmo de busca: (SARS-CoV-2 OR COVID-19) AND (Adults OR Children) AND ACE2. Esse algoritmo foi usado para selecionar artigos publicados nas bases de dados SciELO (2), PubMed (120) e ScienceDirect (609) até o dia sete de julho. Inicialmente foram selecionados zero artigos do SciELO, 16 do PubMed e 22 do ScienceDirect após a leitura dos títulos. Em seguida, foi feita a leitura dos resumos dos artigos, reduzindo os selecionados para 13 do PubMed e nove do ScienceDirect. Após isso, foi realizada a leitura completa, reduzindo novamente os selecionados

para cinco do PubMed e cinco do ScienceDirect. Por fim, desses dez artigos aprovados foram usados sete para a confecção do texto. Além desses artigos, foram utilizadas as referências dos dez artigos aprovados para selecionar mais 30 artigos que ajudaram a compor o texto.

Os critérios de inclusão utilizados na seleção dos estudos foram: descrever a infecção por SARS-Cov-2 em crianças ou adultos; relacionar variações de expressão de ACE2 com a variação da gravidade da infecção por SARS-CoV-2; tratar da expressão do ACE2 no trato respiratório.

Os critérios de exclusão utilizados na escolha dos estudos foram: não abordar o subtema da gravidade da infecção; analisar a infecção em apenas idosos; não abordar humanos; focar em pacientes com doenças associadas. Além disso, também foi excluída uma das cópias de textos duplicados entre as plataformas.

Para a avaliação do risco de viés um revisor o fez e o restante dos autores verificou-as, para isso foi usado a ferramenta Cochrane de risco de viés (versão 2) para ensaios clínicos randomizados e a escala Newcastle Ottawa ou ROBINS-I para estudos não randomizados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

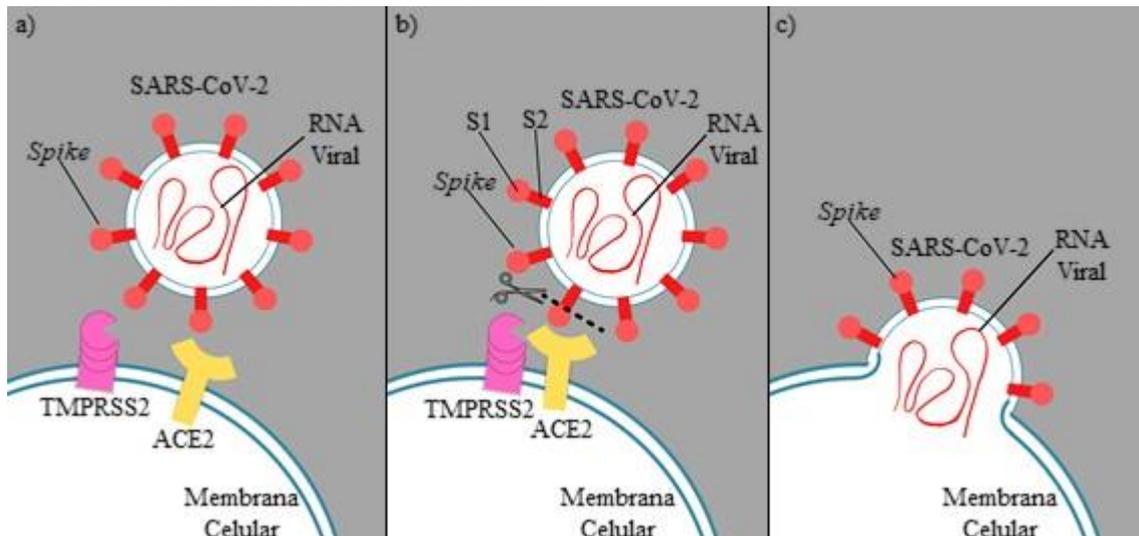
A INFECCÃO

O vírus SARS-CoV-2 é transmitido principalmente através de gotículas respiratórias e contato próximo com o paciente infectado, incluindo os pacientes assintomáticos (LAN et al., 2020; LYU et al., 2020). As gotículas, que podem ser de vários tamanhos, carregam as partículas virais do paciente infectado pelo ar e são a forma mais comum de transmissão do SARS-CoV-2. São liberadas a partir de tosse ou espirro, podem viajar por vários metros e pousar em diversos tipos de superfícies, como mesas, maçanetas e outros objetos, onde os vírus presentes nas gotículas podem sobreviver por até cinco dias à temperatura ambiente (25 graus Celsius) e contaminar novas pessoas quando estas entram em contato com a superfície contaminada e levam, normalmente as mãos e dedos contaminados à boca e nariz, onde o vírus entra em contato com a mucosa dessas regiões. No entanto, a capacidade de infectar novos indivíduos a partir dessas partículas virais diminui após duas horas (XU et al., 2020; MORGENSTERN, 2020; WANG e DU, 2020; CAI et al., 2020). Outros modos de transmissão do vírus são a partir das fezes, secreções lacrimais e aerossóis, em que as partículas de vírus já foram encontradas, entretanto não há evidências concretas afirmando que essas outras formas de transmissão podem infectar outros indivíduos (LYU et al., 2020).

Como o vírus foi recém-identificado, em teoria, ninguém possui imunidade pré-existente para ele, assim todos os seres humanos podem ser considerados suscetíveis à infecção (LYU et al., 2020; YUAN et al., 2020).

A doença tem início quando o indivíduo inala ou ingere gotículas contendo o vírus. É provável que ao entrar em contato com o epitélio das vias e cavidades nasal e/ou oral o vírus se ligue à ACE2, um receptor celular presente na membrana da célula hospedeira (ROBERTS et al., 2020). Além da ACE2, a TMPRSS2 também é importante para a infecção, visto que enquanto o receptor ACE2 é expresso em pulmões, células cardíacas, intestino e outros tecidos, ele é co-expresso a TMPRSS2 no epitélio respiratório e entérico (CAI et al., 2020; YAN et al., 2020). A partir da TMPRSS2 é que ocorre a iniciação da proteína *spike* (proteína S) do *SARS-CoV-2* para sua ligação com o receptor ACE2 (ROBERTS et al., 2020; EASTIN e EASTIN, 2020; SAHEB SHARIF-ASKARI et al., 2020). A proteína S é clivada em duas subunidades, S1 e S2, pela TMPRSS2 (HOFFMANN et al., 2020; WRAPP et al., 2020; WALLS et al., 2020). Com isso, é exposto na subunidade S1 um domínio de ligação ao receptor (RBD) e na subunidade S2 é exposto outro local de clivagem (WRAPP et al., 2020). A ACE2 interage com o domínio de ligação do receptor da subunidade S1 e a subunidade S2 facilita a fusão com a célula hospedeira a partir da ação das proteases celulares TMPRSS2 no sítio de clivagem (figura 1) (WRAPP et al., 2020; MENG et al., 2020). A subunidade S2 apresenta 6 domínios de repetição hepta (HR), sendo três HR1 e três HR2, que formam hélices anti-paralelas, o que permite o processo de fusão com a bicamada lipídica da célula hospedeira (CAI et al., 2020; XIA et al., 2020). A fusão do envelope viral com as membranas celulares, resulta na entrada do capsídeo viral na célula. Uma vez dentro da célula, a proteína RdRp, uma polimerase viral de RNA dependente de RNA, replica o genoma viral dentro da célula hospedeira (MCKEE et al., 2020). Por sua vez, as duas proteases virais 3CLpro e PLpro processam o produto de tradução de polipeptídeos do RNA genômico nos componentes proteicos estruturais e não estruturais vitais para a replicação e empacotamento de uma nova geração de vírus (MORSE et al., 2020). Isso possibilita que o vírus realize a tradução de seu código genético e, posteriormente, a sua replicação (ROBERTS et al., 2020; EASTIN e EASTIN, 2020; SAHEB SHARIF-ASKARI et al., 2020).

Figura 1: 1a - Esquema ilustrativo do vírus, da membrana celular e das proteínas TMPRSS2, ACE2 e Spike. 1b- Processo de infecção viral através da interação das proteínas do vírus Sars-Cov-2 com as proteínas TMPRSS2 e ACE2, evidenciando a clivagem da proteína Spike em S1 e S2 por TMPRSS2 e suas interações com ACE2. 1c - Momento da infecção, quando ocorre a fusão da membrana viral com a membrana celular.



Em um primeiro momento, a célula hospedeira já infectada pelo vírus pode levar o indivíduo afetado a infectar outras pessoas, uma vez que ocorre uma propagação acelerada do vírus dentro da célula, essa propagação inicial não aumenta significativamente a carga viral (ROBERTS et al., 2020). Após a infecção, a expressão da ACE2, a produção de citocinas (principalmente quimiocinas) e interleucinas (IL-1, IL-10, IL-8 e IL-6) aumentam, além de se observar uma regulação da imunidade por células B ativadas. Essa maior expressão de ACE2 está interligada ao aumento das respostas imunes inatas e respostas imunes adaptativas, regulação de linfócito B e secreção de citocinas, bem como a uma resposta inflamatória aumentada induzida por IL-1, IL-10, IL-6 e IL-8. Especula-se que a disfunção do sistema imunológico está relacionada a alta expressão de ACE2 e, conseqüentemente, a um aumento na liberação de citocinas, ocasionando uma resposta inflamatória exagerada, a qual pode estar relacionada à piroptose, uma forma inflamatória de apoptose (LI et al., 2020).

As atividades virais são aprimoradas 48 horas após a infecção, como seu ciclo de vida, transcrição e entrada na célula hospedeira. Além disso, há um estímulo para a produção e ativação de células T (LI et al., 2020). Pacientes infectados possuem níveis mais altos de IL-1 β , IFN, IP-10 (proteína 10 induzida por INF γ) e CCL-2, a qual possivelmente ativa células T tipo 1 e potencializa a atividade celular citotóxica da célula T (YE et al., 2020). Papéis cruciais são desempenhados também por IL-1, IL-6, INF γ e TNF- α na tempestade de citocinas (CAI et al., 2020). O IL-6 é um mediador pró-inflamatório crucial necessário para promover a atividade Th17, o que inibe a atividade regulatória da célula T e ocasiona na sua maturação citotóxica e auto-reatividade (CAI et al., 2020; ROBERTS et al., 2020; LI et al., 2020; SAFADI, 2020).

Com o início dos sintomas, durante a primeira semana, a carga viral torna-se mais alta e é possível isolar o vírus em amostras de escarro e *swabs*, mas após o 8º dia o vírus viável dificilmente é isolado, apesar de ainda haver altas cargas virais (ROBERTS et al., 2020; WÖLFEL et al., 2020).

Nos casos mais graves, o aumento exagerado na liberação das citocinas ocasiona uma resposta imune exacerbada. Essa resposta imune acentuada é caracterizada por uma ativação sincronizada de citocinas pró-inflamatórias (como interleucinas e fator de necrose tumoral - TNF- α), fator estimulador de colônias (LCR) de granulócitos e várias quimiocinas em níveis elevados (ROBERTS et al., 2020; PUJA et al., 2020).

A COVID-19 pode progredir para uma pneumonia viral grave, por meio da lesão inflamatória grave nos pulmões gerada por essa resposta imune disfuncional ocasionada pela elevação exagerada das citocinas (CAI et al., 2020). As citocinas atraem células imunes para os pulmões, principalmente linfócitos T citotóxicos, que são essenciais para matar células infectadas por vírus (PROMPETCHARA et al., 2020), visto que reconhecem antígenos intracitoplasmáticos por moléculas Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) de classe I das células infectadas e, assim, quando os linfócitos T citotóxicos aderem à célula alvo, proliferam e a eliminam por citotoxicidade. Os linfócitos T citotóxicos induzem a via de morte celular programada (apoptose) pela ação de perforinas e granzinas, além de pela expressão do receptor Fas L (CD95) (PARKIN e COHEN, 2001). Esse processo leva a uma lesão pulmonar com aspecto difuso e sinais como descamação das células alveolares, formação de membrana hialina e edema pulmonar, que se manifesta como SDRA (CAI et al., 2020). Essa manifestação caracteriza-se pela diminuição da complacência pulmonar, desvio pulmonar da direita para esquerda e alto recrutamento pulmonar, mecanismo em que o próprio corpo tenta utilizar mais alvéolos em decorrência do aumento de tecido pulmonar não aerado (ROBERTS et al., 2020; GATTINONI et al., 2020).

A EXPRESSÃO

Foram confirmados 149.760 casos por laboratório como afetados pela COVID-19 nos EUA entre 12 de fevereiro de 2020 e 2 de abril de 2020, dentre esses 149.082 eram de idade conhecida. 2.572 (1,7%) eram crianças menores de 18 anos. Nas crianças, a estimativa de hospitalização foi de 5,7% a 20% dos casos, sendo que apenas entre 0,58% a 2% dos casos necessitaram de UTI. Nos adultos a variação de idade foi de 18 a 64 anos e a taxa de hospitalização variou entre 10% e 33%, sendo que 1,4-4,5% dos casos necessitaram de UTI. Essas variações entre as taxas de hospitalização ocorreram pela falta de dados da hospitalização tanto de adultos quanto de crianças (USA, 2020).

No grupo de crianças menores de 18 anos, mais de um terço das hospitalizações ocorreram em menores de um ano. Apenas três crianças morreram no estudo anterior, porém COVID-19 ainda precisa

ser confirmado como a causa (USA, 2020). Na China, outro estudo com 2.143 pacientes pediátricos registrou que apenas 5,9% dos casos foram considerados graves ou críticos, enquanto em adultos essa taxa foi de 18,5%. No público infantil, foi relatado uma diminuição gradativa na quantidade de casos críticos e graves até 15 anos. A maioria dos casos críticos ou graves ocorreu em crianças menores de um ano (10,6%). Apenas uma criança morreu nesse estudo (DONG et al., 2020). Esses dados demonstram tanto uma menor taxa de infecção quanto de gravidade da doença em crianças quando comparadas a adultos, fato evidenciado pelo menor número de crianças hospitalizadas e pela menor taxa de casos críticos e graves. A maior taxa de hospitalização e casos graves e críticos em crianças menores de um ano em comparação ao restante do público infantil é um achado singular que não pode ser explicada apenas pela diferente expressão de ACE2 em crianças e adultos.

As crianças também estão sujeitas a outros fatores que podem ter relações com essas diferenças. Elas desempenham poucas atividades, passando mais tempo em isolamento domiciliar. Também é possível que elas sejam atingidas por formas mais leves do vírus, pois ele está sujeito a passar por erros durante sua replicação, mutação e sobrevivência, o que pode resultar em um vírus de segunda ou terceira geração, com um declínio em sua virulência, caso elas sejam infectadas por contato domiciliar. Crianças também são menos acometidas por doenças comuns de adultos, fumam menos e possuem respostas imunológicas diferentes deles, pois sua resposta inata é mais eficaz e ativa, resultando em uma sintomatologia mais leve (SU et al., 2020). As crianças também possuem uma menor expressão de ACE2 quando comparadas a adultos, fato que talvez seja o mais expressivo no menor acometimento infantil.

Em um estudo com transcriptomas de bases de dados públicas de expressão gênica foram encontrados uma menor expressão de ACE2 e TMPRSS2 no epitélio bronquial e nasal de crianças quando comparadas a adultos ($p < 0,0001$). Essa diferença era ainda maior no trato respiratório superior ($p = 0,032$ e $p = 0,002$, respectivamente) (SAHEB SHARIF-ASKARI et al., 2020). Esse dado é corroborado por outro estudo com 305 indivíduos entre quatro e 60 anos, focado na expressão de ACE2 no epitélio nasal, que encontrou o aumento da expressão desse gene de forma linear conforme a idade, independente do sexo. Essa diferença era ainda mais evidente em crianças menores de 10 anos quando comparada a maiores de 25 anos ($p = 0,001$) (BUNYAVANICH et al., 2020). Contudo, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de ACE2 e TMPRSS2 no sangue e na saliva de crianças e adultos. Com isso, infere-se que a transmissão se sobressai na cavidade nasal em comparação com a cavidade oral (SAHEB SHARIF-ASKARI et al., 2020). Além disso, o aumento gradativo da expressão do receptor com a idade pode sugerir uma maior susceptibilidade à infecção, o que explicaria o fato de crianças serem menos infectadas e apresentarem quadros mais leves que os de adultos.

Também foi demonstrado um aumento na expressão de ACE2 e TMPRSS2 em pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) quando comparados às saudáveis (ACE2, $p = 0.003$; TMPRSS2, $p = 0.0002$), o mesmo ocorreu com os fumantes (ACE2, $p = 0,002$; TMPRSS2, $p < 0,0001$). Em crianças asmáticas, não houve alteração na expressão de ACE2 no epitélio bronquial, mas a expressão de TMPRSS2 estava significativamente aumentada em comparação com crianças saudáveis ($p = 0,0002$) (SAHEB SHARIF-ASKARI et al., 2020). Como contraponto, outro estudo identificou que não houveram diferenças significativas na expressão de ACE2 em pessoas com doenças pulmonares obstrutivas (DPOC e Asma). Entretanto, esse mesmo estudo encontrou um aumento da expressão de ACE2 em fumantes de longo prazo, assim como observado no primeiro ($p < 0,05$) (LI et al, 2020). Além disso, em pacientes com Diabetes e Hipertensão foi observado um aumento significativo na expressão de ACE2 e TMPRSS2 no sangue comparado com pessoas saudáveis ($p < 0,0001$) (SAHEB SHARIF-ASKARI et al., 2020). Isso pode sugerir que fatores de risco mais associados a adultos, como os comportamentais (hábito de fumar e alimentação), também podem levar ao aumento do risco de contaminação e gravidade da doença por estarem associados ao aumento da expressão de ACE2.

Em testes realizados com SARS-CoV-1 foram observados uma diminuição da expressão de ACE2 após a infecção por esse vírus em células epiteliais pulmonares da linhagem Calu-3 quando comparado com células controle não infectadas da mesma linhagem ($p < 0.001$ tanto após 24h quanto após 48h), no entanto não foi encontrada nenhuma diferença significativa em relação a expressão de TMPRSS2 (SAHEB SHARIF-ASKARI et al., 2020). Contrário a esse achado, em outro estudo houve um aumento da expressão de ACE2 em células epiteliais infectadas por SARS-CoV-1 após 24h em comparação aos níveis após 12h ($p = 0,026$), permanecendo ainda elevada após 48 h (LI et al., 2020). Uma diminuição drástica da expressão de ACE2 no pulmão é tido como relacionada à SDRA (SAHEB SHARIF-ASKARI et al., 2020). Pela similaridade entre o SARS-CoV-1 e o SARS-CoV-2, supõe-se que possa ocorrer um mecanismo parecido para o desenvolvimento da SDRA na COVID-19.

A ACE2 está relacionada com a imunidade adaptativa, e sua expressão aumentada pode estar relacionada com o aumento dos níveis de citocinas em pacientes críticos com COVID-19, causando um aumento acentuado na liberação de citocinas. Além disso, a alta expressão de ACE2 pode prolongar o ciclo de vida do vírus, melhorar a replicação e mediar a penetração no hospedeiro (LI et al., 2020). Isso fortalece a ideia de que a susceptibilidade e severidade do vírus possam estar relacionadas aos níveis quantitativos e qualitativos do receptor ACE2 no organismo.

4 CONCLUSÃO

A ACE2 é a porta de entrada para a infecção viral e é expressada diferentemente entre crianças e adultos, possuindo um aumento linear conforme o aumento da idade, além de aparentar também ser

regulado por outros fatores como o tabagismo, que é mais presente na população adulta. Desse modo se supõe que a maior expressão de ACE2 encontrada em adultos pode facilitar a infecção e influenciar no desenvolvimento de piores quadros de *COVID-19*, como observado na diferença das taxas de infecção e de casos graves e críticos, que são maiores em adultos. Entretanto, deve-se reconhecer que outros fatores, como a imunidade ou exposição, também são importantes para o desenvolvimento da doença, não sendo apenas um único fator capaz de explicar os diferentes rumos que uma doença pode tomar.

REFERÊNCIAS

- 1 - John Hopkins University. **COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- 2 - ZHU, Na et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- 3 - KUIKEN, Thijs et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 362, n. 9380, p. 263–270, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13967-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13967-0).
- 4 - ZAKI, Ali M et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 367, n. 19, p. 1814–1820, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.
- 5 - LIU, Yingxia et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. **Science China. Life sciences**, [s. l.], v. 63, n. 3, p. 364–374, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
- 6 - ZHOU, Peng et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, [s. l.], v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- 7 - HOFFMANN, Markus et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [s. l.], v. 181, n. 2, p. 271-280.e8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- 8 - FANG F, ZHAO D, CHEN Y, et al. [Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition)]. **Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics**, China, v. 58, n. 0, p. E004, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.001>.
9. DONG, Yuanyuan et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. **Pediatrics**, [s. l.], v. 145, n. 6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
10. LAN, Lan et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. **JAMA**, [s. l.], v. 323, n. 15, p. 1502–1503, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>.
11. LYU, Jinglu et al. Reflection on lower rates of COVID-19 in children: Does childhood immunizations offer unexpected protection? **Medical Hypotheses**, [s. l.], v. 143, p. 109842, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109842>.
12. XU, Guogang et al. Clinical Pathway for Early Diagnosis of COVID-19: Updates from Experience to Evidence-Based Practice. **Clinical reviews in allergy & immunology**, [s. l.], v. 59, n. 1, p. 89–100, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08792-8>.
13. MORGENSTERN, Justin. Aerosols, droplets, and airborne spread: everything you could possibly want to know. **First10EM**, 2020. Disponível em: <https://first10em.com/aerosols-droplets-and-airborne-spread/>
14. WANG, Juan; DU, Guoqiang. COVID-19 may transmit through aerosol. **Irish journal of medical science**, [s. l.], v. 189, n. 4, p. 1143–1144, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02218-2>.
15. CAI, Alice et al. COVID-19: Catastrophic Cause of Acute Lung Injury. **South Dakota medicine : the journal of the South Dakota State Medical Association**, United States, v. 73, n. 6, p. 252–260, 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580257/#:~:text=The%20severe%20acute%20respiratory%20syndrome,injury%20and%20multiorgan%20system%20failure.>

16. YUAN, Jing et al. Clinical Characteristics on 25 Discharged Patients with COVID-19 Virus Returning. **medRxiv**, [s. l.], p. 2020.03.06.20031377, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20031377>.
17. ROBERTS, C Michael et al. COVID-19: a complex multisystem disorder. **Br J Anaesth**, [S. l.: s. n.], p. 238–242., 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.013>.
18. YAN, Renhong et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 367, n. 6485, p. 1444–1448, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>.
19. EASTIN, Carly; EASTIN, Travis. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China: Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. **Pediatrics**. 2020; Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>. **The Journal of Emergency Medicine**, 2020.
20. SAHEB SHARIF-ASKARI, Narjes et al. Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. **Molecular therapy. Methods & clinical development**, [s. l.], v. 18, p. 1–6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.013>.
21. WRAPP, Daniel et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science (New York, N.Y.)**, [s. l.], v. 367, n. 6483, p. 1260–1263, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
22. WALLS, Alexandra C. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, [s. l.], v. 181, n. 2, p. 281–292.e6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
23. MENG, Tong et al. The insert sequence in SARS-CoV-2 enhances spike protein cleavage by TMPRSS. **bioRxiv**, [s. l.], p. 2020.02.08.926006, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.926006>.
24. XIA, Shuai et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. **Cell research**, [s. l.], v. 30, n. 4, p. 343–355, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0305-x>.
25. MCKEE, Dwight L. et al. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. **Pharmacological research**, [s. l.], v. 157, p. 104859, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104859>.
26. MORSE, Jared S. et al. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. **ChemBiochem: a European journal of chemical biology**, [s. l.], v. 21, n. 5, p. 730–738, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>.
27. LI, Guoping et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. **Journal of autoimmunity**, [s. l.], v. 112, p. 102463, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102463>.
28. YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. **Journal of Infection**, [s. l.], v. 80, n. 6, p. 607–613, 2020. Disponível em: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
29. SAFADI, Marco Aurélio Palazzi. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. **Jornal de pediatria**, [s. l.], v. 96, n. 3, p. 265–268, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.04.001>.

30. WÖLFEL, Roman et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature**, England, v. 581, n. 7809, p. 465–469, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
31. PUJA, Mehta et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet (London, England)**, England, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, 16 mar. 2020. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
32. PROMPETCHARA, Eakachai; KETLOY, Chutitorn; PALAGA, Tanapat. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pacific journal of allergy and immunology**, Thailand, v. 38, n. 1, p. 1–9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0772>.
33. PARKIN, J; COHEN, B. An overview of the immune system. **Lancet (London, England)**, England, v. 357, n. 9270, p. 1777–1789, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7).
34. GATTINONI, Luciano et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
35. USA. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)**, [s. l.], v. 69, n. 14, p. 422-426, 10 abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
36. SU, Liang et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. **Emerging microbes & infections**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 707–713, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1744483>.
37. BUNYAVANICH, Supinda; DO, Anh; VICENCIO, Alfin. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. **JAMA**, [s. l.], v. 323, n. 23, p. 2427–2429, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707>.