

Análise do possível papel da doença renal crônica no prognóstico da covid-19 em pacientes pediátricos

An analysis of chronic kidney disease as a prognostic factor in pediatric cases of COVID-19

Autores

Bárbara Caroline Dias Faria¹ 

Luiz Gustavo Guimarães Sacramento¹ 

Carolina Sant' Anna Filipin¹ 

Aniel Feitosa da Cruz¹ 

Sarah Naomi Nagata¹ 

Ana Cristina Simões e Silva² 

¹Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil.

²Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Data de submissão: 21/09/2020.

Data de aprovação: 17/12/2020.

Correspondência para:

Ana Cristina Simões e Silva.

E-mail: acssilva@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0208>

RESUMO

A idade avançada atua como fator de risco para infecção grave por coronavírus 2 da Síndrome de Angústia respiratória aguda (Sars-CoV-2). Em contrapartida, crianças comumente apresentam curso clínico mais brando da Doença do coronavírus 2019 (covid-19). Entretanto, há associação entre covid-19 e Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C). Nesses casos, os pacientes apresentam pior evolução. Além disso, em presença de comorbidades, como doença renal crônica (DRC), a população adulta cursa com pior prognóstico. Este estudo objetivou, por meio de uma revisão narrativa, avaliar se a DRC contribuiu para pior prognóstico na covid-19 em pacientes pediátricos. Os estudos analisados mostraram ausência de casos graves, nenhum óbito e rápida recuperação tanto em crianças com DRC quanto nos pacientes pediátricos previamente hígidos. Contudo, alguns pacientes com MIS-C necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva e houve registro de óbitos, mas não foi possível relacionar a ocorrência de MIS-C com presença de DRC. Por outro lado, nos adultos, a DRC associou-se a risco aumentado de infecção grave por Sars-CoV-2, com maior índice de óbitos. As discrepâncias entre os grupos etários podem se dever a diferenças no sistema imunológico e no sistema renina-angiotensina, com maior expressão de ECA2 nas crianças. Nos pacientes em imunossupressão, ainda não foi determinado se este tratamento apresenta efeitos benéficos ou maléficos no curso da covid-19, com atual recomendação de se reduzir a dose de alguns medicamentos. Concluindo, não foi possível associar a DRC em crianças a piores prognósticos de covid-19, sendo necessários estudos com amostras mais significativas.

Descritores: Infecções por Coronavírus; Insuficiência Renal Crônica; Criança; Prognóstico.

ABSTRACT

Advanced age is a risk factor for severe infection by acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Children, however, often present with milder manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Associations have been found between COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Patients with the latter condition present more severe involvement. Adults with comorbidities such as chronic kidney disease (CKD) are more severely affected. This narrative review aimed to look into whether CKD contributed to more severe involvement in pediatric patients with COVID-19. The studies included in this review did not report severe cases or deaths, and indicated that pediatric patients with CKD and previously healthy children recovered quickly from infection. However, some patients with MIS-C required hospitalization in intensive care units and a few died, although it was not possible to correlate MIS-C and CKD. Conversely, adults with CKD reportedly had increased risk of severe infection by SARS-CoV-2 and higher death rates. The discrepancies seen between age groups may be due to immune system and renin-angiotensin system differences, with more pronounced expression of ACE2 in children. Immunosuppressant therapy has not been related with positive or negative effects in individuals with COVID-19, although current recommendations establish decreases in the dosage of some medications. To sum up with, CKD was not associated with more severe involvement in children diagnosed with COVID-19. Studies enrolling larger populations are still required.

Keywords: Coronavirus Infections; Renal Insufficiency, Chronic; Child; Prognosis.



INTRODUÇÃO

Na cidade chinesa Wuhan, houve, em dezembro de 2019, o início da disseminação de uma nova doença infecciosa, denominada doença do coronavírus 2019 (covid-19), cujo agente etiológico é o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (Sars-CoV-2)¹. Considerando o rápido avanço global, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou como pandemia, em 11 de março de 2020, a emergente situação de saúde². O Sars-CoV-2 representa uma grave ameaça à saúde pública, sendo responsável por um elevado número de mortes, além de dezenas de milhões de casos confirmados em todo o mundo. Até a conclusão deste trabalho, em 30 de agosto de 2020, o mundo registrava 25,03 milhões de casos confirmados, com taxas de incidência de 3.211 casos/milhão de pessoas e de letalidade de 3,4%, totalizando 843.158 óbitos e 108,17 óbitos/milhão de pessoas³.

Seis meses após o primeiro registro de covid-19 no Brasil, o 28º Boletim Epidemiológico Especial divulgou, com dados acumulados até o dia 22 de agosto de 2020, que 316.814 brasileiros infectados pelo Sars-CoV-2 foram hospitalizados, sendo que apenas 7.436 casos (2,3%) são de crianças de 0 a 19 anos. As crianças são subdivididas em grupos de menores de 1 ano, que contabilizam 1.934 casos, as de 1 a 5 anos contando com 1.862 casos e as de 6 a 19 anos, com 3.642 casos. Registrou-se um número total de óbitos de 111.258, sendo que 759 (0,6%) foram de casos pediátricos, dentre os quais 248 foram de menores de 1 ano, 123 foram de crianças com 1 a 5 anos e 388 óbitos foram do subgrupo de 6 a 19 anos. No grupo de 20 a 59 anos, foram registrados 29.522 óbitos (26%). Por outro lado, houve 80.977 (75%) óbitos de pessoas com 60 anos ou mais⁴.

Apesar de esses dados mostrarem que os pacientes pediátricos apresentam curso clínico mais brando da covid-19, a Síndrome Inflamatória Multissistêmica em Crianças (MIS-C) tem sido relatada como possível complicação rara e grave da infecção por Sars-CoV-2, cursando com pior prognóstico⁵.

Por outro lado, os adultos de meia-idade e os idosos apresentam alto risco de desenvolverem síndrome respiratória aguda grave (SRAG), complicações e morte. Ademais, há um consenso na literatura de que a idade avançada e as doenças subjacentes são importantes fatores de risco para infecção grave por Sars-CoV-2¹, tais como a Doença Renal Crônica (DRC)⁶. Entretanto, ainda não há informações

conclusivas sobre o possível papel da DRC no prognóstico da covid-19 em pacientes pediátricos.

OBJETIVOS

Este artigo de revisão tem por objetivo pesquisar na literatura se crianças com DRC são mais propensas a desenvolver um curso clínico mais grave da covid-19, quando comparadas a crianças sem DRC e a adultos com DRC.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada por meio de buscas nas seguintes bases eletrônicas de dados: PubMed, MEDLINE, Springer, WHO R&D Blueprint, BVS e Cochrane. Foram utilizados os descritores “Covid-19”, “Sars-CoV-2”, “Covid-19 and Child”, “Chronic Kidney Disease”, “Pediatric Kidney Transplantation”, “Chronic Kidney Disease dialysis”, “Children”, “Angiotensin-Converting Enzyme 2”, “Kawasaki Disease”. Foram incluídos estudos relatando dados sobre resultados pré-definidos e relacionados à infecção por Sars-CoV-2 em crianças com DRC, crianças sem DRC e adultos com DRC.

ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo é uma revisão de literatura e, portanto, não há necessidade de submissão à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Entretanto, é importante ressaltar que todos os preceitos éticos estabelecidos são respeitados no que se refere a zelar pela legitimidade das informações, privacidade e o sigilo das informações, quando necessárias.

RESULTADOS

PACIENTES PEDIÁTRICOS SEM DRC

Haiyan et al. analisaram 36 casos de crianças, com idade entre 1 a 16 anos, que testaram positivo para covid-19. Desse grupo, 17 (47%) pacientes apresentaram curso clínico leve, sendo 10 (28%) casos assintomáticos e 7 (19%) crianças com sintomas de infecção aguda de vias aéreas superiores. Dezenove (53%) crianças apresentaram curso clínico moderado, com pneumonia leve. Nenhum caso grave foi detectado. Os sintomas apresentados foram: febre (36%), tosse seca (19%), cefaleia (8%), dor de garganta (6%), vômito ou diarreia (6%), dispneia

ou taquipneia (3%) e congestão faríngea. Todas as crianças receberam tratamento com interferon alfa por aerossolização, duas vezes ao dia, 14 (39%) receberam xarope de lopinavir-ritonavir duas vezes ao dia e seis (17%) necessitaram de inalação de oxigênio. O tempo médio de internação foi de 14 dias⁷.

No norte da China, um estudo analisou 31 crianças, de 6 meses a 17 anos, internadas com RT-PCR positivo para Sars-CoV-2, que não apresentavam comorbidades. Desses casos, 4 (13%) eram assintomáticos, 13 (42%) tinham sintomas leves e 14 (45%) foram classificados como tipo comum. Nenhuma criança desenvolveu quadro grave. Do total, 20 (65%) crianças apresentaram febre, com intervalo de duração de 1 a 9 dias, sendo apenas um caso de febre alta (> 39,1°C), 9 casos de febre moderada (38,1 a 39,0°C) e 10 casos de febre baixa (37,3 a 38,0°C); 14 (45%) casos apresentaram tosse; 3 (10%) casos apresentaram fadiga; 3 casos (10%) apresentaram diarreia. Demais sintomas, como dor de garganta, coriza, tontura, dor de cabeça e vômitos, foram achados raros. Não foi constatada disfunção renal e de glicemia. Houve alteração de tomografia computadorizada de tórax em 14 crianças, dentre as quais 9 registraram nódulos e sombras desiguais de vidro fosco. A grande maioria dos pacientes (n = 29) recebeu tratamento com antivirais: 10 casos tratados com interferon (nebulizado ou pulverizado na boca, 6 a 10 dias); 1 caso tratado apenas com oseltamivir (oral, 2 vezes/dia, 2 dias); os demais receberam combinações com interferon (nebulização ou spray oral, 2-24 dias), fosfato de oseltamivir (oral, 2 vezes/dia, 5 dias), ribavirina (intravenosa, 9 a 13 dias), arbidol (oral, 6 a 16 dias), lopinavir/ritonavir (oral, 2 vezes/dia, 7 a 18 dias). No 18º dia, apenas um caso apresentou aumento de transaminase, sem demais reações adversas. Antibacterianos foram receitados para 6 crianças, por 5 a 11 dias. Duas crianças foram tratadas com infusão intravenosa de gamaglobulina (379 mg/kg/dia e 278 mg/kg/dia), ambas durante 4 dias. Além disso, 8 crianças receberam tratamento sintomático de medicina tradicional chinesa. Entre 7 a 23 dias, 25 crianças tornaram-se negativas; 6 crianças continuaram em isolamento hospitalar de curto prazo; 1 criança não teve alta devido a amigdalite supurativa aguda⁸.

Os respectivos estudos estão representados na Tabela 1.

KAWASAKI-LIKE E SÍNDROMES HIPERINFLAMÁTORIAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

No Brasil, um estudo acompanhou 79 crianças internadas em 19 unidades de terapia intensiva

pediátrica. Do grupo analisado, 41% das crianças apresentavam comorbidades prévias, sendo que 28% compreendiam as doenças neuromusculares, principalmente encefalopatia não progressiva, enquanto que doenças respiratórias crônicas, doenças onco-hematológicas, cardiopatias congênitas e desnutrição representaram juntas aproximadamente 27% do total. Também foram constatadas diabetes, prematuridade, doença hepática crônica e obesidade, que somadas correspondiam a 18% do total. Com esse estudo, Prata-Barbosa et al. objetivaram analisar os fatores preditivos para forma grave da covid-19. Assim, os dados dos pacientes foram distribuídos em subgrupos que correlacionaram sexo, raça, idade inferior a 1 ano e comorbidades (32-41%) à gravidade, representada pelo uso de ventilação mecânica invasiva (VMI). Os resultados tiveram intervalo de confiança (IC) de 95% e negaram relações diretas de sexo masculino (p = 0,32), de raça não branca (p = 0,80) e de idade inferior a 1 ano (p = 0,64) ao uso de VMI; por outro lado, o estudo mostrou que apenas a presença de comorbidades (p = 0,01) foi significativamente associada à gravidade. Os pacientes tinham entre 1 mês e 19 anos de idade, com média de 4 anos; 43 (54%) eram meninos e 36 (46%) eram meninas. Foram registradas 19 (24%) internações de crianças menores de 1 ano de idade, entre as quais 5 (26%) tinham comorbidades e 3 (16%) fizeram uso de VMI. Entre todos os pacientes que fizeram uso de VMI, 14 (18%), 10 (71%) tinham algum tipo de comorbidade, sendo que a DRC não estava entre os achados de condições crônicas. Além disso, o estudo analisou a incidência de MIS-C entre as 79 crianças, dentre as quais 10 (12,7%) desenvolveram MIS-C, sendo que 2 (20%) desses casos tinham algum tipo de comorbidade e 1 (10%) precisou de VMI; seus principais sintomas foram febre 8 (80%), taquipneia 6 (60%), vômito 6 (60%) e prostração 6 (60%). Também foi constatado que a principal apresentação clínica entre os casos de MIS-C era a doença semelhante a Kawasaki, presente em 6 pacientes (60%). Por outro lado, 69 (87,3%) crianças não desenvolveram MIS-C, entre as quais 30 (43%) apresentavam comorbidades e 13 (19%) precisaram de VMI; seus principais sintomas foram febre, 51 (75%); tosse, 36 (53%); taquipneia, 33 (49%); e SpO2 baixo (< 92%), 19 (28%). Mortes, 2 (3%), foram registradas apenas entre casos não MIS-C com comorbidades. De modo geral, as crianças com comorbidades eram mais velhas, com idade média de 7,5 anos; demandaram mais VMI (31% vs. 9%, p

TABELA 1 PACIENTES PEDIÁTRICOS SEM DRC

Autor	Desenho do estudo	Amostra	Resumo dos achados
Haiyan et al., 2020	Estudo coorte	36	- Nenhuma criança apresentou sintomas de covid-19 grave ou veio a óbito; - Limitação do estudo: pequeno tamanho da amostra. - Nenhuma criança desenvolveu quadro grave ou veio a óbito;
Wang et al., 2020	Análise retrospectiva	31	- Os pacientes pediátricos apresentaram rápida recuperação, com RT-PCR negativo para Sars-CoV-2, em média, entre 7 e 23 dias.

= 0,01); tinham mais frequentemente (25% vs. 4%, $p = 0,01$) diagnóstico de Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)⁹.

Feldstein et al. analisaram 186 pacientes de 0 a 21 anos com diagnóstico de MIS-C, a qual teve maior incidência no momento em que os índices de covid-19 estavam decrescendo nos Estados Unidos. Desses pacientes, 131 (70%) apresentaram RT-PCR, teste de anticorpos ou ambos positivos para infecção por Sars-CoV-2. Os 55 restantes (30%) tiveram contato com pessoas com covid-19. 135 (73%) eram hígidos previamente, sendo que as comorbidades nos outros não foram bem descritas. No estudo, 35 pacientes (19%) eram brancos não hispânicos, 46 (25%) eram negros não hispânicos, 9 (5%) eram de outra raça e não hispânicos, 57 (31%) eram hispânicos ou latinos e 41 (22%) eram de raça desconhecida. 132 pacientes (71%) tiveram envolvimento de no mínimo quatro sistemas, sendo que os mais comumente envolvidos foram gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%), hematológico (76%), mucocutâneo (74%) e respiratório (70%). 148 pacientes (80%) precisaram de tratamento em unidade de terapia intensiva, 37 (20%) precisaram de VMI e 8 (4%) receberam suporte de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Entre os pacientes com MIS-C, 74 pacientes (40%) apresentaram febre por no mínimo 5 dias, além de 4 ou 5 características semelhantes à doença de Kawasaki ou 2 ou 3 características semelhantes à doença de Kawasaki com achados laboratoriais ou ecocardiográficos adicionais. Em 20 de maio de 2020, 130 pacientes (70%) receberam alta com vida, 4 (2%) morreram e o restante permaneceu hospitalizado¹⁰.

Os respectivos estudos estão representados na Tabela 2.

PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DRC

Realizou-se um estudo na Espanha com 16 crianças menores de 18 anos previamente diagnosticadas com DRC e com exame RT-PCR para Sars-CoV-2 com resultado positivo. Nesse grupo analisado, 10

pacientes apresentavam DRC pré-dialítica, 3 pacientes estavam em hemodiálise e 3 pacientes já haviam sido submetidos a transplante renal. Quanto aos sintomas apresentados, 62,5% das crianças apresentaram tosse e/ou rinorreia, 50% febre, 25% sintomas gastrointestinais e 3 crianças (19%) eram assintomáticas. Dados sobre linfopenia estavam disponíveis apenas para 12 pacientes, sendo que 4 (30%) apresentaram essa alteração. Dos 16 pacientes, 8 foram hospitalizados, contudo nenhum foi admitido na unidade de terapia intensiva pediátrica. Nove crianças estavam em uso de imunossupressores previamente (3 transplantados, 1 em hemodiálise crônica com vasculite, 4 com síndrome nefrótica e 1 com nefropatia por IgA), sendo as doses reduzidas ou interrompidas em 4 crianças. Como tratamento, 5 pacientes receberam hidroxiquina e 1 paciente recebeu primeiramente lopinavir-ritonavir, o qual resultou em efeitos gastrointestinais adversos, sendo substituído pela hidroxiquina. Depois de uma média de 19 dias após realizado o diagnóstico, os pacientes se recuperaram completamente e não houve nenhum óbito¹.

A European Rare Kidney Disease Reference Network iniciou um estudo que englobou 16 centros de 11 países. Esse trabalho analisou 18 crianças, de 0 a 19 anos, em tratamento com imunossupressores e diagnosticadas com covid-19, sendo que 11 crianças estavam em uso de imunossupressores em decorrência de transplante renal. Desse grupo, nenhum paciente apresentou dispneia ou precisou de internação em unidade de terapia intensiva (UTI)¹¹.

Membros da European Reference Network on Pediatric Transplantation do Hospital Universitário de Padova (Itália) e do Hospital Universitario La Paz (Espanha) elaboraram um questionário para ser respondido pelos outros membros para avaliar o impacto da covid-19 em transplantes pediátricos na Europa. Esse questionário foi respondido por 18 centros de 11 países, identificando dois pacientes candidatos a transplante renal e dois pacientes já transplantados com diagnóstico confirmado de covid-19. Todos apresentaram quadro

TABELA 2 KAWASAKI-LIKE E SÍNDROMES HIPERINFLAMATÓRIAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Autor	Desenho do estudo	Amostra	Resumo dos achados
Arnaldo Prata-Barbosa et al., 2020	Multicêntrico prospectivo	79	<ul style="list-style-type: none"> - A maioria dos pacientes que demandaram VMI tinha comorbidades - Doença semelhante a Kawasaki foi a principal apresentação clínica entre os casos MIS-C; - Sintomas gastrointestinais foram mais prevalentes em pacientes MIS-C; - Sessenta e nove crianças não desenvolveram MIS-C, sendo que 30 apresentavam comorbidades e 13 precisaram de VMI; - Óbito de 2 pacientes; - Crianças com comorbidades eram mais velhas, demandaram mais oxigenoterapia e tiveram mais frequentemente diagnóstico SDRA. - A DRC não foi um achado entre as comorbidades.
Feldstein et al.	Multicêntrico	186	<ul style="list-style-type: none"> - Comorbidades não foram bem detalhadas; - MIS-C apresentou-se com incidência maior após o pico dos casos de covid-19; - Cento e trinta e dois pacientes apresentaram acometimento de, no mínimo, 4 sistemas; - Cento e quarenta e oito precisaram de tratamento em unidade de terapia intensiva, sendo que 37 usaram VMI e 8 receberam ECMO; - Cento e trinta receberam alta, 4 morreram e o restante permaneceu hospitalizado até o fim do estudo.

clínico leve, sem necessidade de internação em unidade de terapia intensiva e sem modificação no tratamento imunossupressor prévio¹².

Um relato de caso escrito por Bush et al. descreveu uma criança de 13 anos que apresentou covid-19 cinco anos após transplante renal. O paciente figurou com curso clínico sem complicações, sem necessidade de alterações na terapia imunossupressora e com rápida recuperação¹³.

No Reino Unido, cinco crianças com DRC, em estágio IV ou V, testaram positivo para infecção pelo Sars-Cov-2 e nenhuma delas evoluiu para óbito¹⁴.

Os respectivos estudos estão representados na Tabela 3.

PACIENTES ADULTOS COM DRC

Um estudo analisou 12 pacientes, entre 29 e 66 anos de idade, que já haviam sido submetidos a transplante renal e foram diagnosticados com covid-19, com exame RT-PCR positivo para Sars-CoV-2. Os sintomas mais comuns foram febre, tosse e dispneia, observados, respectivamente, em 75%, 75% e 41,7% dos pacientes. Por sua vez, a leucopenia estava presente em 33,3% dos pacientes. Todos os indivíduos faziam uso prévio de imunossupressor, sendo a dose reduzida de acordo com o protocolo do centro em que o estudo foi realizado. Em todos os pacientes, foram administrados hidroxiquina 400 mg, lopinavir-ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia e antibióticos intravenosos. Desses pacientes, 10 foram admitidos em unidade de terapia intensiva e 8 pacientes evoluíram

para óbito devido à pneumonia grave por covid-19 e Síndrome de Angústia Respiratória Aguda¹⁵.

Em metanálise, os autores Brandon Michael Henry e Giuseppe Lippi mostraram que os quatro estudos utilizados, quando analisados isoladamente, não apresentaram a DRC como fator preditivo significativo para covid-19 grave em adultos. Contudo, quando os dados foram combinados, houve uma associação significativa entre DRC e covid-19 grave⁶.

Os respectivos estudos estão representados na Tabela 4.

DISCUSSÃO

No contexto da pandemia do Sars-CoV-2, há grande preocupação a respeito da infecção de pacientes pediátricos portadores de DRC, considerando que, em adultos, a doença se mostrou um fator de alto risco. Especialistas sugerem que crianças com DRC estariam em uma faixa de risco mais elevado durante a pandemia devido à imunossupressão e à maior exposição desses indivíduos aos hospitais e aos centros de saúde para hemodiálise e outros tratamentos¹⁶.

Atualmente, há poucos artigos sobre crianças previamente diagnosticadas com DRC e infectadas por Sars-CoV-2, o que é possivelmente explicado pelo fato de as crianças representarem apenas de 1 a 5% dos casos de covid-17, e existirem poucos dados epidemiológicos acerca da DRC em crianças. Quanto à DRC estágio 5 nos Estados Unidos, em 2016, sua prevalência foi de 104 por milhão em pacientes de 0 a 21 anos¹⁸. Em contrapartida, a prevalência em jovens adultos, de 22 a

TABELA 3 PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DRC

Autor	Desenho do estudo	Amostra	Resumo dos achados
Melgosa et al., 2020	Retrospectivo	16	- Após 19 dias, em média, do diagnóstico de covid-19, crianças mostraram recuperação completa e não houve evolução para óbito.
Marlais et al., 2020	Correspondência	18	- Pacientes apresentaram manifestações brandas da covid-19, sem necessidade de internação em UTI, e não houve evolução para óbito.
Doná et al., 2020	Comunicação breve	14	- Pacientes cursaram com manifestação branda da covid-19, sem necessidade de internação em UTI, e não houve evolução para óbito.
Bush et al., 2020	Relato de caso	1	- Paciente de 13 anos com infecção por covid-19, após transplante renal, apresentou manifestações brandas e evoluiu sem complicações, com recuperação rápida.
Plumb et al., 2020	Retrospectivo	5	- Pacientes com DRC em estágio IV ou V, apresentaram recuperação completa da infecção por Sars-CoV-2.

TABELA 4 PACIENTES ADULTOS COM DRC

Autor	Desenho do estudo	Amostra	Resumo dos achados
Abrishami et al., 2020	Série de casos	12	- Dos doze pacientes transplantados renais, 10 foram admitidos em UTI e 8 evoluíram para óbito.
Henry, Lippi, 2020	Meta-análise	1.389, sendo 273 pacientes com DRC	- DRC associou-se a risco aumentado de infecção grave por Sars-CoV-2.

44 anos, foi de aproximadamente 967 por milhão¹⁸. e a prevalência entre a população de 45 a 64 anos foi de aproximadamente 3.883 por milhão¹⁸. Assim, percebe-se com nitidez que há aumento da prevalência da DRC estágio 5 com a progressão da idade.

Nos estudos analisados, os sintomas mais comuns entre os pacientes pediátricos com DRC foram tosse, febre, sintomas gastrointestinais e sintomas de infecção aguda de vias aéreas superiores, assim como nas crianças sem DRC. Apesar de o primeiro grupo ter maior tempo médio de internação, apresentou curso clínico semelhante ao de crianças hípidas, sendo este geralmente brando e de bom prognóstico.

Além disso, até o momento, evidências apontam associação entre a infecção por Sars-CoV-2 e a MIS-C baseadas em sua relação temporal, testes confirmatórios de covid-19 na maioria dos pacientes com MIS-C e manifestações hiperinflamatórias semelhantes às de pacientes adultos com covid-19^{10,19-21}. Assim, a MIS-C é sugerida como uma complicação incomum da covid-19¹⁰, evidenciando-se semanas após a infecção viral, com maior prevalência ocorrendo tardiamente aos picos de casos de covid-19, e apresentando curso clínico mais grave, com maior necessidade de VMI nos acometidos. Contudo, ainda não está elucidado o motivo pelo qual apenas alguns pacientes dentro do grupo de crianças e adolescentes desenvolvem MIS-C. Uma potencial explicação para esse fato se baseia em possíveis diferenças decorrentes da idade, resultando em diferentes probabilidades de exposição ao Sars-CoV-2 ou em diferenças na expressão nasal da ECA2^{10,22}.

Outra hipótese é baseada na possibilidade de crianças geneticamente suscetíveis à Doença de Kawasaki apresentarem expressão reduzida de ECA2 ligada à membrana²³. Posteriormente, com a infecção por Sars-CoV-2 haveria maior desregulação da expressão de ECA2 por ação do TNF- α , com surgimento da inflamação e progressão à Doença de Kawasaki-like²³. Contudo, não há até o momento estudos que associam a DRC com a MIS-C. Cabe ressaltar que a manifestação epidemiológica da Doença de Kawasaki associada à covid-19 difere daquela normalmente observada. Em geral, a condição é mais prevalente em crianças no começo da infância e em descendência asiática, enquanto na infecção por Sars-CoV-2 acomete principalmente pacientes pediátricos mais velhos, de origem negra e hispânica e previamente hípidos⁵.

Ao comparar os pacientes pediátricos e adultos, ambos com DRC, observou-se que os adultos apresentaram curso clínico mais grave de covid-19. Os sintomas mais comuns desses pacientes foram febre, tosse, dispneia, pneumonia grave e síndrome de angústia respiratória aguda. Observou-se também que a maior parte dos adultos foi admitida em unidade de terapia intensiva e muitos deles evoluíram para óbito. Desse modo, percebe-se que há associação entre DRC e covid-19 grave nos pacientes adultos, contudo ainda não foi possível constatar essa associação em pacientes pediátricos.

Nesse contexto, algumas hipóteses foram formuladas a respeito da relação causal das diferentes formas de manifestações da infecção por covid-19 entre adultos e crianças, visto que o seu prognóstico não está apenas

relacionado à existência de comorbidades preexistentes, mas, também, à oscilação fisiológica das moléculas do Sistema Renina-Angiotensina (SRA) que ocorre ao longo da vida²⁴. Zhou et al. confirmaram que o Sars-CoV-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para entrar na célula hospedeira²⁵. A ECA2 é o primeiro homólogo conhecido da enzima conversora de angiotensina (ECA), com 40% de identidade e 60% de similaridade, e possui um peptídeo de sinal aparente, um único sítio ativo de metaloprotease e um domínio transmembrana^{26,27}. A ECA2 também está presente em outras diversas células do organismo, incluindo células alveolares e linfócitos, o que pode explicar o envolvimento pulmonar e a linfopenia nos casos de covid-19²⁸.

No SRA, a ECA promove a conversão de angiotensina I (Ang I) em angiotensina II (Ang II), a qual se liga no receptor AT1R. Esse eixo, denominado eixo clássico, resulta em efeitos vasoconstritores, pró-inflamatórios e pró-oxidativos. A ECA2, por sua vez, converte a Ang II em Angiotensina-(1-7) [Ang-(1-7)]²⁸. Os principais efeitos da Ang-(1-7) são mediados por um receptor acoplado à proteína G denominado Mas (MasR)²⁹, que desencadeia efeitos vasodilatadores, antioxidantes, antiapoptóticos e inibição da resposta inflamatória e da fibrose^{28,30,31}. Portanto, o eixo ECA2/Ang-(1-7)/MasR, também denominado eixo contrarregulador, exerce efeitos opostos aos do eixo ECA/AngII/AT1R²⁸, tendo ambos papel preponderante na regulação do sistema imune^{30,32}.

No que concerne aos efeitos anti-inflamatórios do eixo contrarregulador, estudos em modelos animais sugerem que sua ativação provoca a redução da expressão das citocinas pró-inflamatórias interleucina 1 (IL-1)^{30,33-37}, interleucina 5 (IL-5)^{30,38}, interleucina 6 (IL-6)^{30,33,39-46}, fator de necrose tumoral (TNF- α)^{30,47}, e proteína quimiotática de monócitos (MCP-1)^{30,46}. A ativação desse eixo também reduz a produção de quimiocina^{30,36,41,46,48-50}, e aumenta a produção de interleucina 10 (IL-10), citocina anti-inflamatória^{30,36,38,50}, durante a inflamação. Além disso, também em modelos animais, mostrou-se que esse eixo atua na modulação da expressão da enzima ciclooxigenase-2^{30,33,34,51,52}, com redução da produção de prostaglandinas.

A covid-19 aparenta causar, em parte, um desequilíbrio no SRA por meio de regulação negativa da ECA2, com aumento exacerbado do eixo ECA/AngII/AT1R⁵³, predominando efeitos pró-inflamatórios. Esse desequilíbrio é resultado de um aparente paradoxo dependente da biodisponibilidade de ECA2: ou (A) o indivíduo infectado tem grandes quantidades de ECA2, sendo capaz de suportar o consumo exacerbado dessa enzima e neutralizar os efeitos deletérios causados pelos baixos níveis de ECA2; ou (B) indivíduo tem naturalmente pequenas quantidades de ECA2 e não conseguirá ativar

a via anti-inflamatória do SRA, com exacerbação da via ECA/AngII/AT1R⁵⁴. Por sua vez, essa exacerbação, por meio da disfunção endotelial e da tempestade de citocinas, favorece a lesão pulmonar aguda³⁰.

As crianças, geralmente, apresentam níveis mais elevados de expressão de ECA2 do que os adultos^{31,55}, tendendo a apresentar a reação do tipo A, com menor probabilidade de haver a tempestade de citocinas e, portanto, melhor prognóstico da covid-19. Ademais, Bunyavanich et al. mostraram que crianças menores de 10 anos, quando comparadas a crianças mais velhas e a adultos, têm menor expressão de ECA2 no epitélio nasal, um dos principais pontos de entrada do Sars-CoV-2^{22,56}, o que poderia explicar a menor incidência da infecção nessa população. Além disso, com o envelhecimento, há queda na taxa de estrógeno/testosterona, o que promove aumento na atividade da renina plasmática, modificando o equilíbrio entre os eixos do SRA⁵⁷. Desse modo, há, naturalmente, regulação negativa do eixo ECA2/Ang-(1-7) em idosos⁵⁸, o que propicia pior evolução da covid-19 nesses indivíduos.

As formas mais brandas de doenças virais em crianças podem, também, ser devido ao sistema imunológico relativamente imaturo^{56,59}, com baixos níveis de células T e B, pequena resposta inflamatória do tipo Th1 e IFN tipo 1, e com respostas mais elevadas do tipo Th2 e Th17^{56,60,61}. Ademais, o número elevado de células T reguladoras nas crianças pode protegê-las de manifestações graves da covid-19^{56,62}. Em contrapartida, os adultos geralmente têm elevada resposta inflamatória do tipo Th1, fato verificado na infecção por SARS. Essa maior resposta do tipo Th1 está intimamente relacionada ao aumento da gravidade da doença^{56,63,64} e, devido à alta homologia de sua sequência viral com o Sars-CoV-2, é provável que esse mecanismo também ocorra para a covid-19⁵⁶. Cabe ressaltar, entretanto, que ainda não existem evidências capazes de definir as causas para o curso mais branda da doença em crianças, tratando-se de hipóteses a serem confirmadas por estudos futuros.

Em relação à terapia imunossupressora, discute-se na literatura os efeitos que poderiam causar em presença da infecção por Sars-CoV-2. A imunossupressão é uma das bases do tratamento de diversas doenças renais, e sua interrupção pode comprometer significativamente a situação de saúde de nefropatas, contribuindo para o descontrole e a exacerbação da doença de base, que pode, até mesmo, tornar-se até mais agressiva do que a infecção pelo vírus⁶⁵.

A imunossupressão pode favorecer a contaminação e a disseminação viral pelo organismo, resultando em quadro mais grave da covid-19⁶⁶. Dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças norte-americano (CDC), coletados entre fevereiro e abril de 2020,

mostraram que, entre as crianças diagnosticadas com covid-19 que tinham uma comorbidade prévia, os pacientes imunocomprometidos foram os mais afetados⁶⁵. As crianças com DRC consideradas imunossuprimidas são aquelas nos estágios 4 ou 5, em hemodiálise ou em uso de agentes imunossupressores, destacando-se a utilização de corticoesteroides, inibidores de calcineurina, ciclofosfamida, ácido micofenólico e rituximab⁶⁵. Ressalta-se o uso de inibidores de calcineurina, especialmente em indivíduos transplantados, em que a terapia com esses fármacos comumente causa uma redução importante na resposta imune adaptativa, o que pode aumentar os riscos de invasão descontrolada do vírus pelo corpo⁶⁶. Estudos *in vitro* mostraram que, quando em uso de derivados não imunossupressores de ciclosporina, há uma potencial redução da proteína N viral, atuante na replicação do vírus, podendo ser especulada, então, a utilização desses derivados como opção às drogas inibidoras de calcineurina no contexto da pandemia por Sars-CoV-2⁶⁶.

Por outro lado, alguns autores sugerem um possível efeito benéfico da imunossupressão na covid-19^{67,68}. Tendo em vista que um dos mecanismos fisiopatológicos da doença é um estado de hiperativação do sistema imune, especialmente com ativação exacerbada de células T, os efeitos anti-inflamatórios dos medicamentos imunossupressores poderiam reduzir a resposta imunológica e, conseqüentemente, a lesão pulmonar e a gravidade da doença⁶⁷. Xu et al. encontraram em biópsias *post mortem* concentrações elevadas de células T CD4 com CCR6+ e Th17 no tecido pulmonar⁶⁸. Nesse sentido, a gravidade da lesão no pulmão pode estar relacionada, entre outros fatores, à atuação aumentada de células T no órgão. Além disso, a linfopenia em pacientes com quadro mais grave da covid-19 levanta a hipótese de possível sequestro dessas células de defesa hiperativadas para os pulmões, causando sua menor concentração na circulação. A terapia imunossupressora, dessa forma, em uso crônico e com comprometimento da atuação dos linfócitos T, poderia exercer um efeito protetor contra complicações da doença⁶⁷.

Ressalta-se a utilização de tacrolimus e ciclosporinas, que reduzem a produção de IL-2, moduladora da proliferação e da maturação das células T, e de tacrolimus e ácido micofenólico, inibidores de IL-17 e de linfócitos Th17, e, por consequência, redutores dos estímulos para produção de IL-6 e IL-8⁶⁷. Portanto, há, também, com o tratamento imunossupressor, redução da liberação de citocinas, que pode prevenir a ocorrência da tempestade de citocinas característica da covid-19, e, assim, favorecer um curso mais brando da doença¹³.

Recomenda-se, dessa maneira, a continuação da terapia imunossupressora nos pacientes que já a realizam e o início da mesma em casos novos de DRC que

apresentem indicação clínica^{65,66,67,69}. Em caso de suspeita ou de confirmação de infecção por Sars-CoV-2, existe recomendação geral entre os especialistas de reduzir a imunossupressão para níveis considerados seguros, ou seja, que permitam o controle da doença base e, ao mesmo tempo, a redução no risco de infecção⁶⁶. Ainda são necessários estudos para avaliar até qual dose deve ser diminuída a terapia imunossupressora. Nessa situação, assim como nas demais decisões clínicas, as características individuais de cada paciente devem ser consideradas no desenvolvimento do plano terapêutico⁶⁶.

CONCLUSÃO

No que concerne aos contrastes da infecção por Sars-CoV-2 dentro da população pediátrica, crianças com DRC e sem DRC apresentaram, em geral, curso clínico brando e sem necessidade de internação em unidade de terapia intensiva. Os estudos analisados não demonstraram importantes diferenças no prognóstico da covid-19 entre esses pacientes. Desse modo, com os dados disponíveis, ainda não é possível estabelecer uma relação de gravidade entre DRC e covid-19 em crianças, sendo necessários estudos futuros que tenham maior tamanho amostral.

Além disso, apesar de raro, algumas crianças desenvolveram a MIS-C como possível complicação da infecção por Sars-CoV-2, tendo, por sua vez, piores prognósticos. Essa complicação clínica, aparentemente, está relacionada à diminuição da expressão de ECA2 ligada à membrana. Dessa forma, estudos que avaliam polimorfismos do gene da ECA2 e o seu nível de expressão podem ser úteis²³, para definir o prognóstico e orientar o melhor manejo para esses pacientes.

Por fim, os adultos com DRC apresentaram curso clínico mais grave da covid-19 quando comparado às crianças com DRC. Os mecanismos subjacentes a essas diferenças ainda são especulativos, mas possivelmente relacionam-se à regulação negativa do eixo ECA2/Ang-(1-7) em idosos, à maior expressão de ECA2 pelas crianças e à diferença entre a resposta imune dos pacientes pediátricos, adultos e idosos. Contudo, ainda são necessários estudos para a confirmação dessas hipóteses.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Bárbara Caroline Dias Faria e Luiz Gustavo Guimarães Sacramento são os autores principais, pois fizeram a revisão da literatura e escreveram a primeira versão do artigo. Carolina Sant' Anna Filipin, Aniel Feitosa da Cruz e Sarah Naomi Nagata contribuíram igualmente para este trabalho, auxiliando na revisão e seleção de artigos a serem incluídos, bem como na redação de partes do presente artigo. Ana Cristina Simões e Silva contribuiu

substancialmente para a revisão crítica do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado à publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

- Melgosa M, Madrid A, Álvarez O, Lumbreras J, Nieto F, Parada E, et al. SARS-CoV-2 infection in Spanish children with chronic kidney pathologies. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(8):1521-4.
- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 Mar; [access in 2020 Aug 30]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus pandemic (COVID-19). OurWorldInData.org [Internet]. 2020; [access in 2020 Aug 30]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. 28º Boletim epidemiológico especial. Doença pelo coronavírus COVID-19. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020.
- Son MBF, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): multisystem inflammatory syndrome in children. Waltham, MA: UpToDate; 2020.
- Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020 Jun;52(6):1193-4.
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar;20:689-96.
- Wang D, Ju XL, Xie F, Lu Y, Li FY, Huang HH, et al. Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020 Apr;58(4):269-74.
- Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR, Lanziotti VS, Castro REV, Souza DC, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr (Rio J.).* 2020 Dec;96(5):582-92.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020 Jun;383(4):334-46.
- Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, Pape L, Tönshoff B, Schaefer F, et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Jul;4(7):e17-e8.
- Doná D, Canzales JT, Benetti E, Cananzi M, De Corti F, Calore E, et al. Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: early impact on activity and healthcare. *Clin Transplant.* 2020;34(10):e14063. DOI: <https://doi.org/10.1111/ctr.14063>
- Bush R, Johns F, Acharya R, Upadhyay K. Mild COVID-19 in a pediatric renal transplant recipient. *Am J Transplant.* 2020 Oct;20(10):2942-5.
- Plumb L, Benoy-Deeney F, Casula A, Braddon FEM, Tse Y, Inward C, et al. COVID-19 in children with chronic kidney disease: findings from the UK renal registry. *Arch Dis Child.* 2020 Jul 24; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319903>
- Abrishami A, Samavat S, Behnam B, Arab-Ahmadi M, Nafar M, Taheri MS. Clinical course, imaging features, and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Eur Urol.* 2020 Aug;78(2):281-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euro.2020.04.064>
- Shen Q, Wang M, Che R, Li Q, Zhou J, Wang F, et al. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatr Nephrol.* 2020 Apr;35(7):1351-7.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382(17):1663-5.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic kidney disease surveillance system—United States [Internet]. Atlanta: CDC; 2019; [access in 2020 Aug 28]. Available from: <http://www.cdc.gov/ckd>
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(24):2372-4.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb;395(10223):497-506.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul;71(15):762-8.
- Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA.* 2020 Jun;323(23):2427-9.
- Amirfakhryan H. Kawasaki-like disease in children with COVID-19: a hypothesis. *Med Hypotheses.* 2020 Oct;143:110117.
- Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020 Jun;16(3):240-6.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-3.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme – related to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87(5):e1-e9.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000 Oct;275(43):33238-43.
- Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-converting enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in coronavirus disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jun;95(6):1222-30.
- Santos RAS, Simões e Silva AC, Maric C, Silva DMR, Machado RP, De Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jul;100(14):8258-63.
- Prestes TRR, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simões e Silva AC. The anti-inflammatory potential of ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. *Curr Drug Targets.* 2017;18(11):1301-13.
- Barcelos LUM, Jabour LGPP, Vieira CC, Nery LCC, Dias RF, Simões e Silva AC. Renin-angiotensin system (RAS) and immune system profile in specific subgroups with COVID-19. *Curr Med Chem.* 2020;27:1.
- Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2010 Jul;2(7):247-57.
- Moore ED, Kooshki M, Metheny-Barlow LJ, Gallagher PE, Robbins ME. Angiotensin-(1-7) prevents radiation-induced inflammation in rat primary astrocytes through regulation of MAP kinase signaling. *Free Radic Biol Med.* 2013 Dec;65:1060-8.
- Santos SHS, Fernandes LR, Pereira CS, Guimarães ALS, Paula AMB, Campagnole-Santos MJ, et al. Increased circulating angiotensin-(1-7) protects white adipose tissue against development of a proinflammatory state stimulated by a high-fat diet. *Regul Pept.* 2012;178(1-3):64-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regpep.2012.06.009>
- Fraga-Silva RA, Montecucco F, Costa-Fraga FP, Nencioni A, Caffa I, Bragina ME, et al. Diminazene enhances stability of atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. *Vascul Pharmacol.* 2015 Nov;74:103-13.

36. Ferreira AJ, Shenoy V, Yamazato Y, Sriramula S, Francis J, Yuan L, et al. Evidence for angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for the prevention of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(11):1048-54.
37. Oliveira-Lima OC, Pinto MCX, Duchene J, Qadri F, Souza LL, Alenina N, et al. Mas receptor deficiency exacerbates lipopolysaccharide-induced cerebral and systemic inflammation in mice. *Immunobiology.* 2015 Dec;220(12):1311-21.
38. Rodrigues-Machado MG, Magalhães GS, Cardoso JA, Kangussu LM, Murari A, Caliarri MV, et al. AVE 0991, a non-peptide mimic of angiotensin-(1-7) effects, attenuates pulmonary remodeling in a model of chronic asthma. *Br J Pharmacol.* 2013 Oct;170(4):835-46.
39. Li Y, Wu J, He Q, Shou Z, Zhang P, Pen W, et al. Angiotensin (1-7) prevent heart dysfunction and left ventricular remodeling caused by renal dysfunction in 5/6 nephrectomy mice. *Hypertens Res.* 2009 Mar;32(5):369-74.
40. Santos SHS, Andrade JMO, Fernandes LR, Sinisterra RDM, Sousa FB, Feltenberger JD, et al. Oral angiotensin-(1-7) prevented obesity and hepatic inflammation by inhibition of resistin/TLR4/MAPK/NF- κ B in rats fed with high-fat diet. *Peptides.* 2013 Aug;46:47-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2013.05.010>
41. Regenhardt RW, Desland F, Mecca AP, Pioquinto DJ, Afzal A, Mocco J, et al. Anti-inflammatory effects of angiotensin-(1-7) in ischemic stroke. *Neuropharmacology.* 2013 Apr;71:154-63.
42. Toton-Zuranska J, Gajda M, Puka-Fosciak G, Kus K, Pawlowska M, Niepsuj A, et al. Angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist ameliorates progress of atherosclerosis in apoE-knockout mice. *J Physiol Pharmacol.* 2012 Apr;61(2):181-3.
43. Jawien J, Toton-Zuranska J, Kus K, Pawlowska M, Olszanecki R, Korbut R. The effect of AVE 0991, nebivolol and doxycycline on inflammatory mediators in an apoE-knockout mouse model of atherosclerosis. *Med Sci Monit.* 2012;18(10):389-93.
44. Kuriakose S, Muleme H, Onyilagha C, Okeke E, Uzonna JE. Diminazene aceturate (Berenil) modulates LPS induced pro-inflammatory cytokine production by inhibiting phosphorylation of MAPKs and STAT proteins. *Innate Immun.* 2014 Oct;20(7):760-73.
45. Yang J, Yang X, Meng X, Dong M, Guo T, Kong J, et al. Endogenous activated angiotensin-(1-7) plays a protective effect against atherosclerotic plaques instability in high fat diet fed ApoE knockout mice. *Int J Cardiol.* 2015 Apr;184(1):645-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.059>
46. Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, Koitka A, Sheehy K, Bernardi S, et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res.* 2010 Jul;107(7):888-97.
47. Souza LL, Costa-Neto CM. Angiotensin-(1-7) decreases LPS-induced inflammatory response in macrophages. *J Cell Physiol.* 2012 May;227(5):2117-22.
48. Qiu Y, Shil PK, Zhu P, Yang H, Verma A, Lei B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) activator DIZE ameliorates endotoxin-induced uveitis in mice. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jun;55(6):3809-18.
49. Guo YJ, Li WH, Wu R, Xie Q, Cui LQ. ACE2 overexpression inhibits angiotensin II-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in macrophages. *Arch Med Res.* 2008 Feb;39(2):149-54.
50. Shenoy V, Ferreira AJ, Qi Y, Fraga-Silva RA, Díez-Freire C, Doies A, et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis confers cardiopulmonary protection against lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct;182(8):1065-72.
51. Jiang T, Gao L, Guo J, Lu J, Wang Y, Zhang Y. Suppressing inflammation by inhibiting the NF- κ B pathway contributes to the neuroprotective effect of angiotensin-(1-7) in rats with permanent cerebral ischaemia. *Br J Pharmacol.* 2012 Dec;167(7):1520-32.
52. Zheng C, Lei C, Chen Z, Zheng S, Yang H, Qiu Y, et al. Topical administration of diminazene aceturate decreases inflammation in endotoxin-induced uveitis. *Mol Vis.* 2015 Apr;21:403-11.
53. Lanza K, Perez LG, Costa LB, Cordeiro TM, Palmeira VA, Ribeiro VT, et al. Covid-19: the renin-angiotensin system imbalance hypothesis. *Clin Sci (Lond).* 2020 Jun 12;134(11):1259-1264.
54. Costa LB, Perez LG, Palmeira VA, Cordeiro TM, Ribeiro VT, Lanza K, et al. Insights on SARS-CoV-2 molecular interactions with the renin-angiotensin system. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep;8:559841.
55. Chen J, Jiang Q, Xia X, Liu K, Yu Z, Tao W, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell.* 2020 Jul;19(7):e13168.
56. Wong LSY, Loo EXL, Kang AYH, Lau HX, Tambyah PA, Tham EH. Age-related differences in immunological responses to SARS-CoV-2. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Nov/Dec;8(10):3251-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.026>
57. Colafella KMM, Hilliard LM, Denton KM. Epochs in the depressor/pressor balance of the renin-angiotensin system. *Clin Sci (Lond).* 2016 May;130(10):761-71.
58. Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci.* 2006 Apr;78(19):2166-71.
59. Prendergast AJ, Klenerman P, Goulder PJR. The impact of differential antiviral immunity in children and adults. *Nat Rev Immunol.* 2012 Sep;12(9):636-48.
60. Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. *Trends Immunol.* 2014 Jul;35(7):299-310.
61. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015 Dec;282(1821):20143085.
62. Thome JJ, Bickham KL, Ohmura Y, Kubota M, Matsuoka N, Gordon C, et al. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat Med.* 2016 Jan;22(1):72-7.
63. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004 Apr;136(1):95-103.
64. Yang CW, Lee YZ, Hsu HY, Shih C, Chao YS, Chang HY, et al. Targeting coronaviral replication and cellular JAK2 mediated dominant NF- κ B activation for comprehensive and ultimate inhibition of coronaviral activity. *Sci Rep.* 2017;7(1):4105.
65. Vasudevan A, Mantan M, Krishnamurthy S, Pais P, Mathew G, Hari P, et al. Managing children with renal diseases during the COVID-19 pandemic. *Indian Pediatr.* 2020;57(7):641-51.
66. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M, Il Shin J, Jha V, Rovin BH, et al. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2020 May;16(7):365-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0305-6>
67. Romanelli A, Mascolo S. Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: a therapeutic hypothesis. *Am J Transplant.* 2020 Jul;20(7):1947-8.
68. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-2. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
69. Eibensteiner F, Ritschl V, Ariceta G, Jankauskiene A, Klaus G, Paglialonga F, et al. Rapid response in the COVID-19 pandemic: a Delphi study from the European Pediatric Dialysis Working Group. *Pediatr Nephrol.* 2020 Sep;35(9):1669-78.