Lições do COVID-19 em crianças: principais hipóteses para orientar práticas preventivas e estratégias terapêuticas

Tulika Singh [1, 2, 4], Sarah M. Heston [3] Stephanie N. Langel [1, 3], Maria Blasi [1,5], Jillian H. Hurst [3, 4], Genevieve G. Fouda [1,2,3], Matthew S. Kelly [3] Sallie R. Permar [1, 2, 3, 4 *]

[1] [1] Duke Human Vaccine Institute, Centro Médico da Universidade Duke, Durham, NC, EUA

[2] Departamento de Genética Molecular e Microbiologia, Duke University, Durham, NC, EUA

[3] Divisão de Doenças Infecciosas Pediátricas, Duke University Medical Center, Durham, NC, EUA

[4] Iniciativa de Descoberta e Saúde Infantil da Duke, Faculdade de Medicina da Universidade Duke, Durham, NC, EUA

[5] Departamento de Medicina, Divisão de Doenças Infecciosas, Duke University Medical Center, Durham, Carolina do Norte, EUA

*E-mail do Autor Correspondente: sallie.permar@duke.edu (SRP)

Manuscrito aceito

Pontos chave: As crianças experimentam uma doença mais leve do COVID-19 em comparação com os adultos. As diferenças entre fatores hospedeiros atenuantes da doença pediátrica e adulta e características da imunidade protetora podem orientar o desenvolvimento de vacinas e terapêuticas para todas as faixas etárias.

© The Author (s) 2020. Publicado pela Oxford University Press para a Sociedade de Doenças Infecciosas da América. Todos os direitos reservados. Para obter permissões, envie um e-mail para: journals.permissions@oup.com.

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

Resumo

A pandemia atual do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), a agente causador da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), revela uma tendência peculiar de doença e fatalidade minúscula em crianças em comparação com adultos. Epidemiológico consistente evidência de gravidade reduzida da infecção em crianças em diferentes populações e países sugere que existem diferenças biológicas subjacentes entre crianças e adultos que mediam patogênese diferencial da doença. Isso representa uma oportunidade única de aprender sobre doenças modificação de fatores hospedeiros de populações pediátricas. Nossa análise resume o atual conhecimento da doença clínica pediátrica, papel na transmissão, riscos para doença grave, proteção imunidade, bem como novas terapias e testes de vacinas para crianças. Em seguida, definimos a chave hipóteses e áreas para pesquisas futuras que possam usar o modelo pediátrico de doença, transmissão e imunidade para desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas para pessoas de todas as idades. faixas etárias.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, Crianças, Pediatria, Vacinas

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

Introdução

A síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2) teve origem em Wuhan, China em dezembro de 2019 e foi considerada uma emergência de saúde pública de interesse internacional pela Organização Mundial da Saúde.[1 1] SARS-CoV-2 é o agente etiológico da doença conhecida como doença de coronavírus 2019 (COVID-19), caracterizada por febre, tosse, dispnéia e progressão para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Nos quatro meses desde a sua identificação, o SARS-CoV-2 levou a mais de 3 milhões de casos e 228.000 mortes em todo o mundo.[2] A disseminação sustentada da comunidade está restringindo os recursos de saúde, encerrando economias e levando a recomendações governamentais sem precedentes para quarentena e distanciamento social para limitar a transmissão. Embora essas medidas sejam necessárias para diminuir a taxa de novas infecções, têm sido altamente prejudiciais à sociedade e a outras formas preventivas e abordagens terapêuticas são urgentemente necessárias.

Surpreendentemente, as evidências epidemiológicas nos países revelam consistentemente que as crianças experimentam doenças menos graves e fatalidade em letras minúsculas do COVID-19 do que os adultos.[1,3,4] este Essa tendência sugere que existem diferenças biológicas subjacentes entre crianças e adultos que poderia informar o desenvolvimento de terapêuticas e medidas preventivas. Coorte recente estudos indicam que apenas 6% das crianças infectadas sofrem de doença grave, enquanto 26% dos casos adultos evoluem para doenças graves que requerem admissão na UTI.[5,6] Notavelmente, um similar Foi observada uma tendência de doença leve e baixa taxa de mortalidade em crianças durante a doença aguda grave. surto da síndrome respiratória (SARS-CoV-1) em 2003 e síndrome respiratória no Oriente Médio (MERS) -CoV em 2012, indicando que esse padrão é impulsionado por vírus virológico comum recursos nos coronavírus (CoV).[7,8] Além disso, a doença da varicela também é conhecida por ser mais leve em crianças pequenas em comparação com bebês e adultos.[9] Por outro lado, a maioria dos outros vírus respiratórios, como como influenza e vírus sincicial respiratório, causam doenças mais graves em crianças pequenas comparado com adultos de meia idade[10] Isso representa uma oportunidade única de aprender sobre doenças

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

modificar fatores do hospedeiro para informar nosso entendimento da patogênese do CoV entre as faixas etárias. Entendendo as diferenças na imunidade das crianças, fatores celulares do hospedeiro necessários para o vírus replicação e fisiologia podem fornecer informações sobre os correlatos de proteção contra SARS-CoV-2 e outros CoVs. Nesta revisão, resumimos o conhecimento atual específico para pediatria sobre doença clínica, transmissão, riscos de doença grave, imunidade protetora e novas terapias e vacinas em julgamento. É importante ressaltar que identificamos as principais perguntas não respondidas na tradução dessa evidências para o desenvolvimento de intervenções preventivas e terapêuticas para todas as idades (Tabela 1).

Epidemiologia e Doença Clínica

As descrições clínicas atualmente disponíveis do COVID-19 descrevem de maneira consistente sintomas em crianças que nos adultos. Enquanto as crianças constituem 22% dos Estados Unidos população, eles representam apenas 1,7% das infecções por SARS-CoV-2 identificadas até o momento, com estimativas da China.[11] No entanto, à medida que mais estudos pediátricos se tornam disponíveis, fica claro que crianças do nascimento aos 18 anos podem ser infectadas com SARS-CoV-2.[6,12] Crianças infectadas parece ser menos sintomático e, portanto, menos provável de ser testado para o vírus no cenário de capacidade diagnóstica limitada.

Embora as definições de gravidade clínica variem entre os estudos, há consistentemente menos casos graves ou críticos em crianças do que adultos. Em uma revisão retrospectiva de mais de 2.000 casos pediátricos na China, apenas 6% dos casos foram graves (112 casos) ou críticos (13 casos).[6] Além disso, em uma série de 36 crianças na China das quais o SARS-CoV-2 foi detectado, 28% eram assintomáticos.[13] Por outro lado, casos graves e críticos representam até 19% e 26% dos casos adultos relatados na China e Itália, respectivamente, e ocorrem principalmente em pessoas com mais de 60 anos de idade. era.[1,4]

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

Os sintomas mais comuns do COVID-19 incluem febre e tosse, com menos pacientes com falta de ar, sintomas respiratórios superiores, vômitos, diarréia, mialgias, e fadiga.[11,12] Curiosamente, apenas 56% das crianças sintomáticas tinham febre e 54% tosse, enquanto febre e tosse foram identificadas em 71% e 80% dos adultos, respectivamente.[11] Laboratório e anormalidades radiográficas também são menos comuns em crianças. Enquanto linfopenia, níveis elevados de C-reativa (PCR), e testes de coagulação anormais são comuns em adultos e se correlacionam com gravidade da doença, não há anormalidades laboratoriais consistentes nos estudos pediátricos.[14] No entanto, foram relatadas anormalidades laboratoriais que refletem mais de perto as dos adultos em crianças> 5 anos e adolescentes.[13,15] Em adultos e crianças, vidro fosco opacidades e "sombras irregulares" foram as anormalidades mais comuns no tórax tomografia.[16] No total, as diferenças de sintomas e gravidade da doença entre crianças e adultos com COVID-19 implicam que existem fatores imunológicos ou hospedeiros potenciais que modular a doença em crianças.

Transmissão

Crianças com menos de 15 anos de idade são expostas principalmente à SARS-CoV-2 por meio de contato com uma família doente ou um membro da família, embora a exposição também possa ocorrer com viagens para uma área endêmica ou contato com outros indivíduos infectados.[11] Embora a transmissão principalmente ocorre através de gotículas em aerossol e fomita o contato, existe a preocupação de que as transmissão também pode ocorrer, principalmente em crianças. Nas investigações epidemiológicas, o RNA viral foi detectado nas fezes de 8 de 10 crianças que apresentaram resultado positivo para o vírus via nasofaringe cotonete.[17] Além disso, o vírus foi detectado nas fezes até 27 dias após a admissão, em comparação com 15 dias via swab nasofaríngeo e com maior magnitude do RNA viral detectado nas fezes como comparadas às amostras nasofaríngeas, porém são necessários mais estudos para determinar se detecção de RNA viral se correlaciona com vírus infeccioso nas fezes.[17] Notadamente, relatórios recentes identificados vírus viável em amostras fecais de pacientes adultos.[18] Dadas as grandes proporções de pacientes assintomáticos

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

infecções pediátricas, menor gravidade da doença e risco potencial de transmissão fecal-oral, é

É muito provável que as crianças tenham um papel distinto na transmissão da população. Desenvolvimento de confiança

e testes sorológicos específicos para SARS-CoV-2, como aqueles baseados na ligação de soro

anticorpos contra a proteína do pico viral, são importantes para a detecção precisa das taxas de infecção em

crianças [19]

A possibilidade de transmissão vertical permanece preocupante para as mães e os recém-nascidos.

saúde. Em uma série de casos de 33 recém-nascidos de mães com pneumonia por COVID-19, 3 apresentaram

com início precoce de neonatal infecção identificada pela detecção do vírus por PCR em

nasofaríngeas e casos suspeitos de transmissão perinatal. [20] Além disso, entre

Em outras coortes, 17 crianças nascidas de mães positivas para SARS-CoV-2 não demonstraram evidências

para transmissão vertical [21,22] No entanto, anticorpos IgS SARS-CoV-2 elevados detectados no soro

colhidos duas horas após o nascimento de três recém-nascidos apesar do teste negativo de nasofaringe

amostras por PCR [21,23,24] também é sugestivo de *no útero* Exposição a SARS-CoV-2. [21,23,24] Mesmo assim,

estes casos podem representar testes IgM falso positivos, como tem sido relatado frequentemente com

testes sorológicos para outros vírus. [25] Até o momento, não há relatos de detecção de SARS-CoV-2 em

líquido amniótico ou leite materno, e não está claro se a transmissão vertical ocorre durante a gravidez

as mulheres são infectadas durante o primeiro ou segundo trimestre de gestação. [21] Infecção materna

também pode levar a sintomas graves na mãe, que podem resultar em asfixia ao nascimento ou prematuridade

nascimento. [2] No SARS-CoV-1, houve maior mortalidade entre mulheres grávidas e relatou

casos de aborto espontâneo, aborto espontâneo, parto prematuro e restrição de crescimento intra-uterino. [26]

Mais pesquisas são necessárias para entender o impacto da infecção por SARS-CoV-2 nas doenças maternas e

saúde fetal.

Fatores de risco para doenças graves

Embora as crianças representem uma minoria de casos graves de COVID-19, um terço dos casos relatados

casos graves e mais da metade dos casos críticos ocorreram em crianças com menos de um ano de idade.

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

era.[6] As crianças com menos de um ano também tiveram a menor porcentagem de casos assintomáticos em comparação com crianças mais velhas.[6] Uma observação interessante em adultos é que taxas ligeiramente mais altas de doenças graves foram relatadas em homens que em mulheres.[27] Da mesma forma, das> 4000 crianças pediátricas nos casos relatados nos EUA e na China, 57% eram do sexo masculino; No entanto, atualmente não há relatos de diferenças sexuais relacionadas à gravidade da doença em crianças[6,11] É necessária uma análise mais aprofundada para determinar se existe um viés sexual nas infecções pediátricas graves por SARS-CoV-2. Estudos futuros precisará continuar examinando as diferenças relacionadas ao sexo e à idade na gravidade do COVID-19, pois pode fornecer informações sobre os fatores do hospedeiro que atenuam os resultados graves da doença. Além disso, estudos devem considerar se as alterações fisiológicas durante a puberdade estão subjacentes à idade fatores modificadores da doença em crianças[28]

A presença de comorbidades médicas, como hipertensão, diabetes, doenças crônicas pulmonar e cardiovascular são outro fator de risco para doença grave em adultos[29] ea relativa falta de comorbidades em crianças pode contribuir para as diferenças Gravidade do COVID-19 entre as faixas etárias. Dos poucos relatos de doença COVID-19 grave em crianças, todos os três casos críticos apresentaram uma condição médica subjacente ou concorrente significativa, incluindo leucemia linfoblástica aguda (LLA), hidronefrose e intussuscepção.[30] Contudo, deve-se notar que nenhum dos cinco casos graves apresentou comorbidades significativas.[30] Considerando a baixa prevalência de doenças graves e críticas em crianças, é difícil determinar a contribuição de comorbidades pré-existentes para a gravidade do COVID-19. Especificamente, os médicos questões como prematuridade, doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita, asma e até lesão pulmonar por vaping e fumo, pode resultar em um aumento do risco de COVID-19 grave doença.

Curiosamente, existem poucos relatos de doença grave em pacientes imunocomprometidos com COVID-19, apesar do recebimento de agentes imunossupressores e quimioterapias. Enquanto os dados limitados a pequenos estudos de coorte, os receptores adultos de transplante renal tendem a ter uma

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

COVID-19, enquanto adultos com malignidade tinham doença mais grave se tivessem recentemente recebeu quimioterapia ou foi submetido a cirurgia.[31,32] Do SARS-CoV-2 imunocomprometido crianças infectadas, a criança acima mencionada com LLA desenvolveu doença crítica, mas apenas de leve a doença moderada foi observada em pacientes pediátricos transplantados.[30,33] O surpreendentemente O curso leve de COVID-19 em pacientes imunocomprometidos poderia aludir ao papel substancial que o sistema imunológico do hospedeiro desempenha no desenvolvimento de doenças graves.

Características atenuantes da doença em crianças

A proteção contra doenças graves em crianças pode estar relacionada à menor expressão do hospedeiro fatores necessários para a replicação viral e as diferenças na magnitude e no tempo de inatividade ou respostas imunes adaptativas.

Fatores de host: O SARS-CoV-2 usa a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como uma célula receptor de entrada e protease transmembrana celular serina 2 (TMPRSS2) para ativar o proteína viral spike (S) para fusão da membrana.[34] O ACE2 modula a vasoconstrição para manter homeostase e é expressa na mucosa oral, trato respiratório e intestino.[35,36] Mais baixo A expressão da ECA2 nos pulmões das crianças, em comparação com os adultos, poderia contribuir para a observaram diferenças na patogênese da doença entre esses grupos.[37] No entanto, dada a grande variabilidade nos perfis de expressão de ACE2 humano, são necessários mais estudos para confirmar as diferenças entre faixas etárias.[37] Também existem diferenças dependentes da idade, à medida que os pulmões se desenvolvem ao longo infância[38] e, particular, processos que afetam o curso da patologia pulmonar e das doenças respiratórias. angústia como inflamação, ativação apoptótica, secreção de surfactante, líquido alveolar mecanismos de depuração e reparo tecidual diferem em crianças em comparação com adultos.[38] Por exemplo, um regulador da morfogênese pulmonar mais baixa na infância, fator nuclear kappa-light-chain-potencializador de células B ativadas (NF- • b), desempenha um papel patológico em doenças inflamatórias e deve ser avaliado como fator protetor do hospedeiro em SARS-CoV-2 pediátrico e adulto infecções.[38,39] De fato, mesmo fora do contexto das infecções por SARS-CoV-2, as taxas de SDRA são

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

menor em crianças e aumenta com a idade, sugerindo um papel para fatores protetores do hospedeiro pulmões de crianças.[40,41]

Imunidade inata e adaptável: As respostas Th1 são consideradas importantes para a proteção contra SARS-CoV-1, uma vez que foram identificadas citocinas Th2 aumentadas em pacientes com doença fatal.[42] Entretanto, respostas excessivas de citocinas pró-inflamatórias Th1 e circulação os níveis de neutrófilos também estão associados ao aumento da gravidade da doença e a atrasos na regulação e reparar respostas.[43,44] De fato, a super expressão da IL-6 sérica está associada a graves doença e mortalidade devido à infecção por SARS-CoV-2, sugerindo que a inflamação relacionada ao envelhecimento pode contribuir para a gravidade da doença em idosos.[45] Visto que as crianças que se recuperaram da SARS-A infecção por CoV-1 demonstrou IL-1β plasmática elevada, mas não TNF-α ou IL-6 no início da infecção, sugerindo uma patologia menos destrutiva da doença.[46] Descrições de patologia pulmonar da SARS-As mortes por CoV-1 e SARS-CoV-2 revelam que os macrófagos são os leucócitos predominantes infiltrar-se nos alvéolos[43,47] Maior prevalência de macrófagos nos alvéolos pode ser devida a inflamação prolongada da IL-6, em combinação com a proteína quimioatraente 1 dos monócitos (MCP-1) expressão, que induz uma transição da ativação de neutrófilos no início da inflamação para acúmulo de monócitos na inflamação tardia.[48] Curiosamente, níveis mais baixos de IL-6 e MCP-1 são observada nos pulmões de crianças que sobrevivem à SDRA em comparação com os adultos.[37] Embora os neutrófilos estão associados à patologia pulmonar durante a SDRA, o papel dos neutrófilos pulmonares no COVID-19 a gravidade permanece incerta.[49] Depleção de neutrófilos em modelos de roedores de infecções virais respiratórias como SARS-CoV-1, influenza e vírus sincicial respiratório leva a piores resultados clínicos e níveis mais altos de replicação viral, sugerindo que os neutrófilos podem desempenhar uma função protetora durante essas infecções[38,50-53] Assim, o papel dos neutrófilos e macrófagos na SARS-CoV-2 as infecções precisam ser avaliadas mais adiante e comparadas entre crianças e adultos. Eficaz respostas imunes ao CoV requerem imunidade Th1 regulada para controle viral e células infectadas matança, seguida de sinalização regulatória que medeia o reparo tecidual[54] Curiosamente, crianças

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

experimentam menos leucopenia durante a infecção por SARS-CoV-2 do que os adultos e apresentam maior nível de linfócitos circulantes em comparação aos neutrófilos, o que pode contribuir para uma melhor controle viral durante infecção aguda.[5,12,55] Assim, uma infecção mais leve por SARS-CoV-2 em crianças pode ser impulsionado por níveis intrinsecamente mais baixos de inflamação, maior proporção de linfócitos para neutrófilos no sangue, e infiltração menos predominantemente monocítica que os adultos.

Relatórios recentes demonstraram que neonatos com menos de 1 ano de idade (<1 ano) são mais suscetível à doença COVID-19 grave em comparação com crianças mais velhas (1-18 anos).[6] A dinâmica da imunidade mediada por células T pode contribuir para o aumento da gravidade do COVID-19 em adultos e neonatos (<1 ano) em comparação com a doença mais leve observada em crianças (<18 anos). Por exemplo, as células T CD8 + específicas para vírus desempenham um papel importante na depuração viral, diretamente matar células infectadas, mas o excesso de atividade citolítica também pode mediar a patologia pulmonar[56] o aumento observado na patologia pulmonar em bebês <1 ano e adultos mais velhos pode ser devido a níveis inadequados de atividade das células T. De fato, em bebês <1 ano, a ativação das células T diminui e respostas efetoras são caracterizadas pela secreção de citocinas Th2 à medida que os bebês passam da imunidade fetal tolerogênica[57] Por outro lado, maior inflamação associada ao envelhecimento pode levar ao T exaustão celular, que está ligada à doença grave de COVID-19.[58] Em comparação, crianças entre 1-18 anos pode experimentar um nível intermediário de ativação de células T, levando a Doença por SARS-CoV-2.[59] Além disso, um aumento dependente da idade na produção de prostaglandinas pulmonares pode desempenham um papel na patogênese da SARS-CoV-2. Por exemplo, em ratos prostaglandina pulmonar concentrações correlacionadas com a diminuição da migração de células dendríticas e respostas de células T e maior SARS-CoV-1 induziu patologia pulmonar com a idade.[60] Exame adicional das células T das crianças é necessária imunidade durante a infecção por SARS-CoV-2 em comparação com as respostas dos adultos.

Nosso entendimento das respostas humorais protetoras às infecções por CoV vem de estudos de SARS-CoV-1 e estudos em andamento sobre a atual pandemia de SARS-CoV-2. Tipicamente, respostas de anticorpos neutralizantes contra a proteína viral imunodominante S são desencadeadas após

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

duas semanas de infecção e pode proteger do desafio em modelos animais.[61] No entanto, alta magnitude e respostas precoces (<2 semanas) aos anticorpos neutralizantes de pico foram associadas a doença na infecção por SARS-CoV-1, indicando que as respostas de anticorpos também podem estar relacionadas à doença patologia.[62] Além disso, a proteína SARS-CoV-2 S contém substâncias neutralizantes e não neutralizantes. epítopos e é 76% idêntico ao SARS-CoV-1 S no nível de aminoácidos.[63,64] Estudos adicionais deve avaliar se essa homologia leva a respostas de anticorpos CoV de proteção cruzada, pode ser aproveitado para projetar vacinas que visam vários CoVs para o desenvolvimento de um vacina universal CoV. Sabe-se que os bebês podem provocar respostas imunes de maior amplitude comparados aos adultos e desenvolvem respostas de anticorpos de maior magnitude a algumas vacinas proteicas antígenos como o vírus do papiloma humano - Gostar - Partículas, HIV e Hepatite B.[65-69] Investigando a diversidade e a potência das respostas pediátricas a anticorpos podem ajudar a definir correlatos imunes de proteção contra COVID-19 e epítopos de proteção cruzada em SARS para orientar CoV a longo prazo estratégias de vacina.

Vacina e desenvolvimento terapêutico

Globalmente, oito plataformas candidatas a vacina SARS-CoV-2 entraram na Fase 1 ensaios clínicos: 1) candidato a mRNA de nanopartículas lipídicas não replicantes que codifica SARS para pré-fusão Proteína CoV-2 S (mRNA-1273, Moderna Inc e US NIH; ID do estudo NCT04283461); 2) a candidato a SARS-CoV-2 vetorizado de adenovírus humano com defeito de replicação (Ad5-nCoV; CanSino); 3) uma proteína SARS-CoV-2 S de vetor adenoviral de chimpanzé não replicante (ChAdOx1 nCoV-19, Instituto Jenner da Universidade de Oxford); 4) Um plasma de DNA de fita dupla codificando a proteína spike que é entregue via eletroporação (INO 4800; Inovio Pharmaceuticals, ID da avaliação: NCT04336410); 5) Um candidato a SARS-CoV-2 inativado com múltiplas cepas (PiCoVacc; Sinovac Biotech); 6) Probiótico com vivo *Bifidobacterium longum* que contêm DNA plasmídeos para a proteína spike SARS-CoV-2 (bacTRL-Spike, Symvivo; ID do estudo: NCT04334980); 7) Quatro candidatos a mRNAs baseados em nanopartículas lipídicas que codificam a proteína ou receptor de pico viral

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

modificações de nucleósidos no domínio de ligação (BNT162, BioNTech e Pfizer); 8) vetor de dois lentivírus candidatos que expressam proteínas virais e genes imunomoduladores (Shenzhen Geno-Immune Instituto Médico; IDs de avaliação: NCT04299724 e NCT04276896).[70-75] Lançamento de ensaios clínicos quatro meses após a descoberta do SARS-CoV-2 representa uma conquista incrível para desenvolvedores de vacinas, com a vacina mRNA sendo injetada em um voluntário adulto apenas 65 dias após elucidação genômica.[70] Esse feito foi possível graças aos avanços na tecnologia de vacinas incluindo o desenvolvimento de mRNA e plataformas baseadas em vetor que foram testadas em outros vacinas contra vírus emergentes. No entanto, todos, exceto o candidato a vacina contra vírus inativado, representam plataformas de vacina que não estão entre as vacinas pediátricas licenciadas, com dados mínimos disponíveis para segurança em crianças de ensaios clínicos. Em primatas e camundongos não humanos, a administração de candidatas à vacina SARS-CoV-1 inativadas, seguidas de desafio por métodos homólogos ou cepas heterólogas, levou à imunopatologia pulmonar eosinofílica.[76,77] Curiosamente, ratos jovens mostrou menos imunopatologia em comparação com camundongos idosos, indicando que a idade da vacinação pode afetar o perfil de segurança. Embora não esteja claro se a imunopatologia pulmonar reflete doenças melhoradas em humanos, plataformas inteiras de vacina contra vírus devem ser cuidadosamente avaliadas segurança. Falta de candidatos a vacina com um perfil comprovado de segurança e / ou imunogenicidade representa uma lacuna na tradução dessas tecnologias para populações pediátricas durante uma pandemia. Ao testar rapidamente os candidatos, será crucial considerar o estágio mais cedo possível para inclusão de crianças em ensaios de vacinas.

Uma questão-chave para o desenvolvimento de vacinas na pandemia atual é a possibilidade de reinfecção com SARS-CoV-2. Estudos anteriores indicam que a reinfecção pode ser possível após vários anos, desde que os títulos de anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-1 diminuíram substancialmente 3 anos após a exposição e as células B da memória específica do vírus eram indetectáveis 6 anos após a infecção.[78,79] Além disso, as células T de memória específicas para vírus eram indetectáveis 6 anos após a infecção em 40% pacientes que se recuperaram da infecção por SARS-CoV-1.[79] Portanto, será importante avaliar se

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

A imunidade à SARS-CoV-2 em crianças dura mais que a dos adultos, o que indicaria que a infância representa um período oportuno para a vacinação obter proteção ao longo da vida. Além disso, deve-se avaliar o decréscimo diferencial da imunidade à vacina em adultos e crianças para otimizar vacinação e desenvolver estratégias de reforço para fornecer proteção imunológica a longo prazo respostas.

Atualmente, dois antivirais líderes estão sendo testados em pacientes com COVID19. Remdesivir é um antiviral investigacional administrado por via intravenosa aquilo que está sendo testado em vários ensaios clínicos controlados randomizados em todo o mundo, principalmente em adultos com COVID moderado ou grave 19[80] O remdesivir é um análogo de nucleosídeo que inibe a replicação de CoV ao terminar o RNA transcrição do genoma.[81] Estão em curso avaliações em crianças para determinar as condições pediátricas ideais. dosagem. Outra opção sendo testada é a hidroxicloroquina, um medicamento antimalárico oral aprovado que também é usado para artrite reumatóide e lúpus sistêmico. Enquanto a hidroxicloroquina demonstra alta atividade antiviral in vitro, ensaios clínicos de baixo poder indicaram controle, mas sem efeito significativo sobre os resultados clínicos em pacientes com doença grave.[82]

Além dos antivirais, estratégias de imunização passiva usando plasma convalescente e imunoglobulinas purificadas para limitar a replicação do vírus e anular a progressão da doença estão sob investigação. Relatos de sucesso no tratamento de pacientes COVID-19 gravemente enfermos com convalescença plasma de indivíduos recuperados permitiu a aprovação para uso de emergência nos EUA para casos de COVID-19 grave e com risco de vida.[83] Meta-análise desta terapia para SARS-CoV-1 sugere que esta intervenção parece segura e reduz a mortalidade.[84] No entanto, uma vez que antivirais potência do plasma pode variar de acordo com o doador, é importante determinar as características do plasma que apóiam a eficácia e o prognóstico ideal. Por exemplo, maus resultados de tratamento para SARS-Foram observados pacientes com CoV-1 quando a intervenção plasmática convalescente foi administrada durante Positividade para PCR e antes dos 14º dia da doença.[85] Essas observações aludem à relação

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

entre a dinâmica viral e a patologia mediada por IgG que podem diferir entre adultos e crianças.

Conclusão

A atual pandemia de COVID-19 resultou em mais de 3 milhões de casos em todo o mundo, e a falta de vacinas protetoras e terapias antivirais específicas para prevenir doenças graves resultou em mais de 228.000 mortes[2]. Um padrão de COVID-19 mais leve em crianças em comparação com adultos oferece uma oportunidade única para identificar hospedeiros protetores e imunológicos fatores dentro de populações pediátricas e aplicar resultados ao desenho de intervenções para todas as idades. Nesta revisão, avaliamos relatórios recentes sobre a patologia e imunidade à SARS-CoV-2 infecção e ofereceu várias hipóteses sobre como esses recursos podem diferir em crianças versus adultos e como eles podem modular diferencialmente a doença nessas populações. Mais longe A compreensão da patogênese da infecção por SARS-CoV-2 em crianças pode fornecer importantes idéias e orientar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e vacinais à medida que nos esforçamos coletivamente gerar abordagens para reduzir a carga de saúde pública da pandemia de SARS-CoV-2.

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

Reconhecimentos: Nenhum.

Financiamento: Este trabalho foi financiado pela Translating Duke Health, Children's Health e Iniciativa de Descoberta (SRP, JH). MSK é apoiado por Institutos Nacionais de Saúde Prêmio de Desenvolvimento de Carreira (K23-AI135090).

Conflito de interesses: A SRP consulta os programas de vacinas Merck, Sanofi, Moderna, Pfizer e possui um programa patrocinado com Moderna e Merck, e reporta subsídios do Gates Fundação. TS, SMH, SNL, MB, JH, GGF, MSK não certificam conflitos de interesse.

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

Referências

1 Wu Z, McGoogan JM. Características e lições importantes da doença de coronavírus 2019 (COVID-19) Surto na China: Resumo de um relatório de 72 314 casos do Centro Chinês de Doenças Controle e Prevenção. *JAMA.* Fevereiro 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.2648

2) Dong E, Du H, Gardner L. Um painel interativo baseado na Web para rastrear o COVID-19 em tempo real. *Lancet Infect Dis.* 2020; 0 (0). doi: 10.1016 / S1473-3099 (20) 30120-1

3) Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Resultados graves entre pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) - Estados Unidos, de 12 de fevereiro a 16 de março de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (12): 343-346. doi: 10.15585 / mmwr.mm6912e2

4) Istituto Superiore di Sanità. *Sorveglianza Integrata COVID-19 em Italia.* Vol. 6801 .; 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/covid-19-infografica_ita.pdf.

5) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados com novo coronavírus de 2019 Pneumonia infectada em Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020; 323 (11): 1061-1069. doi: 10.1001 / jama.2020.1585

6 Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Características epidemiológicas de 2143 pacientes pediátricos com coronavírus 2019 Doença na China. *Pediatria.* Março 2020. doi: 10.1542 / peds.2020-0702

7) Denison MR. Síndrome Respiratória Aguda Grave Patogênese, Doenças e Vacinas de Coronavírus. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23 (suplemento): S207-S214. doi: 10.1097 / 01.inf.0000144666.95284.05

8) Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Assiri A e outros. Doença respiratória por coronavírus na Síndrome do Oriente Médio em crianças. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33 (9): 904-906. doi: 10.1097 / INF.0000000000000325

9 Centros de Controle e Prevenção de Doenças. *Capítulo 22: Varicela, Epidemiologia e Prevenção de Vacinas Doenças evitáveis.* 13a ed. (Hamborsky J., Kroger A., Wolfe S., eds.). Washington DC: Saúde Pública Fundação; 2015. https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/varicella.pdf.

10) Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K. Mortalidade associada à gripe e vírus sincicial respiratório nos Estados Unidos. *J Am Med Assoc.* 2003; 289 (2): 179-186. doi: 10.1001 / jama.289.2.179

11) Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children -

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

Estados Unidos, de 12 de fevereiro a 2 de abril de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (14).

doi: 10.15585 / mmwr.mm6914e4

12) Lu X, Zhang L, Du H, et al. Infecção por SARS-CoV-2 em crianças. *N Engl J Med.* Março 2020: NEJMc2005073.

doi: 10.1056 / NEJMc2005073

13) Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Canção Q, Chen D. Características clínicas e epidemiológicas de 36 crianças com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) em Zhejiang, China: um estudo de coorte observacional. *Lancet Infect Dis.* 2020; 2019 (20): 1-8. doi: https: //doi.org/10.1016/S1473-3099 (20) 30198-5. [Publicado online primeiro: 2020/03/25].

14) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Características clínicas da doença de coronavírus 2019 na China. *N Engl J Med.* 2020: 1-13. doi: 10.1056 / NEJMoa2002032

15 Henry BM, Lippi G, Plebani M. Anormalidades laboratoriais em crianças com nova doença de coronavírus 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 0 (0): 1-4. doi: 10.1515 / cclm-2020-0272

16 Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Características clínicas e tomográficas em pacientes pediátricos com COVID - 19 infecção: pontos diferentes dos adultos. *Pediatr Pulmonol.* Março 2020: ppul.24718. doi: 10.1002 / ppul.24718

17 Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Características da infecção pediátrica por SARS-CoV-2 e evidência potencial de derramamento viral fecal persistente. *Nat Med.* Março 2020: 1-4. doi: 10.1038 / s41591-020-0817-4

18 Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Manifestações gastrointestinais e potencial transmissão fecal-oral. *Gastroenterologia.* 2020; (abril): 118-124. doi: 10.1053 / j.gastro.2020.02.054

19 Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, et al. Um teste sorológico para detectar a soroconversão de SARS-CoV-2 em humanos. *medRxiv.* Abril de 2020: 2020.03.17.20037713. doi: 10.1101 / 2020.03.17.20037713

20 Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Infecção neonatal precoce com SARS-CoV-2 em 33 recém-nascidos Mães com COVID-19 em Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* Março 2020.

doi: 10.1001 / jamapediatrics.2020.0878

21 Chen H, Guo J, Wang C, et al. Características clínicas e potencial de transmissão vertical intra-uterina de Infecção por COVID-19 em nove gestantes: uma revisão retrospectiva de prontuários. *Lanceta.* 2020; 395 (10226): 809-815. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30360-3

22) Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Análise clínica de 10 recém-nascidos de mães com pneumonia 2019-nCoV. *Transl Pediatr.* 2020; 1 (9): 51-60. doi: 10.21037 / tp.2020.02.06

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

23 Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Anticorpos em bebês nascidos de mães com pneumonia COVID-19. *JAMA.* marcha 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.4861

24 Dong L, Tian J, He S, et al. Possível transmissão vertical de SARS-CoV-2 de uma mãe infectada para ela Recém-nascido. *Jama.* 2020: 2-4. doi: 10.1001 / jama.2020.4621

25) Landry ML. Imunoglobulina M para infecção aguda: Verdadeiro ou falso? *Clin Vaccine Immunol.* 2016; 23 (7): 540-545. doi: 10.1128 / CVI.00211-16

26) Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Gravidez e resultados perinatais de mulheres com quadro agudo grave síndrome respiratória. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191 (1): 292-297. doi: 10.1016 / j.ajog.2003.11.019

27 Chen J, Qi T, Liu L, et al. Progressão clínica de pacientes com COVID-19 em Shanghai, China. *J Infect.* marcha 2020. doi: 10.1016 / j.jinf.2020.03.004

28 Muenchhoff M, Goulder PJR. Diferenças de sexo em doenças infecciosas pediátricas. *J Infect Dis.* 2014; 209 (SUPPL. 3) doi: 10.1093 / infdis / jiu232

29 Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalência de comorbidades no novo coronavírus Wuhan (COVID-19) infecção: uma revisão sistemática e meta-análise. *Int J Infect Dis.* 2020. doi: 10.1016 / j.ijid.2020.03.017

30) Sun D, Li H, Lu XX, et al. Características clínicas de pacientes pediátricos graves com doença por coronavírus 2019 em Wuhan: estudo observacional de um único centro. *Mundo J Pediatr.* Março 2020: 1-9. doi: 10.1007 / s12519-020-00354-4

31 Liang W, Guan W, Chen R, et al. Pacientes com câncer na infecção por SARS-CoV-2: uma análise nacional na China. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (3): 335-337. doi: 10.1016 / S1470-2045 (20) 30096-6

32) Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, et al. COVID-19 em receptores de transplante de rim. *Am J Transplant.* 2020: 1-8. doi: 10.1111 / ajt.15891

33 Coronavírus e pacientes imunossuprimidos. Os fatos durante a terceira epidemia - D'Antiga - - Fígado Transplante - Wiley Online Library. https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25756. Acessado em 24 de março de 2020.

34) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. A entrada de célula SARS-CoV-2 depende do ACE2 e TMPRSS2 e é bloqueado por um inibidor de protease clinicamente comprovado. *Célula.* 2020; 181 (0): 1-10. doi: 10.1016 / j.cell.2020.02.052

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

35) Xu H, Zhong L, Deng J, et al. Alta expressão do receptor ACE2 de 2019-nCoV nas células epiteliais de mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; 12 (1): 1-5. doi: 10.1038 / s41368-020-0074-x

36 Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Distribuição tecidual da proteína ACE2, a receptor funcional para o coronavírus SARS. Um primeiro passo para entender a patogênese da SARS. *J Pathol.* 2004; 203 (2): 631-637. doi: 10.1002 / caminho.1570

37) Schouten LR, van Kaam AH, Kohse F, et al. Diferenças dependentes da idade nas respostas do hospedeiro pulmonar em SDRA: estudo prospectivo de coorte observacional. *Cuidados Intensivos de Ann.* 2019; 9 (1): 55. doi: 10.1186 / s13613-019-0529-4

38 Smith LS, Zimmerman JJ, Martin TR. Mecanismos da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo em Crianças e Adultos. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14 (6): 631-643. doi: 10.1097 / PCC.0b013e318291753f

39 Bektas A, Zhang Y, Lehmann E, et al. Alterações associadas à idade na função basal do NF-κB no T CD4 + humano linfócitos por desregulação da PI3 quinase. *Envelhecimento (Albany NY).* 2014; 6 (11): 957-974. doi: 10.18632 / envelhecimento.100705

40 Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidência e resultados de lesão pulmonar aguda. *N Engl J Med.* 2005; 353 (16): 1685-1693. doi: 10.1056 / NEJMoa050333

41 Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidência e resultados de lesão pulmonar aguda pediátrica. *Pediatria.* 2009; 124 (1): 87-95. doi: 10.1542 / peds.2007-2462

42 Li CK, Wu H, Yan H, et al. Respostas das células T ao coronavírus SARS total em humanos. *J. Immunol.* 2008; 181 (8): 5490-5500. doi: 10.4049 / jimmunol.181.8.5490

43 Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, et al. Patologia pulmonar da síndrome respiratória aguda grave fatal. *Lanceta.* 2003; 361 (9371): 1773-1778. doi: 10.1016 / S0140-6736 (03) 13413-7

44 Li J, Liu Y, Xiang P, et al. A proporção de neutrófilos para linfócitos prediz pacientes com doenças graves com o romance de 2019 Coronavírus na fase inicial. *medRxiv.* 2020; 807: 2020.02.10.20021584. doi: 10.1101 / 2020.02.10.20021584

45 Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Preditores clínicos de mortalidade por COVID-19 com base em análise de dados de 150 pacientes de Wuhan, China. *Cuidados Intensivos Med.* Março 2020: 1-3. doi: 10.1007 / s00134-020-05991-x

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

46 Ng PC, Lam CWK, Li AM, et al. Perfil inflamatório de citocinas em crianças com insuficiência respiratória aguda síndrome. *Pediatria.* 2004; 113 (1 Pt 1): e7-e14. doi: 10.1542 / peds.113.1.e7

47 Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Patologia Pulmonar do Novo Coronavírus da Fase Inicial de 2019 (COVID-19) Pneumonia em dois pacientes com câncer de pulmão. *J Thorac Oncol.* 2020. doi: 10.1016 / j.jtho.2020.02.010

48) Gabay C. Interleucina-6 e inflamação crônica. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 (SUPPL. 2): S3. doi: 10.1186 / ar1917

49 Grommes J, Soehnlein O. Contribuição de neutrófilos para lesão pulmonar aguda. *Mol Med.* 2011; 17 (3-4): 293-307. doi: 10.2119 / molmed.2010.00138

50 Kirsebom F, Michalaki C, Agueda-Oyarzabal M, Johansson C. Neutrófilos não afetam a carga viral ou a pico de gravidade da doença durante a infecção por VSR. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 1-12. doi: 10.1038 / s41598-020-57969-w

51 Tate MD, Deng YM, Jones JE, Anderson GP, Brooks AG, Reading PC. Lesão pulmonar melhora os neutrófilos e o desenvolvimento de doenças graves durante a infecção por influenza. *J. Immunol.* 2009; 183 (11): 7441-7450. doi: 10.4049 / jimmunol.0902497

52 Zhou J, Stohlman SA, DR Hinton, Marten NW. Neutrófilos promovem infiltração de células mononucleares durante Encefalite induzida. *J. Immunol.* 2003; 170 (6): 3331-3336. doi: 10.4049 / jimmunol.170.6.3331

53 Haick AK, Rzepka JP, Brandon E, Pruenba CB, Miura TA. Os neutrófilos são necessários para um sistema imunológico eficaz resposta contra infecção por coronavírus de rato pulmonar, mas também contribuem para a patologia. *J Gen Virol.* 2014; 95 (PART3): 578-590. doi: 10.1099 / vir.0.061986-0

54 Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Interferon Tipo I Desregulado e Monócitos Inflamatórios Respostas a macrófagos causam pneumonia letal em camundongos infectados com SARS-CoV. *Micróbio hospedeiro celular.* 2016; 19 (2): 181-193. doi: 10.1016 / j.chom.2016.01.007

55 Teran R, Mitre E, Vaca M, et al. Desenvolvimento do sistema imunológico durante a primeira infância na América Latina tropical América: Evidências para a regulação decrescente dependente da idade da resposta imune inata. *Clin Immunol.* 2011; 138 (3): 299-310. doi: 10.1016 / j.clim.2010.12.011

56 R Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Memória específica para vírus Células CD8 T fornecem células Proteção substancial contra infecção por coronavírus por síndrome respiratória aguda grave letal. *J Virol.*

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

2014; 88 (19): 11034-11044. doi: 10.1128 / jvi.01505-14

57 Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolução do sistema imunológico em humanos desde a infância até a velhice. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2015; 282 (1821). doi: 10.1098 / rspb.2014.3085

58 Liu W, Liu L, Kou G, et al. Avaliação de ELISAs baseados em proteínas nucleotapsídicas e Spike para detecção anticorpos contra SARS-CoV-2. *medRxiv.* Março 2020: 2020.03.16.20035014. doi: 10.1101 / 2020.03.16.20035014

59 Rudolph ME, McArthur MA, Barnes RS, Magder LS, Chen WH, Sztein MB. Diferenças entre pediátricos e respostas de células T adultas à estimulação por enterotoxina B estafilocócica in vitro. *Front Immunol.* 2018; 9 (MAR). doi: 10.3389 / fimmu.2018.00498

60 Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Aumentos relacionados à idade na expressão de PGD 2 prejudicam as DC respiratórias migração, resultando em respostas diminuídas das células T após a infecção pelo vírus respiratório em camundongos. *J Clin Invest.* 2011; 121 (12): 4921-4930. doi: 10.1172 / JCI59777

61 Chan KH, Cheng VCC, Woo PCY, et al. Respostas sorológicas em pacientes com insuficiência respiratória aguda infecção por coronavírus síndrome e reatividade cruzada com coronavírus humanos 229E, OC43 e NL63. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005; 12 (11): 1317-1321. doi: 10.1128 / CDLI.12.11.1317-1321.2005

62 Ho MS, Chen WJ, Chen HY, et al. Resposta de anticorpos neutralizantes e gravidade de SARS. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11 (11): 1730-1737. doi: 10.3201 / eid1111.040659

63 Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. Epítopos de coronavírus imunodominantes em humanos provocaram tanto efeitos intensificadores e neutralizantes sobre a infecção em primatas não humanos. *ACS Infect Dis.* 2016; 2 (5): 361-376. doi: 10.1021 / acsinfecdis.6b00006

64 Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Caracterização da glicoproteína de pico da SARS-CoV-2 na entrada do vírus e sua resposta imune reatividade cruzada com SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 1620. doi: 10.1038 / s41467-020-15562-9

65) Ota MOC, Vekemans J, Schlegel-Haueter SE, et al. A imunização contra hepatite B induz anticorpos mais elevados e respostas Th2 de memória em recém-nascidos do que em adultos. *Vacina.* 2004; 22 (3-4): 511-519. doi: 10.1016 / j.vaccine.2003.07.020

66 Giuliano AR, Lazcano - Ponce E, Villa L, et al. Impacto das covariáveis de linha de base na imunogenicidade de um Vírus de papilomavírus humano quadrivalente (tipos 6, 11, 16 e 18) - Gostar - Vacina de partículas. *J Infect Dis.*

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

2007; 196 (8): 1153-1162. doi: 10.1086 / 521679

67 Goo L, Chohan V, Nduati R, Overbaugh J. Desenvolvimento precoce de anticorpos amplamente neutralizantes no HIV-1-bebês infectados. *Nat Med.* 2014; 20 (6): 655-658. doi: 10.1038 / nm.3565

68 Fouda GG, Cunningham CK, McFarland EJ, et al. A vacinação infantil contra o HIV tipo 1 da gp120 provoca fortes e respostas duráveis da imunoglobulina G anti-V1V2 e apenas rara imunoglobulina específica do envelope a respostas. *J Infect Dis.* 2015; 211 (4): 508-517. doi: 10.1093 / infdis / jiu444

69 McGuire EP, Fong Y, Toote C, et al. Os bebês expostos ao HIV vacinados com uma vacina MF59 / rgp120 têm respostas anti-V1V2 IgG de maior magnitude do que os adultos imunizados com a mesma vacina. *J Virol.* 2017: JVI.01070-17. doi: 10.1128 / JVI.01070-17

70 Cohen J. Com velocidade recorde, os fabricantes de vacinas dão seus primeiros tiros no novo coronavírus. *Ciência (80-).* Março 2020. doi: 10.1126 / science.abb9996

71 Universidade de Oxford. *Teste de Liberação de Imprensa Aberto | COVID-19.;* 2020. https://www.covid19vaccinetrial.co.uk/press-release-trial-open. Acesso em 4 de abril de 2020.

72 Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Rápido desenvolvimento de uma vacina inativada para SARS-CoV-2. *bioRxiv.* 2020: 2020.04.17.046375. doi: 10.1101 / 2020.04.17.046375

73 Smith TRF, Ramos S, Yang M, et al. Rápido desenvolvimento de uma vacina de DNA sintético para COVID-19 IMPRIMIR. *Nat (sob Rev.* Março 2020: 1-26. doi: 10.21203 / rs.3.rs-16261 / v1

74 Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. O cenário de desenvolvimento de vacinas COVID-19. *Nat Rev Drug Discov.* Abril 2020. doi: 10.1038 / d41573-020-00073-5

75 Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2: Relatório de Status. *Imunidade.* 2020; 52 (4): 583-589. doi: 10.1016 / j.immuni.2020.03.007

76 Bolles M, Deming D, Long K, et al. Um coronavírus com síndrome respiratória aguda aguda duplamente inativada Vacina fornece proteção incompleta em camundongos e induz aumento do pró-inflamatório eosinofílico Resposta Pulmonar ao Desafio. *J Virol.* 2011; 85 (23): 12201-12215. doi: 10.1128 / jvi.06048-11

77 Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. A imunização com vacinas contra o coronavírus SARS leva a Imunopatologia Pulmonar em Desafio com o Vírus SARS. Poehlmann S., ed. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e35421. doi: 10.1371 / journal.pone.0035421

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

78 Wu LP, Wang NC, Chang YH, et al. Duração das respostas de anticorpos após síndrome respiratória aguda grave. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13 (10): 1562-1564. doi: 10.3201 / eid1310.070576

79 Tang F, Quan Y, Xin ZT, et al. Falta de Respostas de Células B da Memória Periférica em Pacientes Recuperados com Síndrome respiratória aguda grave: um estudo de acompanhamento de seis anos. *J. Immunol.* 2011; 186 (12): 7264-7268. doi: 10.4049 / jimmunol.0903490

80 Gileade. Remdesivir Clinical Trials. https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19 / ensaios clínicos com remdesivir. Publicado em 2020. Acesso em 4 de abril de 2020.

81 Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Eficácia terapêutica comparativa do remdesivir e associação lopinavir, ritonavir e interferon beta contra MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 1-14. doi: 10.1038 / s41467-019-13940-6

82 Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento de COVID-19: resultados de um ensaio clínico não randomizado de rótulo aberto. *Int J Antimicrob Agent.* 2020: 105949. doi: 10.1016 / j.ijantimicag.2020.105949

83 Shen C, Wang Z, Zhao F e outros. Tratamento de 5 pacientes graves com COVID-19 com convalescente Plasma. *JAMA.* Março 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.4783

84 Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. A eficácia do plasma convalescente e imunoglobulina hiperimune para o tratamento de infecções respiratórias agudas graves de etiologia viral: A revisão sistemática e metanálise exploratória. *J Infect Dis.* 2015; 211 (1): 80-90. doi: 10.1093 / infdis / jiu396

85 Cheng Y, Wong R, Soo YOY, et al. Uso da terapia com plasma convalescente em pacientes com SARS em Hong Kong. *EUR J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24 (1): 44-46. doi: 10.1007 / s10096-004-1271-9

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

Tabela 1 - Características das infecções pediátricas por COVID-19 e perguntas-chave para informar a prevenção e o tratamento em todas as faixas etárias.

	O que nós sabemos	Questões-chave
Apresentação clínica	• Doença menos grave em crianças em comparação com adultos • Infecções assintomáticas substanciais em crianças • Todas as idades suscetíveis à infecção; teste positivo em idades de 1 dia a 18 anos	• Quais fatores imunológicos ou do hospedeiro predispõem as crianças a uma doença mais branda em comparação aos adultos? • Quais são as diferenças, se houver, no curso da doença para crianças imunocomprometidas?
Transmissão	• Gotas em aerossol, contato com superfícies contaminadas e potencialmente fecal-oral • A maioria das infecções pediátricas adquiridas através de grupos familiares, algumas através de disseminação comunitária • Infecções assintomáticas em crianças podem facilitar a disseminação • Suspeita de transmissão perinatal	• Papel das infecções leves e assintomáticas das crianças na transmissão comunitária • Magnitude e duração do derramamento viral em crianças em comparação com adultos: super espalhadores? • O derramamento viral nas fezes indica potencial via oral-fecal de transmissão? Existem diferenças pediátricas específicas no número reprodutivo e no período de incubação em comparação com os adultos? • O SARS CoV-2 pode ser transmitido verticalmente? • Existe risco diferencial de adquirir infecção em bebês versus adultos, apesar da menor gravidade?
Fatores de risco para doenças graves	• Entre crianças, há doença mais grave e crítica em neonatos e lactentes <1 ano • Apresentação grave pode ter preponderância masculina em adultos e crianças • Pacientes pediátricos com doença grave / crítica tendem a ter outros problemas médicos subjacentes. Existem poucos relatos de doença grave ou crítica em pacientes imunocomprometidos infectados	• Quais mecanismos levam a doenças mais graves em neonatos e lactentes? • Como o sexo impõe riscos para doenças graves? • Qual o papel do vaping, asma, hipertensão, prematuridade e doença cardiopulmonar no risco de doença grave em crianças? • Qual o risco de doença grave em crianças imunocomprometidas?

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020

Imunidade protetora	• Os bebês montam respostas imunes de maior magnitude às vacinas de proteínas como HPV e HepB em comparação com os adultos, indicando o potencial de imunização precoce da vida para proteção ao longo da vida • De várias hipóteses sobre por que as crianças podem ter doenças mais leves que os adultos: o Fatores do host (por exemplo, entrada de célula enzimas como a ECA-2) são expressas diferencialmente em bebês em comparação com adultos o Magnitudes diferentes de aberrante respostas imunes em tecidos pulmonares infantis em comparação com adultos o As crianças são mais propensas a desenvolver respostas imunes de proteção cruzada em comparação com adultos • O fenótipo é recapitulado no modelo de macaco da infecção por SARS-CoV1, onde animais mais velhos são mais suscetíveis a doenças do que animais mais jovens	• Quais são os correlatos imunológicos de proteção contra doenças mais leves em crianças? • O inóculo ou carga viral se correlaciona com a patogênese da doença em bebês em comparação com adultos? • Até que ponto a inflamação medeia a proteção versus a patologia em bebês? • A imunidade a outros vírus ou vacinas respiratórias circulantes mais comuns (como o BCG) oferece imunidade [parcial] à SARS-CoV-2? • A imunidade materna passiva protege recém-nascidos e bebês de doenças graves? • Quais são os biomarcadores imunológicos e virológicos que predizem doenças graves em bebês? • Como as células do trato respiratório infantil respondem diferentemente à infecção por SARS-Cov2 em comparação com as células adultas? • Quais fatores do hospedeiro e doenças subjacentes modulam a gravidade da doença?
Terapias e vacinas	• Não há vacinas ou antivirais aprovados pela FDA • Nenhuma terapia acima dos cuidados de suporte demonstrou benefício clínico • Remdesivir e hidroxicloroquina demonstram potente atividade antiviral *em vitro*, embora sejam necessários ensaios clínicos para avaliar a eficácia • Remdesivir em ensaios clínicos de fase 3 que incluíram doentes com idade igual ou superior a 12 anos • Vacina de mRNA que codifica a proteína spike no ensaio clínico de Fase I • Nova plataforma de vacina usando sarampo vivo atenuado com antígenos SARS-CoV2 mostra proteção em camundongos	• Os antivirais suprimirão a carga viral in vivo, bem como a menor patologia clínica? • Em qual população-alvo a vacina será mais eficaz e durável? • Qual será o efeito da imunidade preexistente e do anticorpo materno na vacina? • As crianças podem responder com mais eficácia a esta vacina e a infância será o momento ideal para obter proteção ao longo da vida? • Em quanto tempo podemos incluir populações vulneráveis, incluindo mulheres grávidas, recém-nascidos e crianças, no processo de desenvolvimento da vacina, para adaptar de maneira ideal o design da vacina a essas populações? • Podemos alavancar a compreensão da imunidade e fisiopatologia pediátrica protetora para orientar o design de alvos terapêuticos e vacinas?

Manuscrito aceito

Transferido de https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa547/5831984 por hóspede em 11 de maio de 2020