



Ministério da Educação

Universidade Federal do Rio Grande



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**SARS-CoV-2 NAS GESTANTES E RECÉM-NASCIDOS E A POSSIBILIDADE DE TRANSMISSÃO VERTICAL: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

**Vanessa da Silva Tarouco**

Rio Grande, 2022



Ministério da Educação

Universidade Federal do Rio Grande

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde



**SARS-CoV-2 NAS GESTANTES E RECÉM-NASCIDOS E A POSSIBILIDADE DE TRANSMISSÃO VERTICAL: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

**Vanessa da Silva Tarouco**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientador(a):** Prof(a). Dr(a). Vanusa Pousada da Hora

**Coorientadora:** Prof(a). Dr(a). Carla Vitola Gonçalves

Rio Grande, 2022

## Ficha Catalográfica

T191s Tarouco, Vanessa da Silva.  
SARS-CoV-2 nas gestantes e recém-nascidos e a possibilidade de transmissão vertical: uma revisão de escopo / Vanessa da Silva Tarouco. – 2022.  
73 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande – FURG, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Rio Grande/RS, 2022.

Orientadora: Dra. Vanusa Pousada da Hora.

Coorientadora: Dra. Carla Vitola Gonçalves.

1. Gestantes 2. Recém-nascidos 3. Covid-19 4. Transmissão vertical I. Hora, Vanusa Pousada da II. Gonçalves, Carla Vitola III. Título.

CDU 618.2

Catálogo na Fonte: Bibliotecário José Paulo dos Santos CRB 10/2344

**Vanessa da Silva Tarouco**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**SARS-CoV-2 NAS GESTANTES E RECÉM-NASCIDOS E A POSSIBILIDADE DE TRANSMISSÃO VERTICAL: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

**Banca Examinadora**

Prof. Dr. Carlos James Scaini – FURG

Prof. Dr. Ines Schadock – Instituto Federal de Assesamento de Riscos no Berlin,

Alemanha – Externo

Profa. Dr(a). Carla Vitola Gonçalves – FURG (Coorientadora)

Prof(a). Dr(a). Vanusa Pousada da Hora – FURG (Orientadora)

Prof(a). Dr(a). Luciana Costa Avila – FURG (Suplente)

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer e dedicar este trabalho aos meus pais Simone Lima da Silva e Christian de Sá Tarouco, por sempre acreditarem em minhas escolhas e por serem exemplos de vida para mim. Um agradecimento especial a minha orientadora Vanusa Pousada da Hora, por sempre acreditar em meu potencial, pelo incentivo e por todo suporte que foi me concebido durante minha trajetória.

E por último, um agradecimento primordial para realização deste trabalho, agradeço as minhas filhas Martina e Betina (que ainda está na barriga), que são minhas joias mais preciosas e meu combustível diário para que eu possa ser exemplo para elas futuramente. Enfim, agradeço a todas as pessoas que fizeram parte desta etapa fundamental da minha vida.

Muito obrigada!

*“Devemos ser a enfermagem que queremos ter”*

(Marislei Espíndula Brasileiro)

## Lista de Siglas

<b>ACE2</b>	Angiotensin Converting Enzyme 2
<b>BVS</b>	Biblioteca Virtual da Saúde
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>covid-19</b>	Doença do Coronavírus 2019
<b>CoVs</b>	Coronavirus
<b>DCs</b>	Células Dendríticas
<b>DECS</b>	Descritores em Ciências da Saúde
<b>DRA</b>	Doença Respiratória Aguda
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>H1N1</b>	Subtipo de Influenza A
<b>H3N2</b>	Subtipo de Influenza A
<b>IFN</b>	Interferon
<b>JBI</b>	<i>Joanna Briggs Institute</i>
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<b>MEDLINE</b>	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
<b>MERS</b>	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
<b>MERS-CoV</b>	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>ODM</b>	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
<b>ODS</b>	Objetivos de Desenvolvimento Sustentável
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde

<b>OPAS</b>	Organização Pan-Americana da Saúde
<b>pH</b>	Potencial Hidrogeniônico
<b>PRISMA</b>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>SARS</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
<b>SARS-CoV-2</b>	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2</i>
<b>SRAG</b>	Síndrome Respiratória Aguda Grave
<b>SVS</b>	Secretaria de Vigilância em Saúde
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>uNK</b>	Células Natural Killer uterinas
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>UTIN</b>	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

**TAROUCO, Vanessa da Silva. SARS-CoV-2 nas gestantes e recém-nascidos e a possibilidade de transmissão vertical: uma revisão de escopo. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande. Orientadora: Profa. Dra. Vanusa Pousada da Hora.**

## **Resumo**

**Introdução:** As pandemias virais ou bacterianas ameaçam e podem afetar a população em geral. No entanto, existem populações especiais que podem apresentar maior risco e suscetibilidade ou podem ser mais gravemente afetadas por doenças infecciosas, como crianças e mulheres grávidas. As gestantes são consideradas um grupo populacional especial devido à sua condição imunológica única durante a gravidez, podendo ser mais suscetíveis frente a algumas doenças infecciosas, como a causada pelo SARS-CoV-2. **Objetivos:** Identificar as características da infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação e a possibilidade de transmissão vertical. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão de escopo, conforme o método de revisão proposto pelo Joanna Briggs Institute – JBI, seguindo as recomendações do PRISMA-ScR. A questão de pesquisa desta revisão foi: Quais os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 na saúde materna, neonatal e possibilidade de transmissão vertical. A pesquisa compreendeu os seguintes termos de busca: Covid-19 OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 OR 2019-nCoV OR Coronavirus AND Pregnant OR pregnancy AND vertical transmission. O processo de seleção dos estudos ocorreu de forma independente por dois pesquisadores e a busca foi realizada através das bases de dados MEDLINE, WoS e BVS que inclui a LILACS. **Resultados e discussão:** A pesquisa inicial encontrou 550 artigos que foram agrupados e carregados no *software* Rayyan. Após a leitura dos textos na íntegra selecionou-se 24 artigos das bases de dados. Identificou-se 4.051 gestantes com COVID-19 e 3.463 recém-nascidos. O desfecho adverso da gravidez mais frequente, foi o parto prematuro 7,90% (322). A taxa de mortalidade materna foi 1,20% e mortalidade fetal 1%. Pneumonia, pré-eclâmpsia e anemia também foram relatados. Tanto a transmissão vertical como a possibilidade de transmissão vertical foi citada em 0,19% (8) dos casos. Além disso, houve um relato de transmissão perinatal (0,02%). Obteve-se alterações clínicas e laboratoriais maternas e neonatais. **Conclusão:** De acordo com os estudos analisados na revisão, constata-se que a infecção por SARS-CoV-2 apresenta riscos importantes à mulher e seu feto/criança e a vacinação contra COVID-19 é segura na gravidez. Sendo necessário mais estudos de

monitoramento a longo prazo das gestantes e crianças, para atender os efeitos adversos na gestação e buscar reduzi-los, bem como mitigar sequelas no feto/criança semelhantes às observadas em gerações nascidas durante pandemias virais anteriores.

**Palavras-chave:** gestantes; recém-nascidos; covid-19 e transmissão vertical.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1 Covid-19 e Epidemiologia</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1.1 Transmissão</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1.2 SARS-CoV e Replicação viral</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1.3 Medidas adotadas para o controle do SARS-CoV-2</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1.4 Manifestações clínicas</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1.5 Infecções respiratórias e gestação</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1.6 Consequências da exposição materna ao SARS-CoV-2</b> .....	<b>20</b>
<b>2.2 A importância do papel das respostas imunes maternas às infecções virais respiratórias</b> .....	<b>23</b>
<b>3. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>26</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
<b>4.1. Objetivo geral</b> .....	<b>27</b>
<b>4.2. Objetivos específicos</b> .....	<b>27</b>
<b>5. METODOLOGIA</b> .....	<b>28</b>
<b>5.1 Revisão de Escopo</b> .....	<b>28</b>
<b>5.2 Critérios de inclusão dos estudos</b> .....	<b>29</b>
<b>5.3 Estratégias de busca</b> .....	<b>29</b>
<b>5.4 Triagem, seleção e extração de dados</b> .....	<b>30</b>
<b>5.5 Análise e apresentação dos resultados</b> .....	<b>31</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>32</b>
<b>6.1 Características e resultados das gestantes</b> .....	<b>40</b>
<b>6.2 Transmissão vertical</b> .....	<b>43</b>
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	<b>47</b>
<b>Limitações do estudo</b> .....	<b>50</b>
<b>8. CONCLUSÃO</b> .....	<b>52</b>

<b>Referências .....</b>	<b>53</b>
--------------------------	-----------

## 1 1. INTRODUÇÃO

2 As pandemias virais ou bacterianas ameaçam e podem afetar a população em  
3 geral, no entanto, existem populações especiais, como crianças e gestantes que podem  
4 estar em maior risco e são suscetíveis ou mais gravemente afetadas. As gestantes são  
5 consideradas um grupo populacional especial devido à sua condição imunológica única  
6 durante a gravidez, podendo apresentar maior suscetibilidade frente à algumas doenças  
7 infecciosas (MOR; CARDENAS, 2010). Nesse período, o estado imunológico apresenta  
8 constantes alterações e possível risco de enfermidades pré-existentes (MEDAWAR,  
9 1953).

10 A gravidez em seu curso normal se caracteriza por um período de tolerância  
11 imunológica, e está associada à modulação de respostas inflamatórias e imunológicas  
12 com intuito de proteger o feto do sistema imune materno (MOR; CARDENAS, 2010).  
13 Sabe-se que essa imunomodulação decorrente do processo gestacional conduz a  
14 diferentes respostas imunes, dependendo do estágio gestacional. Assim, as gestantes  
15 podem tornarem-se mais vulneráveis a adquirirem infecções virais, como pelo  
16 coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), em comparação as  
17 mulheres não grávidas (CHAN; SMITH, 2018). Evidências mostram que infecções  
18 virais sistêmicas podem afetar a gestação (RACICOT, et al., 2017). Tais infecções  
19 podem levar ao maior risco de aborto espontâneo, parto prematuro e restrição de  
20 crescimento intrauterino, como previamente reportado em gestantes com síndrome  
21 respiratória aguda grave (SARS) (WONG, et al., 2004).

22 Os coronavírus (CoVs) são uma extensa família de vírus que podem infectar os  
23 animais e humanos. De acordo com a classificação atual desses vírus, existem diversas  
24 espécies pertencentes à família *Coronaviridae*. Destes, pelo menos sete causam doenças  
25 respiratórias em humanos, e quatro podem causar sintomas semelhantes ao resfriado.  
26 Neste contexto, os vírus que infectam animais podem evoluir gerando mutações e  
27 tornando-se infecciosos aos humanos. Três exemplos recentes desses saltos virais  
28 incluem os coronavírus SARS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave),  
29 causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS); b) MERS-CoV (coronavírus da  
30 síndrome respiratória do Oriente Médio), agente da síndrome respiratória do Oriente  
31 Médio (MERS); e c) SARS-CoV-2 (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

32 2), responsável por causar a doença por coronavírus - 2019 (covid-19) (ORTIZ-  
33 PRADO, et al., 2020).

34 Foi declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma pandemia global  
35 (OMS; OPAS, 2020a). Estudos apontam que a pandemia originada pelo SARS-CoV-2  
36 teria seu pico em meados de abril de 2020, sem previsão de redução significativa quanto  
37 a sua transmissibilidade (WU; LEUNG; LEUNG, 2020). Um estudo mostra o espectro  
38 das doenças causadas por coronavírus (SARS, MERS) durante a gravidez, com maior  
39 risco de aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, parto prematuro e morte perinatal (DI  
40 MASCIO, et al., 2020).

41 A infecção por SARS-CoV-2 afeta principalmente o trato respiratório superior,  
42 semelhante a um resfriado, podendo comprometer o trato respiratório inferior, causando  
43 a síndrome respiratória aguda grave – SRAG (GUO, et al., 2020). A SRAG é  
44 caracterizada pela presença de um quadro respiratório agudo, com pelo menos duas das  
45 seguintes condições: sensação febril ou febre associada à dor de garganta, dor de  
46 cabeça, tosse, coriza e até pneumonia severa (BRASIL, 2020a). Sabe-se que as  
47 alterações fisiológicas e imunológicas que ocorrem na gravidez podem ter efeitos  
48 sistêmicos levando ao aumento do risco de complicações respiratórias, como o  
49 desenvolvimento da SRAG (RASMUSSEN; JAMIESON; UYEKI, 2012).

50 A infecção materna e a inflamação ocorridas em resposta à covid-19 podem  
51 afetar o desenvolvimento do feto e até mesmo a vida pós-natal (LIU, et al., 2020). A  
52 transmissão vertical do SARS-CoV-2 é uma questão em constante investigação, porém,  
53 até o momento, sem evidências de que ocorra. No entanto, um estudo realizado nos  
54 EUA, relatou o primeiro caso de SARS-CoV-2 placentário. Este fato aumenta a  
55 preocupação diante das possíveis consequências (restrição do crescimento fetal, pré-  
56 eclâmpsia e outras complicações da gravidez), bem como, o potencial risco de  
57 transmissão vertical (HSU, et al., 2021). Além de ser uma questão de saúde pública, a  
58 transmissão vertical do SARS-CoV-2 é também uma preocupação obstétrica na  
59 determinação do atendimento às gestantes (SCHWARTZ; GRAHAM, 2020; QIAO,  
60 2020).

61 Sabe-se que as infecções por vírus respiratórios como SARS-CoV, MERS-CoV  
62 e o vírus da influenza A (H1N1) foram relacionadas a resultados adversos na gravidez  
63 (ASSIRI, et al., 2016; SCHWARTZ; GRAHAM, 2020). Sobre o SARS-CoV, um relato

64 de caso realizado em Hong Kong no ano de 2003, apontou 12 gestantes infectadas por  
65 esse coronavírus, três morreram, quatro tiveram aborto durante o primeiro trimestre e  
66 duas tiveram seus recém-nascidos com restrição do crescimento intrauterino (LAM, et  
67 al., 2004). Nota-se que mesmo sendo um estudo com poucas mulheres, apenas três  
68 dessas gestantes parecem ter tido um parto sem intercorrências, destacando assim a  
69 importância dessa infecção no curso gestacional. Em relação ao MERS-CoV, entre  
70 grávidas infectadas, foi possível identificar a ocorrência de diversos agravos, tais como:  
71 morte materna, parto prematuro, mais necessidade de tratamento intensivo para recém-  
72 nascidos e morte perinatal. Também se identificou casos não confirmados de possível  
73 transmissão vertical de MERS-CoV (ALSEREHI, et al., 2016).

74 Sobre a infecção por SARS-CoV-2, inicialmente acreditava-se que, da mesma  
75 maneira que havia acontecido com a infecção pelo vírus da influenza A (H1N1), a  
76 covid-19 fosse mais grave nas gestantes, devido às diversas modificações fisiológicas e  
77 imunológicas próprias da gestação. Contudo, os primeiros relatos originários da China  
78 demonstraram que a infecção pela covid-19 acometia com a mesma frequência e  
79 intensidade, mulheres grávidas e não grávidas (CHEN, et al., 2020). Sendo assim, a  
80 preocupação inicial ficou concentrada em gestantes consideradas de alto risco, aquelas  
81 que apresentavam concomitantemente à gestação patologias como hipertensão, diabetes  
82 e obesidade, e que poderiam vir a manifestar pior evolução do quadro de covid-19, de  
83 maneira semelhante ao que se observa em mulheres não grávidas (BRASIL, 2020b).

84 Ainda se tem uma compreensão limitada sobre como as infecções virais afetam a  
85 gravidez e o desenvolvimento fetal. Sabe-se que infecções virais maternas sistêmicas  
86 podem afetar a gestação, podendo proporcionar que as mulheres grávidas possam  
87 apresentar maior morbidade e mortalidade associadas ao vírus do que as não grávidas  
88 (RACICOT; MOR, 2017). Em geral mulheres grávidas são vulneráveis a infecções  
89 respiratórias, portanto, elas podem ser mais suscetíveis à covid-19 do que a população  
90 em geral. Torna-se importante destacar que devido às respostas imunológicas  
91 características da gravidez e aos riscos potenciais da tempestade de citocinas pela  
92 infecção por SARS-CoV-2, as mulheres grávidas com covid-19 podem enfrentar  
93 morbidade grave e até mortalidade (LIU, et al., 2020). Além disso, a ativação imune  
94 materna frente à infecção viral durante a gravidez pode ter consequências de longo  
95 alcance, levando a resultados adversos no desenvolvimento pós-natal, como

96 esquizofrenia e psicose (SHI, et al., 2005; MEYER, et al., 2009; WINTER, et al., 2009;  
97 RACICOT, et al., 2017).

98 Apesar do número crescente de trabalhos publicado sem covid-19 durante a  
99 gravidez, estudos ainda são necessários para que conclusões possam ser elaboradas em  
100 relação às complicações da covid-19 em mulheres grávidas, bem como sobre  
101 transmissão vertical e complicações peri e pós-natal (JUAN et al., 2020). Diante disso,  
102 torna-se importante estudar os impactos da infecção por SARS-CoV-2 na saúde materna  
103 e fetal, a fim de que estratégias preventivas e terapêuticas possam ser desenvolvidas  
104 para proteger a mãe e o feto (TORRI, et al., 2021).

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

## 122 2. REVISÃO DE LITERATURA

123 Epidemias e pandemias virais mostram como as mulheres grávidas podem sofrer  
124 piores resultados do que a população em geral e mulheres não grávidas. O sistema  
125 imunológico da gestante promove e apoia a gravidez e o crescimento do feto. Infecções  
126 virais podem violar essa proteção e o enfraquecimento dessa segurança pode ocasionar  
127 resultados adversos na gestação (SILASI, et al., 2014; RACICOT, et al., 2017).

128 A gravidez é um estado de imunomodulação, causado por mudanças no sistema  
129 imunológico materno para prevenir a rejeição do feto semi-alogênico (MATHAD;  
130 GUPTA, 2017). Durante esse período, a mulher passa por alterações fisiológicas e  
131 imunológicas significativas para proteger o feto em desenvolvimento. Essas alterações  
132 aumentam o risco de suscetibilidade materna a infecções virais, principalmente por  
133 vírus respiratório, que podem ocasionar complicações e até mesmo a morte materna  
134 (MURALIDAR, et al., 2020). Foi possível observar, que durante surtos de SARS-CoV,  
135 H1N1 e MERS-CoV, ocorridos em 2002, 2009 e 2012, respectivamente, mulheres  
136 grávidas apresentaram diversas complicações (ALFARAJ; AL-TAWFIQ; MEMISH,  
137 2019). Sendo assim, pode-se sugerir que a gestante e o feto ficam mais suscetíveis à  
138 infecção por SARS-CoV-2 (MURALIDAR, et al., 2020).

139 Portanto, as alterações imunológicas e as alterações fisiológicas parecem  
140 predispor as gestantes a um curso de doença mais grave e prolongado durante as  
141 infecções respiratórias (MATHAD; GUPTA, 2017). Tendo em vista o risco elevado de  
142 morbimortalidade durante a gestação, a OMS classificou as gestantes como grupo de  
143 risco para Covid-19 (OMS; OPAS, 2020a).

### 144 2.1 Covid-19 e Epidemiologia

145 Em dezembro de 2019 casos de pneumonia atípica foram identificados em  
146 Wuhan, provincial de Hubei, na China. Em janeiro de 2020, o material genético deste  
147 vírus foi sequenciado e foi possível identificar de se tratava de um novo coronavírus,  
148 denominado SARS-CoV-2, causador da covid-19.

149 O SARS-CoV-2 pertence à família *Coronaviridae*, gênero Betacoronavirus,  
150 subgênero *Sarbecovirus* composto por uma única molécula de RNA positivo  
151 (CERAOLO; GIORGI, 2020; HARRISON; LIN; WANG, 2020). Sua origem ainda é  
152 desconhecida, mas estudos mencionam como hospedeiro natural do vírus SARS-CoV o

153 morcego (LI, et al., 2005; LAU, et al., 2006). Esses estudos lançaram as bases para o  
154 novo conceito de que os morcegos hospedam patógenos humanos emergentes. Ou seja,  
155 os morcegos podem não ser os hospedeiros reservatórios imediatos do SARS-CoV-2.  
156 Inicialmente vinculavam-se os novos casos diagnosticados a um Mercado Atacadista  
157 onde eram vendidos animais selvagens (YANG, et al., 2020). Acredita-se que tenha  
158 ocorrido um salto viral entre um animal selvagem e um ser humano. Os morcegos são  
159 os principais reservatórios para esses tipos de vírus (GIRI, et al., 2020). Embora ainda  
160 não esteja claro qual animal é o hospedeiro intermediário, pesquisas sugerem que um  
161 grupo pequeno de mamíferos, conhecido como Pangolins (*Manis javanica*) possam ser o  
162 hospedeiro intermediário do SARS-CoV-2 (LAM, et al., 2020).

163 Segundo a OMS (2022), até a primeira quinzena do mês de setembro de 2022, o  
164 número de casos infectados pelo SARS-CoV-2 em todo o mundo ultrapassou a marca  
165 de 612 milhões. E foram registradas cerca de 6 milhões de mortes provocadas pelo vírus  
166 em todo o mundo. Sabe-se que o principal foco de contágio e mortes está no continente  
167 americano. O Brasil é o terceiro país com mais casos confirmados de covid-19,  
168 registrando até o dia 15 de setembro de 2022, mais de 34 milhões de casos confirmados  
169 e 685 mil mortes, ficando atrás apenas dos Estados Unidos e da Índia, respectivamente.

170 De acordo com o Boletim Epidemiológico Especial, no período de 02 de maio a  
171 08 de maio de 2021, foram contabilizadas 6.416 gestantes hospitalizadas por Síndrome  
172 Respiratória Aguda Grave (SRAG). Dessas, 4.103 gestantes foram confirmadas  
173 infectadas pela covid-19, quatro por influenza, 24 por outros vírus respiratórios, 10 por  
174 outros agentes etiológicos, 1.248 por SRAG não especificado e 1.027 ainda estão sendo  
175 investigadas. Quanto aos óbitos de gestantes neste mesmo período, contabilizou-se um  
176 total de 505 óbitos por SRAG, dentre eles 475 foram confirmados para covid-19, 24 por  
177 SRAG não especificado, cinco permanecem em investigação, um por influenza  
178 (SVS/MS, 2020).

179 Nesse contexto, as taxas de infecção de mulheres grávidas são paralelas às taxas  
180 de infecção de mulheres não grávidas, sendo assim as mulheres grávidas não  
181 demonstram maior risco de contrair SARS-CoV-2 (ELLINGTON, et al., 2020;  
182 TROCADO, et al., 2020; DELAHOY, et al., 2020).

### 183 **2.1.1 Transmissão**

184 O SARS-CoV-2 é transmitido através do contato próximo de pessoa para pessoa,  
185 gotículas respiratórias e ambiente contaminado (SCHWARTZ; GRAHAM, 2020). O  
186 vírus é muito estável na urina e nas fezes e pode ser contagioso por 96 e 72 horas,  
187 respectivamente (BILAL, et al., 2020). Esses achados indicam riscos existentes para a  
188 rota de infecção fecal-oral (CHAN, et al., 2020).

189 A transmissão de partículas virais entre indivíduos está relacionada com a carga  
190 viral no trato respiratório superior (HOU, et al., 2020) e pode ocorrer por meio de  
191 gotículas de tosse, espirros e saliva, aperto de mão, fômites ou objetos pessoais, bem  
192 como, o contato direto com as mucosas (GE, et al., 2013; VAN DOREMALEN;  
193 BUSHMAKER; MORRIS, 2020). Uma revisão sistemática que teve como base 113  
194 publicações nos anos de 2019 e 2020, concluiu que a carga viral nas vias aéreas  
195 superiores atinge o pico nos primeiros dias de sinais clínicos e permanece elevada nos  
196 primeiros dias de infecção. A carga viral nas vias superiores depende da gravidade da  
197 doença e pode ser até 60 vezes maior em pacientes com o curso grave da doença  
198 (WALSH, et al., 2020).

199 Pacientes com doença grave ou gravemente imunocomprometidos podem  
200 continuar transmitindo a doença por até 20 dias a partir do início dos sintomas (CDC,  
201 2020b). A transmissão vertical do SARS-CoV-2 tem sido investigada, porém até o  
202 momento, não há evidências confirmatórias de que ela ocorra (SCHWARTZ;  
203 GRAHAM, 2020; QIAO, 2020).

204 A viabilidade viral temporal varia de acordo com o tipo de material, como  
205 plástico e metal, e de fatores físico-químicos, como temperatura e pH. Estudos  
206 demonstram que as partículas virais podem permanecer viáveis por algumas horas a  
207 nove dias. A desinfecção com hipoclorito de sódio a 0,1% ou álcool a 70% (62%-91%)  
208 reduz consideravelmente o número de partículas virais infectantes nessas superfícies  
209 (VAN DOREMALEN; BUSHMAKER; MORRIS, 2020; KAMPF; TODT;  
210 PFAENDER, 2020).

### 211 **2.1.2 SARS-CoV e Replicação viral**

212 São identificadas aproximadamente 29 proteínas virais, as mais relevantes são: a  
213 glicoproteína de pico/ponta (*spike*) reconhecida como proteína S, e a proteína N do

214 nucleocapsídeo viral (CERAOLO; GIORGI, 2020). As etapas iniciais da infecção por  
215 coronavírus envolvem a ligação específica da proteína *spike* (S) do coronavírus aos  
216 receptores de entrada celular, que inclui a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2).  
217 A proteína do nucleocapsídeo, por sua vez, regula o processo de replicação viral. A  
218 família de vírus *Coronaviridae* é composta por vírus de RNA de fita simples e de  
219 sentido positivo. Durante o ciclo de vida intracelular os coronavírus expressam e  
220 replicam seu RNA genômico para produzir cópias completas que são incorporadas às  
221 partículas virais recém produzidas (V'KOVSKI, et al., 2021).

222 O tipo de RNA do vírus é considerado mensageiro, ou seja, ocorre a indução da  
223 produção de proteínas virais e de uma molécula de RNA negativo (RNA-)gerado a  
224 partir da molécula de RNA positivo (RNA+), típica do vírus. Essa molécula de RNA-  
225 serve como modelo para produção de diversas moléculas de RNA+, idênticas ao RNA+  
226 original. Outra característica desse tipo de RNA é a presença da enzima replicase - RNA  
227 polimerase, que acompanha o vírus ou é produzida pela célula infectada (UZUNIAN,  
228 2020).

229 Assim que o RNA+ entra no interior da célula, ocorre a produção de proteínas  
230 virais. A ligação do vírus com a célula-alvo ocorre através da proteína S que interage  
231 com os receptores celulares. Pode-se dizer que, essa proteína entra em contato com o  
232 receptor celular proteico ACE2, altamente presente nas células pulmonares, e com essa  
233 ligação das proteínas o vírus pode invadir as células (UZUNIAN, 2020). Logo após o  
234 surto de SARS-CoV de 2002-2003, o ACE2 foi identificado como o receptor funcional  
235 que permite a infecção por SARS-CoV (LI, et al., 2003).

236 De acordo com a OMS, o padrão-ouro para o diagnóstico de covid-19 é o teste  
237 relacionado ao reconhecimento do material genético do vírus (exame para detecção do  
238 ácido nucleico viral) pelo método de transcrição reversa (RT) seguido da reação em  
239 cadeia da polimerase em tempo real (PCR) (RT-PCR em tempo real) de amostras de  
240 muco/secreção coletadas da nasofaríngeo e orofaríngeo (PATEL; JERNIGAN, 2020;  
241 CDC, 2021c). Outra possibilidade diagnóstica é o método conhecido como sorologia  
242 para SARS-CoV-2 que visa encontrar e reconhecer anticorpos presentes no soro de  
243 pacientes supostamente infectados. Contudo, o RT-PCR em tempo real é considerado o  
244 método mais sensível para a detecção e quantificação do ácido nucleico do SARS-COV-  
245 2 (WALSH, et al., 2020).

246 Ao contrário da sorologia, a RT-PCR em tempo real fornece importantes  
247 informações nos estágios iniciais da infecção, pois pesquisa o patógeno diretamente por  
248 meio da detecção de seu ácido nucleico quando o objetivo é prevenir a  
249 transmissibilidade e os anticorpos ainda não foram produzidos. Permite, então, a  
250 detecção precoce e a diferenciação de outras viroses respiratórias, apresentando alta  
251 sensibilidade e especificidade, respectivamente (YOUNES, N., et al., 2020).

### 252 **2.1.3 Medidas adotadas para o controle do SARS-CoV-2**

253 Desde o início da pandemia do SARS-CoV-2 foram adotadas medidas  
254 preventivas, tais como: evitar aglomerações, manter distância entre as pessoas,  
255 permanecerem sua residência e sair somente em casos de extrema necessidade, o  
256 chamado isolamento físico. Faz-se necessário o uso correto das máscaras,  
257 principalmente quando o indivíduo necessita sair de casa (UZUNIAN, 2020).

258 Visando a prevenção e controle da pandemia da covid-19 no atendimento às  
259 gestantes e puérperas, é de extrema importância a reorganização das enfermarias de  
260 obstetrícia e das maternidades, adotando e reforçando as medidas preventivas para os  
261 pacientes e funcionários. É importante observar as regras dos espaços públicos, visto  
262 que o hospital também deve ser reconhecido como uma forma de espaço público. O uso  
263 de máscaras se aplica à equipe, pacientes e acompanhantes do parto, sendo necessária  
264 sua utilização em todos os departamentos, enfermarias, corredores, salas de convivência  
265 e quartos de plantão dos médicos e enfermeiros. Ressalta-se que durante a fase ativa do  
266 trabalho de parto a mulher dever ser isenta da obrigação da utilização da máscara  
267 (UZUNIAN, 2020).

268 A pandemia da covid-19 forçou os profissionais de saúde a estabelecer diretrizes  
269 voltadas para o cuidado dos recém-nascidos de mães infectadas com SARS-CoV-2.  
270 Nesse contexto, até o presente momento a transmissão ativa da infecção por meio do  
271 aleitamento materno não foi detectada, por esse motivo não está contraindicado em  
272 mães com suspeita ou confirmação da covid-19, pois os benefícios superam os riscos  
273 potenciais de transmissão do coronavírus (OMS/OPAS, 2020b).

274 É essencial a utilização das medidas de prevenção durante a amamentação, bem  
275 como, nos cuidados com o recém-nascido. As medidas recomendadas pela OMS/OPAS  
276 (2020b) são: lavar as mãos por, pelo menos 20 segundos, com água e sabão e/ou usar  
277 álcool em gel 70% nas mãos antes e depois de tocar o bebê; usar máscara, caseira ou

278 descartável, cobrindo completamente nariz e boca, durante as mamadas; evitar falar ou  
279 tossir durante a amamentação; trocar a máscara em caso de tosse ou espirro ou a cada  
280 nova mamada; evitar que o bebê toque seu rosto, especialmente boca, nariz, olhos e  
281 cabelos; se tossir ou espirrar sobre o peito exposto, é preciso lavar as mamas  
282 delicadamente com sabão e água, por, pelo menos, 20 segundos antes da próxima  
283 mamada e retirar e fornecer com segurança o leite materno caso os sintomas da doença  
284 sejam mais graves e seja impossível continuar com a amamentação direta.

#### 285 **2.1.4 Manifestações clínicas**

286 A infecção por SARS-CoV-2 pode se apresentar clinicamente em três principais  
287 condições: portadores assintomáticos, indivíduos com doença respiratória aguda (DRA)  
288 ou pacientes com pneumonia em diferentes graus de gravidade (LAI, et al., 2020).

289 Os primeiros sintomas relatados, na população, foram: febre, tosse, fadiga e  
290 mialgias. Estes podem estar acompanhados por secreções respiratórias, dor de cabeça,  
291 hemoptise e diarreia. As complicações da infecção podem levar a SRAG (HUANG;  
292 WANG; LI, 2020). Percebe-se que a mortalidade é significativa em pessoas mais  
293 idosas, principalmente acima dos 80 anos (ZHI, 2020; DOWD, et al., 2020), essas taxas  
294 estão relacionadas com casos críticos e com a presença de comorbidades, como  
295 cardiopatias, hipertensão, diabetes, doenças respiratórias crônicas e neoplasias (ZHI,  
296 2020; WU; MCGOOGAN,2020).

297 Em geral, algumas manifestações iniciais da covid-19 se assemelham aos de  
298 outras infecções respiratórias virais, como a influenza. Entretanto, a dispneia e a febre  
299 alta são sintomas que definem a diferença clínica entre covid-19 e o resfriado comum,  
300 que é acompanhado de congestão nasal, espirros e coriza inicialmente de coloração  
301 clara, mas que ao longo dos dias se torna amarelo-esverdeada. Em contrapartida,  
302 quando comparada com a infecção por influenza, a covid-19 apresenta sintomas clínicos  
303 semelhantes, mas com maior proporção de evoluções para infecções graves, exigindo  
304 oxigenoterapia e suporte ventilatório (WHO, 2020c; BRASIL, 2020b).

#### 305 **2.1.5 Infecções respiratórias e gestação**

306 As doenças respiratórias na mulher grávida podem implicar em complicações  
307 materno-fetais potencialmente fatais, visto que a gravidez causa muitas mudanças no  
308 corpo humano, alterando principalmente o sistema respiratório. E como resultado da

309 adaptação materna as mudanças durante a gravidez, este sistema necessita se moldar.  
310 Sendo assim, o sistema respiratório representa o melhor exemplo de adaptação seletiva  
311 de um sistema durante a gravidez (DUTTA, 1998). Em mulheres grávidas, as alterações  
312 na função pulmonar são ocasionadas devido às alterações hormonais e ao impedimento  
313 do processo normal da ventilação materna pelo feto em crescimento (HEGEWALD;  
314 CRAPO, 2001).

315         Pode-se dizer que durante as epidemias de gripe sazonal e pandemias anteriores,  
316 mulheres grávidas apresentaram morbimortalidade aumentada pelas infecções gripais  
317 quando comparadas a mulheres não grávidas (FREEMAN; BARNO, 1959; CDC,  
318 2009a). Um estudo realizado na Nova Escócia, mostrou que as mulheres eram mais  
319 propensas a serem internadas no hospital por doenças respiratórias durante a estação da  
320 gripe no período gestacional do que no ano anterior à gravidez (DODDS, et al., 2007).

321         A gravidez tem sido o maior fator de risco para o aumento de doenças e morte  
322 materna e fetal, tanto para as pandemias de influenza quanto para a influenza sazonal.  
323 As taxas de mortalidade entre mulheres grávidas nas pandemias de 1918 (Gripe  
324 Espanhola) e 1957 (Gripe Asiática) são consideradas altas (JW, 1919). Durante as duas  
325 pandemias referidas, foram relatados resultados adversos na gravidez, tais como: aborto  
326 espontâneo, risco aumentado de defeitos do sistema nervoso central, parto prematuro e  
327 morte fetal (JW, 1919; NUZUM, 1918 apud SILASI, et al., 2015). Sendo assim, a  
328 ocorrência de inflamação materna como resultado de infecções virais durante a gestação  
329 pode afetar diversos aspectos do desenvolvimento cerebral do feto, levando a disfunções  
330 neuronais que podem surgir de forma tardia (MOR; ALDO; ALVERO, 2017).

#### 331 **2.1.6 Consequências da exposição materna ao SARS-CoV-2**

332         A mortalidade materna é um indicador de saúde da população por ser  
333 considerada uma morte evitável em 92% dos casos (LAURENTI; JORGE; GOTLIEB,  
334 2008). No mundo, observou-se um decréscimo de 47% na mortalidade materna nos  
335 anos de 1990 e 2010. Além disso, a Razão de Morte Materna teve um declínio de 400  
336 para 210 mortes, representando uma redução média anual de 3,1% (WHO; UNICEF;  
337 UNFPA AND THE WORLD BANK ESTIMATES, 2012). Com esse indicador que  
338 engloba o ano de 2009, coincide com o período da ocorrência da pandemia do vírus  
339 influenza A (H1N1). Ainda no ano de 2009, com o início da pandemia da influenza,  
340 observaram-se quatro vezes mais mortes maternas devido às doenças respiratórias

341 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Sendo assim, em 2020 com a pandemia da covid-  
342 19 se esperava um incremento na mortalidade materna.

343 Os efeitos adversos predominantes em gestantes, na maioria dos estudos são:  
344 tosse, febre, dispneia, mialgias, anormalidades laboratoriais que englobam linfopenia,  
345 leucopenia, bem como alterações no dímero-D (TORRI, et al., 2021). As alterações  
346 fisiológicas respiratórias durante a gravidez podem predispor as mulheres grávidas à  
347 infecção por SARS-CoV-2 e piorar ainda mais o desfecho da covid-19 (DASHRAATH,  
348 et al., 2020). Essas alterações fisiológicas da gravidez, tais como: diminuição do volume  
349 pulmonar e dos volumes residuais funcionais devido a elevações do diafragma, edema  
350 das vias aéreas, aumento do consumo de oxigênio, podem levar a doenças infecciosas  
351 pulmonares graves durante esse período (RASMUSSEN; JAMIESON; BRESEE, 2008).

352 As infecções virais maternas podem afetar o feto e recém-nascido de outras  
353 maneiras. Alguns estudos fornecem fortes evidências de que mesmo quando o vírus não  
354 atinge o feto, esse ainda é afetado pela resposta imune materna à infecção. Tal fato pode  
355 ser resultado da resposta pró-inflamatória da placenta ou devido a outras alterações  
356 fisiológicas que ocorrem na mãe ou na placenta em decorrência da infecção  
357 (RACICOT; MOR, 2017).

358 Um estudo de coorte observacional realizado nos Estados Unidos em 2020  
359 evidenciou 1.291 grávidas com resultado positivo para SARS-CoV-2. Destes, 579  
360 (47%) eram assintomáticas, 326 (27%) expressaram doença leve, 173 (14%) doença  
361 moderada, 98 (8%) doença grave e 43 (4%) doença crítica. De forma geral, as mulheres  
362 gestantes apresentaram tosse, dispneia e mialgias. As grávidas classificadas como  
363 graves apresentaram frequentemente taquipneia ou hipóxia e destas 50% tinham o  
364 pulmão comprometido. Esse último achado demonstra que o comprometimento  
365 pulmonar não é tão comum em mulheres grávidas, visto que a maioria das mulheres não  
366 grávidas com doença grave e crítica geralmente apresentam resultados anormais na  
367 radiografia ou tomografia de tórax (METZ, et al., 2021). Um estudo demonstrou que  
368 57-98% dos pacientes graves e críticos apresentam alterações na radiografia ou  
369 tomografia torácica (SALEHI, et al., 2020).

370 Ainda no estudo de Metz et al., (2021), 59 (5%) gestantes foram admitidas na  
371 UTI durante a gestação ou após o parto por indicação de complicações da covid-19.  
372 Ocorreram quatro óbitos maternos em decorrência dessa doença e houve evento

373 tromboembólico em oito pacientes (6%) com estado grave e (11%) em pacientes em  
374 estado crítico, destes todos foram tromboes venosas profundas ou êmbolos  
375 pulmonares. Observou-se que pacientes com covid-19 grave ou crítico correm o risco de  
376 uma série de complicações perinatais, incluindo parto cesáreo, distúrbios hipertensivos  
377 da gravidez, parto prematuro e morte materna (METZ, et al., 2021).

378 Embora se saiba que a gravidez naturalmente aumenta o risco de eventos  
379 tromboembólicos, a infecção por SARS-CoV-2 é capaz de aumentar o risco destes  
380 eventos durante esse período. Pode-se dizer que as respostas inflamatórias e  
381 tromboembólicas maternas relacionadas à essa infecção, podem afetar o crescimento  
382 placentário, a perfusão vascular e gerar distúrbios hipertensivos da gravidez (VIVANTI,  
383 et al., 2020). Estudos vêm demonstrando que mulheres infectadas com SARS-CoV-2 no  
384 terceiro trimestre de gestação, possuem significativo aumento nas características de má  
385 perfusão vascular placentária, que pode estar relacionadas à resposta inflamatória e  
386 tromboembólica (SHANES, et al., 2020). Durante a infecção pelo SARS-CoV-2 pode  
387 ocorrer uma resposta inflamatória exagerada, bem como a ativação da coagulação em  
388 alguns indivíduos (UR; VERMA, 2020).

389 De maneira geral, a gravidez associada a infecção viral aumenta a morbidade e  
390 mortalidade materna e fetal, como mostrado em pandemias anteriores (ALFARAJ; AL-  
391 TAWFIQ; MEMISH, 2019; GILES, et al., 2019). Ressalta-se que durante a exposição a  
392 infecções virais ocorreram mais partos prematuros e baixo peso ao nascer (GILES, et  
393 al., 2019). Observou-se que não houve déficit congênito grave associado aos outros  
394 subtipos de coronavírus (MERS-CoV de 2012 e SARS-CoV de 2002).

395 A transmissão materno-fetal, via placentária, se mostrou rara para os vírus da  
396 família *Coronaviridae* (SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2) (MOSBY;  
397 RASMUSSEN; JAMIESON, 2011; RODRÍGUEZ-BLANCO, et al., 2020). Entretanto,  
398 em 2020 houve um estudo que relatou o primeiro caso de presença do SARS-CoV-2 em  
399 tecido placentário em uma gestante sem complicações para covid-19, onde o neonato  
400 nasceu sem complicações e testou negativo para a doença. Essa evidência levanta a  
401 preocupação de uma potencial transmissão vertical (HSU, et al., 2021).

402 Uma meta-análise de mulheres grávidas hospitalizadas por infecção com SARS-  
403 CoV, MERS-CoV ou SARS-CoV-2 observou que 90% dessas pacientes mesmo quando  
404 assintomáticas, demonstraram evidências radiográficas de pneumonia em raios-X

405 simples ou tomografia computadorizada (TC). Observou-se também um aumento na  
406 taxa de parto prematuro, parto cesáreo, admissão na unidade de terapia intensiva  
407 neonatal (UTIN) e pré-eclâmpsia em mulheres com diagnóstico de qualquer um dos três  
408 coronavírus em comparação com a população geral (DIRIBA; AWULACHEW; GETU,  
409 2020).

410 De acordo com uma Revisão Sistemática que utilizou 28 estudos e 11.432  
411 gestantes, apontou que 7 a 14% testaram positivo para covid-19, destas 75% eram  
412 assintomáticas, identificou-se COVID-19 grave em 13% das gestantes e 4% foram  
413 internadas em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo que 3% necessitaram de  
414 suporte ventilatório. Sabe-se que mulheres grávidas com covid-19 manifestaram menos  
415 sintomas do que a população geral, entretanto os sintomas predominantes da doença em  
416 mulheres grávidas foram, tosse (33%) e febre (29%). Ainda nesse estudo, em  
417 comparação com mulheres não grávidas infectadas, mulheres grávidas com covid-19  
418 eram menos propensas a referir febre e mialgia. Observou-se tanto leucocitose quanto  
419 leucopenia em pacientes grávidas com essa doença (ALLOTEY, et al., 2020).

420 Apesar desse histórico, a maioria dos casos relatados de infecção por SARS-  
421 CoV-2 na gravidez foram classificados como características leves da covid-19 e não  
422 mais graves do que a população em geral (ELLINGTON, et al., 2020; QIAO, 2020).

## 423 **2.2 A importância do papel das respostas imunes maternas às infecções virais** 424 **respiratórias**

425 Existe um conceito antigo de que a gravidez está associada à supressão  
426 imunológica, porém atualmente reconhece-se que mesmo que placenta mude e adapte o  
427 sistema imunológico à gravidez, as mulheres grávidas são capazes de ter respostas  
428 imunológicas quando a mãe e/ou o feto estão em risco (KOGA, et al., 2009).

429 As mulheres grávidas têm um risco aumentado de desenvolver doenças graves a  
430 alguns patógenos. Principalmente, devido a mudanças induzidas pela gravidez no tipo  
431 de imunidade predominante durante as fases da gestante, acontecendo um desbalanço  
432 entre a imunidade celular mediada por células T auxiliares, do tipo 1 (Th1) e a  
433 imunidade humoral mediada por células T auxiliares do tipo 2 (Th2). Sendo assim,  
434 essas adaptações fisiológicas que ocorrem ao longo da gestação permitem que o feto  
435 seja protegido da rejeição imunológica, porém essas mudanças adaptativas tornam as  
436 mulheres grávidas ainda mais suscetíveis a doenças graves, principalmente as infecções

437 virais. O risco de infecções por vírus respiratórios em mulheres grávidas é agravado por  
438 adaptações cardiorrespiratórias fisiológicas, que aumentam a suscetibilidade à  
439 pneumonia viral e a morbimortalidade por essa patologia (TAN; TAN, 2013.  
440 LOMAURO; ALIVERTI, 2015; GRINDHEIM, et al., 2012).

441 Sabe-se que ao ocorrer uma infecção primária materna, mesmo na ausência de  
442 transmissão placentária, o feto pode ser adversamente afetado pela resposta materna à  
443 infecção (CARDENAS, et al., 2010). Dessa forma, uma infecção viral na placenta que  
444 desencadeia uma resposta inflamatória leve não interrompe a gravidez, mas tem a  
445 capacidade de ativar o sistema imunológico, tanto da mãe quanto do feto, e essa  
446 ativação pode gerar consequências (MADSEN-BOUTERSE, et al., 2010).

447 Os vírus raramente atravessam a barreira placentária, mas quando isso ocorre e  
448 atingem as células da interface materno-fetal pode afetar a função placentária,  
449 resultando em diversas complicações durante gravidez. A interface materno-fetal da  
450 placenta possui um lado materno (decídua) que é formado por um tecido conjuntivo  
451 nutritivo e de sustentação originado pelo útero e uma ampla sucessão de células imunes,  
452 incluindo: células *Natural Killer* (NK), macrófagos, células dendríticas (DCs) e células  
453 T regulatórias (Tregs). Já o lado fetal encontra-se regado de vasos sanguíneos cercados  
454 por fibroblastos, macrófagos, citotrofoblastos e uma camada de células que forma uma  
455 cobertura epitelial e permanece em contato direto com o sangue materno (RACICOT;  
456 MOR, 2017). É na interface materno-fetal que estão localizadas as mais variadas células  
457 que contribuem para o desenvolvimento fetal, para regulação do sistema imunológico  
458 materno, bem como, para a proteção contra os microrganismos.

459 A maior quantidade de células do sistema imunológico encontrada na decídua  
460 são as células uterinas *Natural Killer* (uNK) (BURKE, et al., 2010). Está cada vez mais  
461 claro que este tipo de célula desempenha um papel importante em mulheres grávidas,  
462 sendo essas células são fundamentais para o desenvolvimento da placenta (MOFFETT-  
463 KING, 2002). Os macrófagos são o conjunto de células que compreendem cerca de 20-  
464 25% do total de leucócitos da decídua, representando renovação e reparo do tecido  
465 (NAGAMATSU; SCHUST, 2010). Sugere-se que os macrófagos são essenciais para o  
466 desenvolvimento normal da gravidez, visto que a perda dessas células resulta em  
467 infertilidade (CARE, et al., 2013). Entretanto, o excesso de macrófagos no tecido está  
468 associado a complicações na gravidez (HAMILTON, et al., 2012).

469           Outro potencial regulador da função placentária é o interferon tipo I (IFN)  
470 (IVASHKIV; DONLIN, 2014). Sabe-se que muitos vírus inibem a sinalização de IFN  
471 como um mecanismo para evitar a resposta imune do hospedeiro. Um estudo demonstra  
472 que a sinalização de IFN placentário/fetal regula a transmissão viral fetal e tem  
473 potencial para modular a infecção viral materna (RACICOT, et al., 2017). Eles também  
474 possuem importantes funções imunomoduladoras, tais como, a ativação de uma cascata  
475 de sinalização após se ligar ao seu receptor, resultando na ativação de proteínas  
476 antivirais e inibitórias que resultam na supressão da resposta imune (ROTHLIN, et al.,  
477 2007). Portanto, se o IFN placentário for inibido, pode afetar a função placentária e a  
478 regulação da resposta imune materna pela placenta (RACICOT, et al., 2017).

479           Diversos fatores podem influenciar a incidência e gravidade das infecções virais  
480 durante a gestação. Os vírus alcançam as células placentárias e para infectar o tecido  
481 depende da expressão do receptor de entrada viral através dos componentes celulares  
482 desses tecidos e da resposta imune materna específica para o vírus. Estas condições  
483 variam de acordo com o tipo de célula e a idade gestacional. Por isso, pode-se dizer que  
484 o envolvimento do vírus com o hospedeiro durante a gravidez é extremamente  
485 complexo e variável. As células imunes inatas desempenham um papel crítico na  
486 regulação e no controle da infecção, bem como, na determinação do nível de gravidade.  
487 Essas células imunes inatas incluindo NK, DCs e macrófagos podem matar células  
488 infectadas por meio da fagocitose, enquanto os anticorpos facilitam a eliminação do  
489 vírus. Resumidamente, a via de transmissão viral, a função imune materna e as diversas  
490 células permissivas influenciam no desencadeamento das infecções virais na interface  
491 materno-fetal (RACICOT; MOR, 2017).

492

493

494

495

496

497

498

499 **3. JUSTIFICATIVA**

500 Os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) foram fixados em 2015  
501 pela Organização das Nações Unidas como um plano de ação e trata-se de uma agenda  
502 de ação a ser realizada até 2030, com 17 objetivos e 169 metas baseados nos Objetivos  
503 de Desenvolvimento do Milênio (ODM). Nesse contexto, um dos objetivos foi  
504 denominado como ‘saúde e bem-estar’, que engloba uma meta de até 2030 reduzir a  
505 taxa de mortalidade materna global para menos de 70 mortes por 100.000 nascidos  
506 vivos (OMS/OPAS, 2019).

507 Sabendo que a proteção da vida materna e conseqüentemente do feto é uma das  
508 metas de desenvolvimento do milênio da OMS (URBINA-FUENTES, et al., 2017), a  
509 compreensão dos efeitos e impactos maternos de surtos emergentes como por  
510 coronavírus deve ser de preocupação para os profissionais de saúde. Nesse contexto,  
511 esta revisão se concentra em investigar as características da infecção por SARS-CoV-2  
512 na saúde materna. Visto que, os processos inflamatórios ocorridos durante a gestação  
513 podem ocasionar diversas conseqüências maternas, e estas impactar no desenvolvimento  
514 do feto ou recém-nascido, demonstrando a importância do presente estudo. Neste  
515 cenário, partiu-se da pergunta: quais os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 na saúde  
516 materna, neonatal e a possibilidade de transmissão vertical?

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527 **4. OBJETIVOS**

528 **4.1. Objetivo geral**

529           Identificar as características da infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação e a  
530 possibilidade de transmissão vertical.

531 **4.2. Objetivos específicos**

532 - Mapear as características da infecção por SARS-CoV-2 na gestação e a possibilidade  
533 de transmissão vertical.

534 - Descrever as características da infecção por SARS-CoV-2 na gestante e no recém-  
535 nascido e a possibilidade de transmissão vertical.

536

537

538

539

540

541

542

543

544

545

546

547

548

549

550

551

## 552 **5. METODOLOGIA**

553 Este consiste em uma revisão de escopo ou *Scoping review*, que utilizou como  
554 referencial teórico metodológico o método proposto pelo Joanna Briggs Institute - JBI  
555 (PETERS, et al., 2020) e as recomendações do PRISMA-ScR – (*Preferred Reporting*  
556 *Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Extension Scoping Reviews*),  
557 (SALAMEH, et al., 2020).

### 558 **5.1 Revisão de Escopo**

559 A revisão de escopo permite uma exploração sistemática, ampla e abrangente  
560 dos achados relatados na literatura. Esse tipo de estudo é adequado para coletar dados,  
561 pois fornece uma visão geral do conteúdo existente, sem necessariamente criticar o rigor  
562 metodológico dos achados, fator importante em um momento em que as informações  
563 ainda são incertas (PETERS, et al., 2015).

564 Por se tratar de um tipo de estudo que busca identificar o escopo da literatura,  
565 não preconiza a avaliação do material encontrado. Esse tipo de metodologia tem  
566 sustentado a abordagem do Instituto Joanna Briggs- JBI para revisões de escopo  
567 (PETERS, et. al., 2020). Ressalta-se que o JBI é uma organização composta por  
568 pesquisadores interessados na temática da “prática baseada em evidência”, e que  
569 fornece uma série de protocolos a serem utilizados para o desenvolvimento de diferentes  
570 tipos de revisão de literatura, dentre elas a de escopo, com a finalidade de aumentar o  
571 rigor científico revisões, e orientar os pesquisadores no desenvolvimento de suas  
572 pesquisas (PETERS, et. al., 2020).

573 A fim de conduzir a revisão, elaborou-se um protocolo usando os itens de  
574 relatório preferencial para revisões sistemáticas e revisões de escopo de extensão de  
575 meta-análise (PRISMA-ScR), cumprindo-se as fases de: 1) definição do título e da  
576 questão de pesquisa; 2) definição dos critérios de inclusão e exclusão; 3) definição da  
577 estratégia de pesquisa, seleção e extração dos dados; 4) identificação e seleção dos  
578 estudos relevantes; 5) extração e mapeamento dos dados; 6) análise da evidência; 7)  
579 apresentação dos resultados; 8) descrição das conclusões e recomendações de pesquisas  
580 futuras, tirando conclusões e observando as implicações da descoberta (PETERS, et. al.,  
581 2020).

582 A questão de pesquisa desta revisão foi: ‘Quais os efeitos da infecção por SARS-  
583 CoV-2 na saúde materna, neonatal e possibilidade de transmissão vertical?’

584 A questão e os principais elementos para a busca neste estudo foram baseados na  
585 estratégia PCC, onde ‘P’ refere-se à População, o primeiro ‘C’, a Conceito e o último  
586 ‘C’ reporta o Contexto, sendo esse o método ideal para uma revisão de escopo, de  
587 acordo com o último protocolo divulgado pelo Joanna Briggs Institute (JBI, 2020). A  
588 população inclui gestantes e parturientes. O principal conceito abordado aqui se refere  
589 aos efeitos do SARS-CoV-2, e os contextos abordados são saúde materna, trabalho de  
590 parto, parto, recém-nascido e transmissão vertical.

## 591 **5.2 Critérios de inclusão dos estudos**

592 Os critérios de inclusão estabelecidos foram: a) artigos completos disponíveis  
593 eletronicamente nas bases de dados referidas, publicados a partir de dezembro de 2019 a  
594 dezembro de 2021, que atendiam os objetivos da investigação; b) artigos focados na  
595 gravidez e desfechos perinatais do covid-19; c) estudos com mulheres grávidas com  
596 covid-19 confirmado (diagnosticado através do RT-PCR) durante a gestação ou que  
597 haviam dado à luz recentemente; e, d) os recém-nascidos dessas mães submetidos ao  
598 teste para covid-19. Os estudos incluídos deveriam conter, pelo menos, os resultados  
599 das amostras de mães e recém-nascidos para o teste diagnóstico para covid-19. Apenas  
600 estudos em humanos disponibilizados na íntegra e revisados por pares em idioma  
601 português, inglês e espanhol foram utilizados. Sendo incluídos estudos primários  
602 quantitativos, como os descritivos e analítico observacional.

## 603 **5.3 Estratégias de busca**

604 Os estudos relevantes nesta revisão foram identificados por meio de um processo  
605 de busca e seleção realizado nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis*  
606 *and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Web of Science* (WoS), e Biblioteca Virtual  
607 em Saúde (BVS) que inclui a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da  
608 Saúde (LILACS). Buscou-se rastrear a produção científica de dezembro de 2019 a  
609 dezembro de 2021, a fim de se obter estudos específicos da temática que é considerada  
610 como recente.

611 Foram utilizadas palavras-chave e termos descritos pelos Descritores em  
612 Ciências da Saúde (DeCS). A pesquisa compreendeu os seguintes termos de busca:  
613 (Covid-19 OR *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* OR (2019-nCoV OR  
614 Coronavirus) AND (Pregnant OR Pregnancy) AND Vertical Transmission. Foram

615 utilizados os operadores Booleanos “and” e “or”. Em todas as buscas foi considerada a  
616 presença dos descritores ou palavras chaves localizados no título ou no resumo.

617 Os termos de busca utilizados bem como o número de referências encontradas  
618 em cada base de dados são descritos no Quadro 1.

Termos de busca	Medline	WoS	Lilacs	Total
“Covid-19 OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 OR 2019-nCoV OR Coronavirus” AND “Pregnant OR pregnancy” AND “vertical transmission”	502	31	17	550

619 **Quadro 1.** Termos de busca e bases de dados consultadas.

#### 620 **5.4 Triagem, seleção e extração de dados**

621 No final da 2ª etapa da estratégia de busca, todas as citações foram importadas  
622 para o gerenciador de referências *EndNote Web (Clarivate Analytics, PA, EUA)* e as  
623 duplicatas foram identificadas e removidas pelo *software*. O processo de seleção dos  
624 estudos ocorreu de forma independente por dois pesquisadores, nas etapas: com base no  
625 título, exame do resumo e por último, exame de texto completo, levando em  
626 consideração, os critérios de inclusão pré-especificados no protocolo de revisão.

627 O processo de síntese e extração dos dados, foi executado por meio de uma  
628 planilha e tabelas, construídas pelos pesquisadores, no programa *Microsoft Office Excel*  
629 *Online*. As seguintes variáveis foram extraídas da literatura elegível: título, tipo de  
630 estudo, ano, país, efeitos na gestação e efeitos fetais e neonatais. Características/  
631 complicações nas gestantes tipo de parto (cesariana/parto vaginal), internação em UTI,  
632 parto prematuro, pré-eclâmpsia, pneumonia, óbito materno e fetal, aborto, anemia,  
633 transmissão vertical e interrupção da gravidez. Principais sintomas clínicos (tosse, febre,  
634 dispneia, mialgia, cefaleia e outros), bem como alterações nos resultados de exames  
635 laboratoriais e a necessidade de ventilação mecânica e oxigenoterapia.

636 Além disso, foram extraídos alguns desfechos clínicos dos recém-nascidos,  
637 prematuridade, índice de Apgar (1º e 5º minuto), sepse, febre, desconforto respiratório,  
638 pneumonia, restrição do crescimento intrauterino, natimorto, sofrimento fetal, pequeno  
639 para idade gestacional, baixo peso ao nascer, excreção de mecônio, internação em UTIN

640 e óbito neonatal. Alterações nos exames laboratoriais também foram referidas e o uso de  
641 ventilação mecânica, surfactante e oxigenoterapia.

## 642 **5.5 Análise e apresentação dos resultados**

643 A abordagem JBI sinaliza que existem inúmeras possibilidades dos dados serem  
644 analisados em uma Revisão de Escopo, a consideração mais importante a respeito da  
645 análise é que esta deve ser realizada por métodos transparentes e de forma justificada  
646 (PETERS, et al., 2020). Nesta fase foi realizada a descrição e a análise das evidências  
647 encontradas, a partir do agrupamento, resumo e relato dos resultados.

648 A análise dos resultados se deu por meio da extração dos resultados de fontes  
649 incluídas e mapeamento, contando-se as características identificadas, incluindo  
650 codificação e classificação de ações de cuidado e estratégias de prevenção e como esses  
651 resultados se relacionam com o objetivo e a questão de pesquisa.

652 Os resultados sintetizados foram agrupados e apresentados por meio de tabelas,  
653 quadros, figuras e discussão narrativa em um formato descritivo que se alinha com os  
654 objetivos e a questão de estudo da revisão. Durante a abordagem dos efeitos na gestação  
655 e efeitos fetais e neonatais, descritas no quadro 2, foram elencadas questões importantes  
656 sobre a transmissão vertical. Explica-se aqui de forma detalhada como os estudos  
657 abordaram essa questão.

658 Possibilidade de transmissão vertical: RT-PCR em tempo real de nasofaringe  
659 positivo, porém, sem resultados de amostras do líquido amniótico, cordão e placenta.  
660 Assim, não se pode afirmar se a infecção ocorreu no útero, imediatamente, antes ou  
661 após o nascimento.

662 Transmissão vertical: RT-PCR em tempo real de nasofaringe positivo em recém-  
663 nascido, bem como as amostras de líquido amniótico, cordão e placenta.

664 Não houve possibilidade de transmissão vertical: quando não há evidência de  
665 transmissão vertical nos recém-nascidos.

666

667

668

669

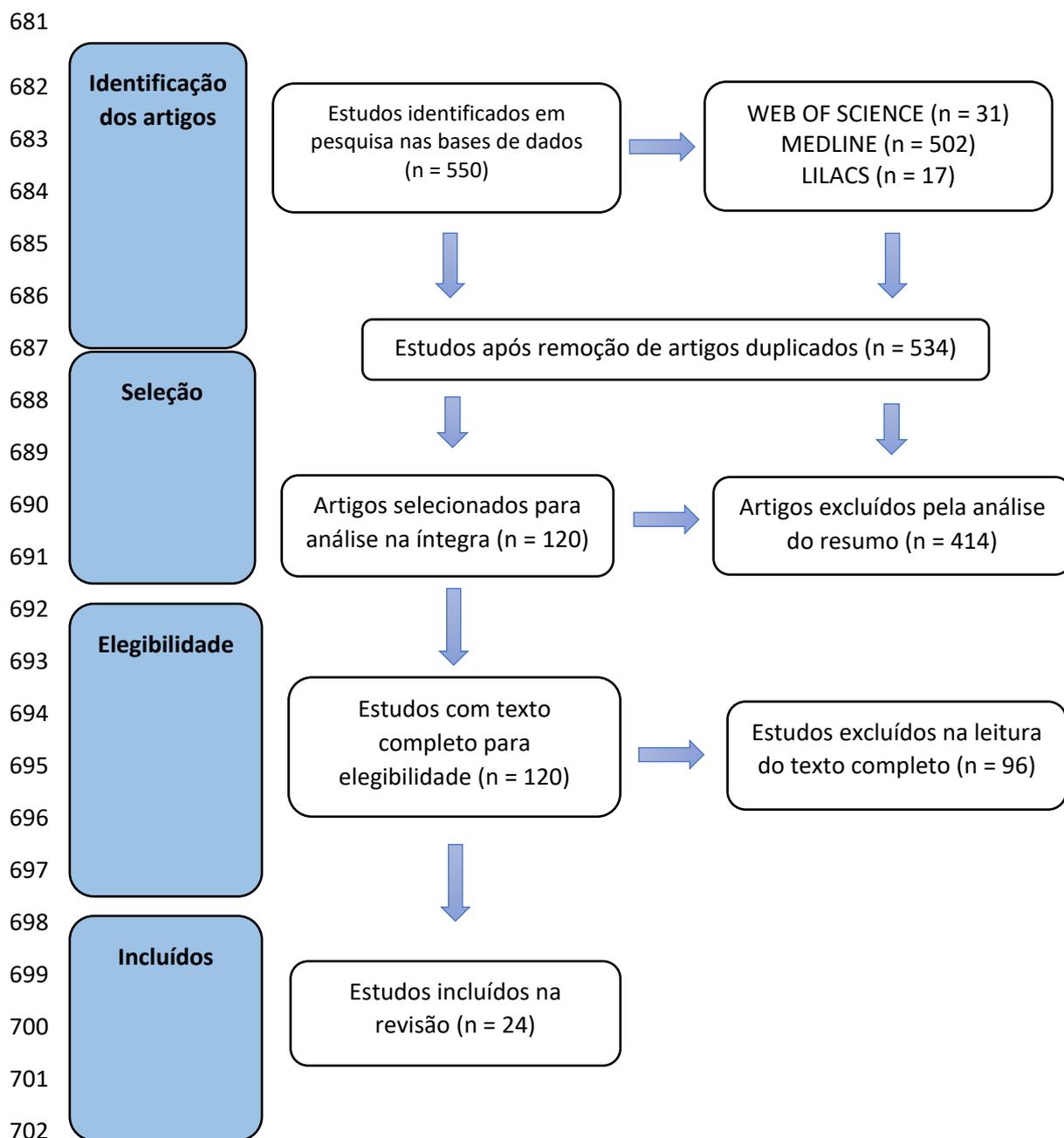
670

671

672 **6. RESULTADOS**

673 Na presente revisão, a pesquisa inicial nas bases de dados eletrônicas encontrou  
674 550 artigos que foram agrupados e carregados no *software* Rayyan (financiado pela  
675 Qatar Foundation) e as publicações duplicatas (n = 16) foram identificadas e removidas  
676 pelo *software*. Após a leitura e análise de título e resumo, 120 estudos foram importados  
677 para o gerenciador de referências EndNote Web (Clarivate Analytics, PA, EUA), e após  
678 a leitura dos textos na íntegra selecionou-se 24 artigos das bases de dados, conforme  
679 Figura 1.

680



703 **Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos, adaptado do PRISMA-ScR.

704 **Fonte:** Elaborado pelo autor, 2022

705

706 Houve registros identificados e eliminados após avaliação quanto a elegibilidade  
 707 pela análise do texto (n = 96), tal fato se deu porque não respondiam à pergunta de  
 708 pesquisa. Consideraram-se como elegíveis para comporem a revisão de escopo, 24  
 709 artigos conforme descrito no Quadro 2, que se enquadraram nos critérios de inclusão  
 710 mencionados na metodologia.

711 **QUADRO 2.** Caracterização dos artigos selecionados de acordo com título, país, ano, tipo de estudo, efeitos na gestação e efeitos fetais e neonatais.

Nº Artigos	Título do artigo	País/ano	Tipo de estudo (n)	Efeitos na gestação	Efeitos fetais e neonatais
A01	Resultados maternos e perinatais de gestantes com infecção por SARS-CoV-2	Itália/2020	Coorte retrospectivo (n=388)	Parto prematuro, cesáreo, aborto espontâneo. Sintomas mais comuns: tosse, febre e falta de ar.	Natimorto, morte neonatal e perinatal, pequeno para idade gestacional (PIG), baixo peso ao nascer, admissão na UTI neonatal (UTIN). Houve possibilidade transmissão vertical.
A02	Desfechos clínicos de gestantes e neonatos com infecção por COVID-19 – Estudo multicêntrico na Arábia Saudita	Arábia Saudita/2020	Coorte retrospectivo (n=288)	Parto prematuro, óbito materno, Internação em UTI e pré-eclâmpsia. Principais sintomas: Tosse, febre, dispneia e pneumonia. Laboratoriais: leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia.	Óbito fetal, sofrimento fetal, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, hiperbilirubinemia, internação em UTIN, restrição de crescimento intrauterino (RCIU), suporte ventilatório. Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A03	Relação entre a doença de coronavírus 2019 na gravidez e os resultados maternos e fetais: estudo de coorte analítico retrospectivo	Irã/2020	Coorte retrospectivo (n=312)	Partos cesáreos, parto prematuro, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, insuficiência renal aguda, lesão respiratória aguda, pneumonia, ventilação mecânica, internação em UTI e mortalidade materna. Laboratoriais: linfopenia, leucopenia, trombocitopenia,	Admissão em UTIN, sofrimento fetal, baixo peso ao nascer e excreção de mecônio. Houve transmissão vertical.

				velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST).	
A04	Características maternas e perinatais e resultados de gestações complicadas com COVID-19 no Kuwait	Kuwait/2020	Estudo retrospectivo (n=185)	Aborto, parto cesáreo, febre, dor de garganta/nasal ou sinusite, congestão, tosse/dor no peito, vômito/diarreia, fadiga/mialgia e pneumonia. Sintomas mais comuns: febre, tosse. Laboratoriais: leucopenia, linfopenia, proteína C reativa, alanina aminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST). Suporte respiratório: intubação, ventilação mecânica.	Óbito fetal, intubação e surfactante. Taquipneia, aumento do trabalho respiratório. Houve possibilidade de transmissão vertical.
A05	SARS-CoV-2 na gravidez: características e desfechos de mulheres hospitalizadas e não hospitalizadas por COVID-19	Itália/2020	Coorte retrospectivo (n=91)	Dispneia, febre, pneumonia, proteína C reativa e enzimas hepáticas alteradas. Ventilação mecânica invasiva.	Prematuridade, não houve possibilidade de transmissão vertical.
A06	Resultados maternos e perinatais e exame patológico placentário de 29 pacientes infectados por SARS-CoV-2 no terceiro trimestre de gestação	2021	Estudo de coorte (n=29)	Tosse persistente, febre e pneumonia. Laboratoriais: elevação do lactato desidrogenase (LDH), neutrofilia, linfopenia e D-dímero.	Pequeno para idade gestacional (PIG), prematuridade, Apgar baixo, desconforto respiratório e suporte ventilatório temporário. Não houve possibilidade de transmissão

					vertical.
A07	Características maternas e resultados da gravidez de mulheres grávidas hospitalizadas com infecção por SARS-CoV-2 na África do Sul: Um estudo de coorte baseado em Rede Internacional de Sistemas de Pesquisa Obstétrica	África do Sul/2021	Estudo de coorte (n=217)	Febre, tosse, falta de ar, perda de paladar e olfato, cefaleia e diarreia. Aborto, gravidez ectópica, parto Cesário, cuidados intensivos (oxigenoterapia), infecção respiratória aguda grave e morte materna.	Sofrimento fetal, internação em UTIN, morte neonatal, prematuridade, asfixia ao nascimento. Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A08	Infecção por SARS-COV-2 em mulheres grávidas e recém-nascidos em uma coorte espanhola (GESNEO-COVID) durante a primeira onda	Espanha/2020	Coorte observacional (n=105)	Febre, tosse, dispneia, mialgia, anosmia, cefaleia, rinorreia, vômitos, diarreia, pneumonia e necessidade de UTI com uso de ventilação mecânica. Laboratoriais: alanina aminotransferase (ALT), D-dímero e linfopenia.	Prematuridade, pneumonia e morte neonatal. Não houve possibilidade de transmissão vertical. Houve possibilidade de transmissão perinatal (nos primeiros 15 dias de vida).
A09	Análise Retrospectiva das Características Clínicas e Resultados Neonatais de Gestantes com Infecção por SARS-COV-2	China/2020	Estudo Retrospectivo (n=8)	Febre. Laboratoriais: neutrofilia e linfopenia.	Alteração procalcitonina. Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A10	Resultados obstétricos e neonatais após infecção por SARS-CoV-2 no primeiro trimestre de gravidez: um estudo comparativo prospectivo	Itália/2021	Coorte observacional (n=164)	Febre, anosmia, ageusia, tosse, artralgia, diarreia e dispneia.	Malformação fetal. Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A11	Resultados da gravidez e infecção por SARS-CoV-2: o estudo do grupo espanhol de emergência obstétrica	Espanha/2020	Estudo observacional (n=1347)	Parto prematuro, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, hemorragia pós-parto, internação em UTI e eventos	Internação em UTIN e mortalidade neonatal. Não houve possibilidade de

				trombóticos	transmissão vertical.
A12	Resultados maternos e fetais bem-sucedidos em mulheres grávidas com COVID-19: uma abordagem institucional	2020	Relato de caso (n=3)	Febre, dor torácica, vômitos, calafrios, tosse e dispneia. Laboratoriais: trombocitopenia, linfopenia, neutrofilia e a necessidade de UTI, oxigenoterapia e intubação.	Internação em UTIN, intubação e oxigenoterapia. Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A13	Resultados de recém-nascidos de mães com síndrome respiratória aguda grave infecção por coronavírus 2 em um grande centro médico na cidade de Nova York	EUA/2020	Coorte retrospectivo (n=141)	Ruptura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro.	Restrição de crescimento intrauterino (RCIU). Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A14	Infecção congênita de SARS-CoV-2 em recém-nascidos vivos: um estudo descritivo de base populacional	Espanha/2020	Estudo observacional (n=43)	Parto prematuro e cesariana.	Natimorto. Houve transmissão vertical.
A15	Resultados de recém-nascidos para mães com COVID-19	Marrocos/2020	Estudo descritivo (n=30)	Febre, tosse, mialgia, cansaço, anosmia, pneumonia, pneumonia, internação em UTI e morte materna.	Morte neonatal e falta de ar. Houve possibilidade de transmissão vertical.
A16	Dois casos de mães positivas para SARS-CoV-2 e seus recém-nascidos na Coreia	Coreia/2020	Relato de caso (n=2)	Dor de cabeça, febre, dispneia e perda de olfato e paladar.	Dificuldade para respirar, necessidade de oxigenoterapia. Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A17	Infecção neonatal sintomática por COVID-19 de início precoce com alta probabilidade de	Índia/2021	Relato de caso (n=1)	Febre e dor no corpo.	Febre, sepse, icterícia e reanimação após nascimento.

	transmissão vertical				Houve transmissão vertical.
A18	Transmissão vertical do SARS-CoV2 durante a gravidez: uma coorte de alto risco	Brasil/2020	Estudo de coorte (n=109)	Óbito materno, necessidade de oxigênio e internação em UTI. Colostro materno positivo para Covid-19.	Diminuição de oxigênio e saturação. Houve transmissão vertical.
A19	Resultados maternos, perinatais e neonatais com COVID-19: um estudo multicêntrico de 242 gestações e seus 248 recém-nascidos durante o primeiro mês de vida	Espanha/2020	Estudo descritivo (n=242)	Cesariana, tosse, febre, odinofagia, anosmia, dispneia, ageusia, rinorreia, diarreia, dor de cabeça, e dor torácica. Morte materna, necessidade de UTI e evento tromboembólico.	Prematuridade, internação em UTIN. Não houve transmissão vertical.
A20	Características e resultados obstétricos de curto prazo em uma série de casos de 67 mulheres com teste positivo para SARS-CoV-2 em Estocolmo, Suécia	Suécia/2020	Série de caso retrospectivo (n=67)	Cesariana, tosse, febre e dispneia. Necessidade de UTI e ventilação mecânica.	Prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, natimorto. Houve possibilidade de transmissão vertical.
A21	Parto vaginal em gestantes infectadas com SARS-CoV-2 em Israel: uma análise prospectiva multicêntrica	Israel/2020	Estudo prospectivo (n=52)	Cesariana, febre, tosse, dispneia, dor de garganta.	Desconforto respiratório, sepse e internação em UTIN. Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A22	Epidemiologia, gestão e risco de transmissão de SARS-CoV-2 em uma coorte de recém-nascidos de mães diagnosticadas com infecção por COVID-19	Itália/2021	Estudo de coorte (n=73)	Tosse, dispneia, dor de garganta, febre e dor no corpo.	Prematuridade e reanimação. Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A23	Resultados das díades materno-recém-nascidos após o SARS-CoV-2 materno	EUA/2020	Estudo de coorte (n=149)	Tosse, febre, falta de ar, mialgia, congestão nasal, dor de garganta,	Prematuridade, natimorto, óbito neonatal, internação em

				dor de cabeça e calafrios. Necessidade de UTI e ventilação mecânica.	UTIN. Não houve possibilidade de transmissão vertical.
A24	Estudo de acompanhamento sobre os resultados de mulheres grávidas recuperadas com histórico de COVID-19 no primeiro e segundo trimestres: uma série de casos da China	China/2020	Série de casos (n=5)	Cesariana, febre, fadiga, tosse, desconforto respiratório e dispneia. Laboratoriais: linfopenia, leucopenia, neutropenia.	Prematuridade, necessidade de UTIN. Não houve possibilidade de transmissão vertical.

712 **Fonte:** Elaborado pelos autores, 2022.

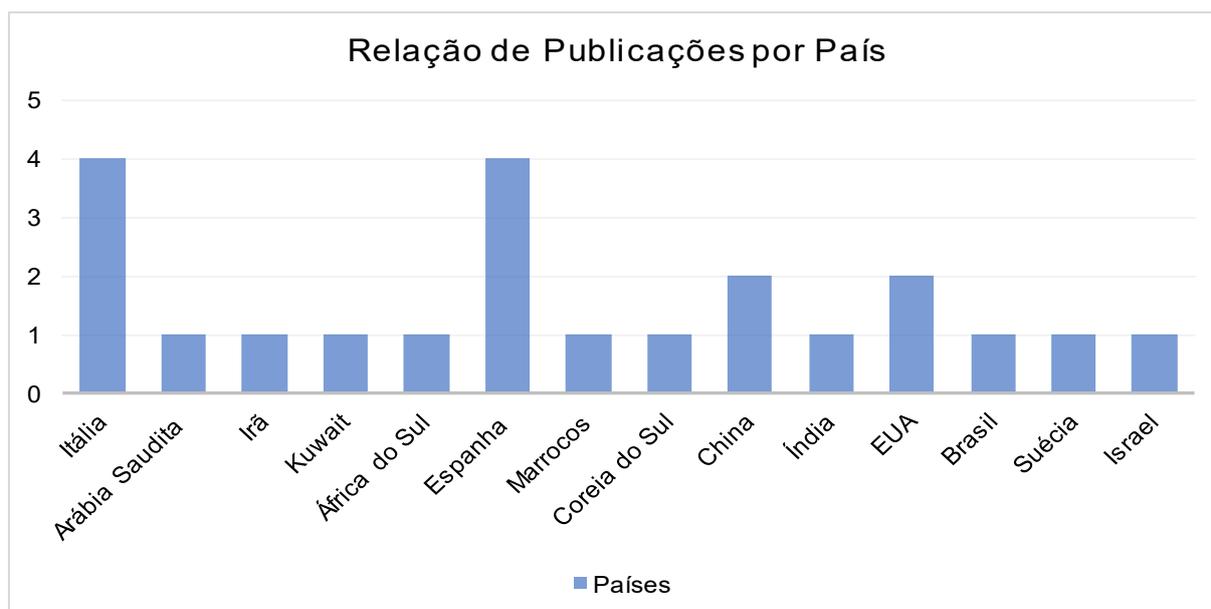
713 \* Os detalhes estão descritos nos itens 5.5, 6.1 e 6.2.

714

715

716

717 Os estudos capturados na busca nas bases de dados selecionadas publicados  
 718 entre 2020 (n = 19) e o primeiro trimestre de 2021 (n = 5), correspondendo, a  
 719 identificação dos efeitos do SARS-CoV-2 durante a gestação, bem como a possibilidade  
 720 de transmissão vertical. Os trabalhos foram realizados principalmente na Itália (n=4),  
 721 Espanha (n=4) e China (n = 2), além de haver publicações de outros países, incluindo o  
 722 Brasil, conforme gráfico abaixo. A seguir apresenta-se um gráfico com o número das  
 723 publicações e os respectivos países onde os mesmos foram realizados (Figura 2):



724 **Figura 2.** Relação do número de estudos realizados por país sobre as características da  
 725 infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação.

726 **Fonte:** Elaborado pelo autor, 2022

727

728 Com a finalidade de conduzir a apresentação e análise dos dados, elegeu-se  
 729 como categorização, características e resultados na gestação, permitindo identificar os  
 730 possíveis efeitos do vírus durante esta fase, bem como, a transmissão vertical.

### 731 **6.1 Características e resultados das gestantes**

732 Foram incluídos 24 artigos no presente estudo, totalizando 4.051 gestantes com  
 733 COVID-19. Três delas decidiram interromper a gravidez, 1% (40) tiveram aborto  
 734 espontâneo e 40% (1.637) necessitaram de internação em Unidade de Terapia Intensiva  
 735 (UTI). Entre essas gestantes com covid-19, um total de 47,10% (1.911) foram  
 736 submetidas à cesariana. O desfecho adverso da gravidez mais comum, foi o parto  
 737 prematuro 7,90% (322). A taxa de mortalidade materna foi 1,20% (51) e mortalidade  
 738 fetal 1% (41), pneumonia, pré-eclâmpsia e anemia também foram relatados (Tabela 1).

739 Tanto a transmissão vertical como a possibilidade de transmissão vertical ocorreu em  
740 0,19% (8) dos casos. Além disso, houve um relato de transmissão perinatal 0,02%.

741 Os sintomas mais comuns entre as gestantes foram tosse acometendo 46%  
742 (1.867) mulheres, febre e dispneia em 38,7% (1.568) e 13% (527) mulheres,  
743 respectivamente. Mialgia, cefaleia, dor de garganta, diarreia, desconforto físico e perda  
744 de olfato e paladar também foram mencionadas. Nos exames laboratoriais 8,19% (331)  
745 pacientes apresentaram linfopenia, 2,80% (114) neutropenia e 0,80% (36) leucopenia. A  
746 contagem de plaquetas estava diminuída em 7% (286) gestantes. As concentrações de  
747 transaminase (Aspartato Aminotransferase e Alanina Aminotransferase), proteína C  
748 reativa e dímero D estavam elevadas em 4,40% (180), 4,60% (189), 4,30% (175) e  
749 2,90% (118) pacientes, respectivamente. Ainda referente aos exames, foi constatado  
750 alteração na velocidade de hemossedimentação 2,60% (108) e na enzima de  
751 desidrogenase láctica em 4,20% (171) gestantes. Sobre o tratamento das gestantes,  
752 23,10% (937) delas necessitaram de ventilação mecânica e 22,50% (915) de  
753 oxigenoterapia (Tabela 1).

754 **Tabela 1.** Características/complicações nas gestantes com covid-19

<b>Características/complicações nas gestantes</b>	<b>Número de casos (n= 4.051)</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Cesariana	<b>1.911</b>	47,10%
Internação em UTI	<b>1.637</b>	40,40%
Parto prematuro	<b>322</b>	7,90%
Pré-eclâmpsia	<b>116</b>	2,80%
Pneumonia	<b>106</b>	2,60%
Óbito materno	<b>51</b>	1,20%
Óbito fetal	<b>41</b>	1,00%
Aborto	<b>40</b>	0,98%
Anemia	<b>19</b>	0,40%
Transmissão vertical	<b>8</b>	0,19%
Possibilidade de transmissão vertical	<b>8</b>	0,19%

Interrupção da gravidez	3	0,07%
Transmissão perinatal	1	0,02%
<b>Sintomas clínicos (gestantes)</b>	-	-
<hr/>		
Tosse	1.867	46%
Febre	1.568	38,70%
Dispneia	527	13%
Mialgia	166	4%
Cefaleia	148	3,60%
Dor de garganta	135	3,30%
Diarreia	87	2,10%
Desconforto físico	54	1,30%
Perda de paladar	19	0,40%
Perda de olfato	18	0,40%
<b>Resultados Laboratoriais (gestantes)</b>	-	-
<hr/>		
Linfopenia (<1000 cél/mm <sup>3</sup> )	331	8,19%
Trombocitopenia (<150)	286	7,00%
Alanina Aminotransferase – ALT (>45U/l)	189	4,60%
Aspartato Aminotransferase – AST (>35U/l)	180	4,40%
Proteína C reativa (PCR) (>0,3 mg/dL (3 mg/L))	175	4,30%
Lactato desidrogenase (LDH) (125.00 U/L e 220.00 U/L)	171	4,20%
Dímero-D (até 350 ng/mL)	118	2,90%
Neutropenia (>75%)	114	2,80%
Velocidade de Hemossedimentação (VHS) (até 20 mm/h)	108	2,60%
Leucopenia (<100%)	36	0,80%

<b>Tratamento (gestantes)</b>	-	-
Ventilação mecânica	<b>937</b>	23,10%
Oxigenoterapia	<b>915</b>	22,50%

755 **Fonte:** Elaborado pelos autores, 2022.

## 756 **6.2 Transmissão vertical**

757 Em 16,6% dos artigos (A03, A14, A17 e A18) houve relato de transmissão  
758 vertical. Nestes estudos realizou-se RT-PCR em placenta e líquido amniótico. No artigo  
759 A03 houve relato de transmissão vertical, sendo que após 12 horas do nascimento o  
760 PCR de quatro neonatos nascidos de mães com covid-19, foram positivos, destes dois  
761 eram natimortos. No trabalho A14, realizou-se RT-PCR em placenta, líquido amniótico  
762 e sangue do cordão umbilical em todas as pacientes do estudo e apenas uma gestante foi  
763 positiva em todas as amostras, porém o neonato foi negativo pelo *swab* da nasofaringe.  
764 Ainda neste estudo, os recém-nascidos foram testados novamente com 24 a 48h de vida  
765 e um deles testou positivo para covid-19.

766 No A17 houve relato de transmissão vertical, onde a mãe testou negativo por  
767 RT-PCR para covid-19 (2º, 5º e 7º após início dos sintomas), mas testou positivo para  
768 SARS-CoV-2 por sorologia (no 10º após início dos sintomas). Amostras do cordão  
769 umbilical e da placenta, bem como, *swab* nasofaríngeo do recém-nascido, coletada no  
770 momento do parto, apresentaram positividade para SARS-CoV-2. Foram descritos no  
771 artigo A18 dois casos de recém-nascidos positivos para SARS-CoV-2, de mães com  
772 RT-PCR positivo, sendo que em um deles identificou-se a presença do vírus no  
773 colostro, líquido amniótico e no cordão umbilical. Porém, nesse estudo, foi elencado um  
774 aspecto importante sobre a contaminação das amostras, pois, mesmo com todos os  
775 esforços e cuidados para evitar tal contaminação durante a coleta, essa possibilidade não  
776 pode ser excluída. Ainda nesse artigo acredita-se que a persistência de um teste em  
777 amostras subsequentes seja fundamental para diferenciar a presença de contaminação  
778 superficial ou infecção fetal/neonatal.

779 Já a possibilidade de transmissão vertical foi identificada em 16,6% (A01, A04,  
780 A15 e A20) dos artigos. No A01 existiu a possibilidade, diante de um recém-nascido  
781 que apresentou resultado positivo em um teste de RT-PCR de um *swab* de nasofaringe  
782 logo após o nascimento. Entretanto, o líquido amniótico não foi testado e as amostras da

783 placenta não foram obtidas. No trabalho A04 foi realizado RT-PCR em dois recém-  
784 nascidos que testaram positivo para SARS-CoV-2 logo após o parto, houve a  
785 possibilidade de transmissão, porém não se pode afirmar, visto que não foram coletadas  
786 amostras de cordão umbilical e placenta. Segundo o A15, houve a possibilidade de  
787 transmissão vertical em dois neonatos (realizado *swab* da nasofaringe), um após 24h e  
788 outro 36h de nascimento. No artigo A20 houve possibilidade de transmissão vertical em  
789 três recém-nascidos, testados logo após nascimento, vale ressaltar que neste estudo não  
790 foram realizadas coletas de cordão e placenta.

791 A possibilidade de transmissão perinatal foi registrada apenas no artigo 08, onde  
792 um neonato testado 15 dias após nascimento apresentou resultado positivo, com  
793 resultado negativo ao nascimento. Nesse caso, o aleitamento materno foi descartado  
794 como fonte de transmissão, porque a mãe foi internada na UTI com pneumonia grave,  
795 sendo assim, houve a especulação de transmissão intrafamiliar.

796 No total de 24 artigos, somou-se 3.463 recém-nascidos de mães com covid-19. A  
797 Tabela 2 refere-se aos resultados clínicos e laboratoriais, bem como a escolha de  
798 tratamento utilizada nestes neonatos. Sendo assim, pode-se observar que o desfecho  
799 mais recorrente (A01, A02, A03, A05, A06, A07, A11, A19, A20, A21, A22, A23 e  
800 A24) foi a necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN)  
801 em 42% (1.470) dos recém-nascidos. Os artigos A02, A03, A04, A07 e A23  
802 mencionaram sofrimento fetal e no A03 baixo peso ao nascer (<2500g) em 6,32% (219)  
803 dos recém-nascidos. Com relação ao índice de Apgar (método utilizado para a avaliação  
804 imediata do recém-nascido), 6,20% (215) obtiveram <7 no 5º minuto e 4,70% (166) <7  
805 no 1º minuto de vida. Os artigos (A01 e A06) referiram desconforto respiratório em  
806 3,95% (137) recém-nascidos.

807 Observou-se relato de 1,58% (55) recém-nascidos com Restrição de  
808 Crescimento Intrauterino (RCIU), em apenas um dos artigos (A03) houve a excreção de  
809 mecônio em 1,41% (49) dos recém nascidos. A taxa de natimorto e óbito neonatal foi de  
810 1,09% (38) e 0,34% (12), respectivamente. Observou-se que 0,77% (27) dos recém-  
811 nascidos apresentaram pneumonia, 0,17% (6) sepse e 0,11% (4) foram considerados  
812 Pequeno para Idade Gestacional (PIG). Com relação aos exames laboratoriais, o artigo  
813 A02 refere alteração de hiperbilirrubinemia (>18mg/dL), linfopenia, neutropenia,  
814 trombocitopenia em 2,97% (103), 0,40% (14), 1% (35) e 0,34% (12), respectivamente.

815 Sobre o tratamento dos recém-nascidos, 1,01% (35) necessitaram de ventilação  
 816 mecânica, 0,20% (7) oxigenoterapia e 0,14% (5) surfactante.

817

818 **Tabela 2.** Resultados clínicos dos recém-nascidos

<b>Resultados clínicos dos recém-nascidos</b>	<b>Número de casos (n = 3.463)</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Internação em UTIN	<b>1.470</b>	42%
Baixo peso ao nascer (<2500g)	<b>219</b>	6,32%
Sofrimento fetal	<b>219</b>	6,32%
Índice de Apgar <7 (no 5º minutos)	<b>215</b>	6,20%
Índice de Apgar <7 (no 1º minuto)	<b>166</b>	4,70%
Desconforto respiratório	<b>137</b>	3,95%
Prematuridade	<b>116</b>	3,30%
Restrição de Crescimento Intrauterino (RCIU)	<b>55</b>	1,58%
Excreção de mecônio	<b>49</b>	1,41%
Natimorto	<b>38</b>	1,09%
Pneumonia	<b>27</b>	0,77%
Óbito neonatal	<b>12</b>	0,34%
Sepse	<b>6</b>	0,17%
Pequeno para idade gestacional (PIG)	<b>4</b>	0,11%
<b>Resultados laboratoriais (Recém-nascidos)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Hiperbilirrubinemia (>18mg/dL)	<b>103</b>	2,97%
Neutropenia	<b>35</b>	1%
Linfopenia	<b>14</b>	0,40%

Trombocitopenia	12	0,34%
<b>Tratamento (Recém-nascidos)</b>	-	-
<hr/>		
Ventilação mecânica	35	1,01%
Oxigenoterapia	7	0,20%
Surfactante	5	0,14%

819 **Fonte:** Elaborado pelos autores, 2022.

820

821

822

823

824

825

826

827

828

829

830

831

832

833

834

835

836

837

838

839

840

841

## 842 7. DISCUSSÃO

843 Este estudo representa uma revisão abrangente dos impactos diretos e indiretos  
844 na saúde materna e do recém-nascido frente ao SARS-CoV-2.

845 Essa revisão demonstra que as manifestações clínicas e laboratoriais de gestantes  
846 com covid-19 foram semelhantes às de pacientes gerais com covid-19 (GUAN, et al.,  
847 2020), incluindo febre, tosse, mialgia, dispneia, cefaleia, diarreia e outras complicações.  
848 As alterações laboratoriais mais frequentes encontradas nas pacientes incluíram  
849 linfopenia, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas, da proteína C reativa,  
850 dímero-D, velocidade de hemossedimentação e leucopenia.

851 Assim, os resultados desse estudo demonstram que existem diversos impactos da  
852 covid-19 durante a gestação. Os quais existem medidas de prevenção a serem adotadas  
853 frente a doença, tanto no período gestacional, como no pós-parto, principalmente  
854 durante o aleitamento materno, momento em que a mãe tem contato próximo ao recém-  
855 nascido.

856 As complicações mais comuns nas gestantes foram: internação em UTI, parto  
857 prematuro, pré-eclâmpsia e pneumonia, óbito materno óbito e fetal aborto anemia. A  
858 maioria das pacientes era de casos leves. Sendo que foram relatadas infecções  
859 assintomáticas em mulheres grávidas. A pré-eclâmpsia foi definida como hipertensão  
860 (pressão arterial  $>140 \times 90$  mmHg) desenvolvida após 20 semanas de gestação em uma  
861 mulher previamente normotensa (pressão dentro dos parâmetros normais) junto com o  
862 desenvolvimento de proteinúria de início recente ( $>300$  mg/24h ou razão  
863 proteína/creatinina  $>30$  mg/mmoL) (JONATHAN, et al., 2021).

864 Um estudo observacional realizado em 1.223 gestantes no Reino Unido, avaliou  
865 os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 na gravidez. Nesse artigo, 4,2% (51) tiveram  
866 pré-eclâmpsia (23 diagnosticados após infecção por SARS-CoV-2). Os autores  
867 compararam o risco de pré-eclâmpsia nos grupos de pacientes com covid-19 moderada e  
868 grave com o risco nos grupos de pacientes assintomáticos e com doença leve. Este  
869 apontou que a taxa observada de pré-eclâmpsia, após a exclusão dos casos  
870 diagnosticados antes da infecção por SARS-CoV-2, foi maior do que o esperado: 1,9%  
871 em pacientes assintomáticos, 2,2% em pacientes com covid-19 leve, 5,7% com doença  
872 moderada e 11,1% entre pacientes com doença grave. A doença grave de covid-19 foi  
873 associada a um maior risco de pré-eclâmpsia. Além disso, houve um risco maior para

874 pacientes com diagnóstico de covid-19 moderado ou grave em comparação com aqueles  
875 com doença assintomática ou leve (JONATHAN, et al., 2021).

876 A relação entre a gravidade da covid-19 e a taxa de parto prematuro, foi relatada  
877 com frequência nos artigos selecionados nesta revisão. De 1.223 gestantes, 17,6% (215)  
878 tiveram parto prematuro. Em pacientes assintomáticas a taxa de parto prematuro foi de  
879 11,7%, naquelas com covid-19 leve a taxa foi 12,8%, já nas com covid-19 moderada a  
880 taxa foi de 29,9% e em pacientes com covid-19 grave, foi 69,4%. Sendo assim, o risco  
881 de parto prematuro aumentou em função da gravidade do SARS-CoV-2 (JONATHAN,  
882 et al., 2021). Isso fato parece estar relacionado ao elevado nível de interleucina 6 (IL-6)  
883 circulante, associado à infecção grave por SARS-CoV-2 e pode desempenhar um papel  
884 fundamental na ativação de uma série de mediadores e vias inflamatórias que levam ao  
885 parto prematuro (MARTINEZ, et al., 2021).

886 A porcentagem de ventilação mecânica foi de 23,10%, ligeiramente inferior à da  
887 população geral, de acordo com o estudo de GUAN, et al. (2020). A taxa de óbito  
888 materno (1,20%) relatada nessa revisão é menor que a mortalidade de pacientes com  
889 covid-19 relatada pela Organização Mundial da Saúde (6,80%) (WU, Z.;  
890 MCGOOGAN, J.M., 2020). No entanto, mulheres grávidas com covid-19 podem  
891 enfrentar morbidade grave e até mortalidade. No estudo de Metz (2022), observou-se  
892 que entre gestantes e puérperas, a infecção por SARS-CoV-2 foi associada ao aumento  
893 do risco de um desfecho composto de mortalidade materna ou morbidade grave por  
894 complicações obstétricas.

895 Um estudo de coorte demonstra em análise que aqueles com gravidade da  
896 doença moderada ou mais alta estavam em risco significativamente aumentado de  
897 morbidade e mortalidade materna grave primária 16,9%, parto cesáreo 12,8%,  
898 morbidade materna grave e mortalidade 11,9%, 12,84 e admissão na UTI 16,98, quando  
899 comparado com aqueles sem infecção por SARS-CoV-2 (TORRI, et al., 2022).

900 Outro estudo de coorte nos EUA utilizando dados de 78.283 gestações, destas  
901 2.655 tiveram um registro de infecção por SARS-CoV-2. Constatou-se que 1.122 foram  
902 admitidos no hospital e 91 coincidiram com admissão em terapia intensiva, com  
903 síndrome do desconforto respiratório agudo ou ventilação mecânica invasiva ou  
904 tratamento por ECMO. Ocorreram 27 óbitos, destes, 14 foram no momento do parto.  
905 Um total de 9,4% (7.366) gestações resultaram em aborto espontâneo e 0,5% (401) em

906 natimortos. Os restantes 88,6% (69.329) terminaram em nascidos vivos. Entre aqueles  
907 com viabilidade gravidez (ou seja, vivo ou natimorto; n=69.730), 5,4% (3.754)  
908 gestações resultaram em parto prematuro espontâneo, 11,7% (8.155) restrição de  
909 crescimento fetal, 11,6% (8.098) gestantes foram diagnosticadas com diabetes  
910 gestacional e 4,9% (3.443) com pré-eclâmpsia (ANNETTE, et al., 2022).

911 No A14, realizou-se RT-PCR em placenta, líquido amniótico e sangue do cordão  
912 umbilical em todas as pacientes do estudo e apenas uma gestante foi positiva em todas  
913 as amostras, porém o neonato foi negativo pelo *swab* da nasofaringe. Nesse contexto,  
914 sabe-se que existem defesas que a placenta tem contra a infecção viral, espera-se que  
915 esses fatores protejam a placenta da infecção por SARS-CoV-2 (ELIZABETH, et al.,  
916 2014). No entanto, a coagulação e inflamação associadas ao SARS-CoV-2 ocorrem  
917 mesmo na ausência de infecção placentária (EDLOW, A.G. et al., 2020). A decídua é o  
918 revestimento mucoso do útero, tecido no qual a placenta se implanta. O exame desse  
919 tecido em gestantes infectadas por SARS-CoV-2 demonstrou ativação local de células  
920 Natural Killer (NK) e células T, incluindo a expressão de assinaturas genéticas  
921 associadas a pré-eclâmpsia (LU, et al., 2021; GARCIA, et al., 2022). Dessa forma,  
922 demonstrando que a mesmo que não ocorra a infecção da placenta e transmissão  
923 vertical, a presença desse vírus na decídua pode trazer consequências importantes, como  
924 pré-eclampsia.

925 Uma síndrome inflamatória mais grave ocorre quando a placenta é infectada,  
926 denominada de placentite por SARS-CoV-2 (WATKINS, et al., 2021). Um estudo  
927 avaliou o papel da placenta em natimortos após infecção materna por SARS-CoV-2,  
928 sendo realizada uma série de 68 casos de placentite por SARS-CoV-2 associada a  
929 natimorto. Tal estudo evidenciou que as causas da morte provavelmente seriam lesão  
930 hipóxico-isquêmico fetal resultante de dano placentário grave, em vez de infecção fetal  
931 por SARS-CoV-2. Dessa forma, pode-se ressaltar que a infecção placentária com  
932 SARS-CoV-2 não equivale necessariamente à infecção fetal, como mencionado nesta  
933 série de casos, a infecção do feto só foi confirmada em dois dos 68 casos  
934 (SCHWARTZ, et al., 2022).

935 Estudos clínicos enfatizam ainda, sobre uma questão importante que diz respeito  
936 as associações entre a exposição fetal à infecção materna por SARS-CoV-2 e os  
937 resultados do neurodesenvolvimento. Nesse contexto, a associação entre exposição fetal

938 a infecções virais maternas e neurodesenvolvimento infantil levam à especulação de que  
939 a infecção materna por SARS-CoV-2 durante a gravidez pode estar associada a atrasos  
940 globais no desenvolvimento ou distúrbios específicos do neurodesenvolvimento a longo  
941 prazo (MARTINS, et al., 2020).

942 Como visto ao longo desta revisão, aumento do potencial de consequências e  
943 complicações graves após a infecção por SARS-CoV-2 na gravidez torna a vacinação  
944 para covid-19 nesta população particularmente importante forma de prevenção. As  
945 vacinas baseadas em mRNA têm sido mais amplamente utilizadas na gravidez e,  
946 portanto, a maioria dos dados de segurança vem dessas vacinas. Uma descoberta  
947 interessante em relação a imunização é que IgM não é detectado em sangue do cordão  
948 umbilical após a vacinação na gravidez (BEHARIER, et al., 2021). Fato que indica que  
949 a vacina não provocou uma resposta imune ao feto, dessa forma, sugerindo não ter  
950 atravessado a barreira placentária. Sendo assim, um estudo que após a vacinação  
951 investigou o mRNA ou proteína *spike* do SARS-CoV-2 na placenta e no cordão  
952 umbilical, não conseguiu detectá-lo. Esses achados indicam que é improvável um efeito  
953 direto da vacinação no desenvolvimento do feto (PRAHL, et al., 2021).

954 Como esperado, a IgG materna elevada pela vacinação durante a gravidez  
955 atravessa a placenta e está presente no sangue do cordão umbilical ao nascimento.  
956 Assim como há a transferência transplacentária de IgG após vacinação contra tétano e  
957 coqueluche fornecendo aos recém-nascidos proteção contra essas doenças, a vacinação  
958 contra covid-19 na gravidez pode fornecer a esses alguma proteção contra a covid-19  
959 (SHOOK, et al., 2022). Ressalta-se que além da proteção materna contra a covid-19,  
960 reduzindo os riscos frente ao vírus, a vacina também pode fornecer imunidade humoral  
961 neonatal (NIR, et al., 2022). No entanto, é importante deixar claro sobre o principal  
962 benefício da vacinação contra covid-19 na gravidez que é a redução a exposição dos  
963 riscos da doença durante a gravidez. Portanto, é necessário que o momento da vacinação  
964 deva buscar otimizar a proteção durante a gravidez, e não a do bebê após o nascimento  
965 (MALE, et al., 2022).

#### 966 **Limitações do estudo:**

967 Este estudo tem várias limitações. Primeiro, muitas populações diferentes, dados  
968 em curto prazo com uma nova pandemia. Curto período entre essa nova infecção e os  
969 estudos que trazem resultados da exposição da gestante ao SARS-CoV-2. Sabe-se que

970 essa exposição pode trazer efeitos gestacionais adversos e problemas no  
971 desenvolvimento infantil. E os estudos a longo prazo poderão auxiliar no entendimento  
972 desses efeitos maternos e fetais. Sendo assim, mais estudos de coorte precisam ser  
973 elaborados a longo prazo. Porém, estudos estão sendo realizados e alguns já abordam  
974 resultados que demonstram que o desfecho é pior nas gestantes com covid-19. O estudo  
975 do MCCLYMONT, et al., 2022, publicado após período de busca dessa revisão,  
976 descreve resultados maternos e perinatais associados à infecção por SARS-CoV-2.  
977 Estudo exploratório de vigilância realizado no Canadá de março de 2020 a outubro de  
978 2021 com cerca de 6 mil mulheres. Os autores evidenciam que a infecção por SARS-  
979 CoV-2 durante a gravidez foi significativamente associada ao aumento do risco de  
980 desfechos maternos adversos e parto prematuro.

981 Segundo, observou-se que nenhum dos estudos selecionados para essa revisão  
982 fez menção sobre as variantes do vírus. Porém, como já se sabe o SARS-CoV-2 é um  
983 vírus que está em constante evolução. Um exemplo disso seria a variante Delta, que foi  
984 considerada como a mais contagiosa e espalhou-se rapidamente pelo mundo, e na  
985 população pediátrica que antes era considerada como um grupo poupado, a referida  
986 variante causou um aumento no número de casos pediátricos de covid-19 (American  
987 Academy of Pediatrics, 2021). Como a variante Delta parece estar infectando a  
988 população pediátrica em uma taxa nunca vista antes, esse fato levanta a questão sobre a  
989 transmissão vertical e os efeitos adversos neonatais serão mais prováveis e até mesmo  
990 com maior intensidade se as mães se infectarem com essa variante mais contagiosa  
991 (MORE, et al., 2021).

992

993

994

995

996

997

998

999

1000

## 1001 **8. CONCLUSÕES**

1002           Este estudo fornece uma linha de base para outros estudos com foco na  
1003 investigação de resultados maternos e neonatais de longo prazo e possível transmissão  
1004 vertical do SARS-CoV-2. Portanto, os estudos trazidos nessa revisão de escopo apoiam  
1005 a necessidade de monitoramento de longo prazo das gestantes e crianças, para atender  
1006 os efeitos adversos na gestação e buscar reduzi-los, bem como mitigar sequelas no  
1007 feto/criança.

1008           Este estudo menciona casos de transmissão vertical e a possibilidade de  
1009 transmissão vertical. Porém, recomendamos que pesquisas adicionais testem amostras  
1010 de leite materno, placenta, líquido amniótico e sangue do cordão umbilical para verificar  
1011 se houve transmissão vertical de covid-19. No entanto, a implementação de medidas  
1012 rigorosas de prevenção e controle de infecção durante a gestação, no momento do parto,  
1013 bem como no pós-parto (incluindo durante o aleitamento materno) são essenciais. Além  
1014 disso, há necessidade de mais pesquisas para determinar os resultados a longo prazo da  
1015 infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez. As consequências a longo prazo da  
1016 infecção por covid-19 entre recém-nascidos que adquiriram a infecção durante ou após  
1017 o parto devem ser mais investigadas.

1018

1019

1020

1021

1022

1023

1024

1025

1026

1027

1028

1029 **9. REFERÊNCIAS**

1030 ALFARAJ, S.H.; AL-TAWFIQ, J.A.; MEMISH, Z.A. Middle East Respiratory  
1031 Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases  
1032 & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect.* v.52, n.3, p.501–503, 2019.

1033

1034 ALLOTEY, J. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal  
1035 outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-  
1036 analysis. *BMJ.*v.370, 2020.

1037

1038 ALSEREHI, H. et al. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-  
1039 CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect. Dis.* v.16, n.105, 2016.

1040

1041 American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report;  
1042 2021.

1043

1044 ANNETTE, K.R. et al. SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Associated  
1045 Perinatal Health Outcomes: A National US Cohort Study. *J Infect Dis.* v.225, n.5, p.  
1046 759-67, 2022.

1047

1048 ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: para um quadro metodológico. *Int J Soc*  
1049 *Res Methodol.*v.8, n.1, p.19–32, 2005.

1050

1051 ASSIRI, A. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during  
1052 pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia. *Clin Infect Dis.* v.63, n.7, p. 951-3,  
1053 2016.

1054

1055 BEHARIER, O. et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against  
1056 SARS- CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. J. Clin. Invest. v.131,  
1057 p.e150319, 2021.

1058

1059 BENVENUTO, D. et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus  
1060 evolution. J Med Virol.v.92, p.455-9, 2020.

1061

1062 BILAL, M. et al. Persistence, transmission, and infectivity of SARS-CoV-2 in  
1063 inanimate environments.Case Studies in Chemical and Environmental Engineering.v.2,  
1064 n.100047, 2020.

1065

1066 BRASIL.Ministério da Saúde. Quais são os sintomas. Coronavírus – COVID-19. 2020a.  
1067 Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#sintomas>>. Acesso  
1068 em: 22 fev 2021.

1069

1070 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento  
1071 de Ações Programáticas e Estratégicas. Manual de Recomendações para a Assistência à  
1072 Gestante e Puérpera frente à Pandemia de Covid-19 [recurso eletrônico] / Ministério da  
1073 Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020b.

1074

1075 BURKE, S.D. et al. Uterine NK cells, spiral artery modification and the regulation of  
1076 blood pressure during mouse pregnancy.Am J ReprodImmunol.v.63, n.6, p.472–481,  
1077 2010.

1078

1079 CARDENAS, I. et al. Viral Infection of the Placenta Leads to Fetal Inflammation and  
1080 Sensitization to Bacterial Products Predisposing to Preterm Labor. J Immunol.v.185,  
1081 p.1247–1257, 2010.

1082

1083 CARE, A.S. et al. Macrophages regulate corpus luteum development during embryo  
1084 implantation in mice. *J Clin Invest.* v.123, p.3472–3487, 2013.

1085

1086 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Novel influenza A (H1N1) virus  
1087 infections in three pregnant women—United States, April–May, 2009. *MMWR Morb*  
1088 *Mortal Wkly Rep.* v.58, p.497–500, 2009a.

1089

1090 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare Workers. Duration of  
1091 isolation and precautions for adults with COVID-19. Georgia: 10 set 2020b. Disponível  
1092 em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>, 2020b.

1093

1094 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidelines for collecting  
1095 and handling of clinical specimens for COVID-19 testing. Disponível em:  
1096 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>,  
1097 2021c.

1098

1099 CERAOLO, C.; GIORGI, F.M. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med*  
1100 *Virol.* v.92, n.5, p.522-528, 2020.

1101

1102 CHAN, K.H. et al. Factors affecting stability and infectivity of SARS-CoV-2. *J Hosp*  
1103 *Infect.* v.106, n.2, p.226–231, 2020.

1104

1105 CHAN, M.Y.; SMITH, M.A. Infections in pregnancy. *Comprehensive Toxicology.* v.5,  
1106 p.232-249, 2018.

1107

1108 CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel  
1109 coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* v.395, n.10223, p.  
1110 507-513, 2020.

1111

1112 DASHRAATH, P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and  
1113 pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* v.222, n.6, p.521–31, 2020.

1114

1115 DEBOLT, C.A, et al. Mulheres grávidas com doença grave ou crítica por coronavírus  
1116 2019 aumentaram a morbidade composta em comparação com controles pareados não  
1117 grávidas. *Am J Obst Gynecol.* 2019.

1118

1119 DELAHOY, M.J. et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized  
1120 pregnant women with laboratoryconfirmedCOVID-19 — COVID-NET, 13 States.  
1121 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* v.69, p.1347–1354, 2020.

1122

1123 DI MASCIO, D. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS,  
1124 COVID-19) during pregnancy: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet*  
1125 *Gynecol. MFM.*v.2, n.2, p.100107, 2020.

1126

1127 DIRIBA, K.; AWULACHEW, E.; GETU, E. The effect of coronavirus infection  
1128 (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of  
1129 vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med*  
1130 *Res.* v.25, n.1, p.39, 2020.

1131

1132 DODDS, L. et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and  
1133 physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ.*v.176,  
1134 p.463–68, 2007.

1135

1136 DOWD, J.B. et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality  
1137 rates of COVID-19. *MedRXiv.*v.117, n.18, p. 1-17, 2020.

1138

1139 DUTTA, D.C. Physiological changes during pregnancy. In: *Obstetrics and Gynecology*.  
1140 4th edition. Calcutta: New Central Book Agency. v.4, n.3, p.46-57, 1998.

1141

1142 EDLOW, A.G. et al. Assessment of maternal and neonatal SARS- CoV-2 viral load,  
1143 transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the  
1144 COVID-19 pandemic. *JAMA Netw. V.3, n.12, p.e2030455, 2020.*

1145

1146 ELLINGTON, S. et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-  
1147 confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status – United States. *MMWR Morb*  
1148 *Mortal Wkly Rep. v.69, p.769–775, 2020.*

1149

1150 ELIZABETH, D.A., et al. The placenta as a barrier to viral infections. *Ann. Rev. Virol.*  
1151 *v.1, n. 1, p.133–146 (2014).*

1152

1153 FREEMAN, D.W.; BARNO, A. Deaths from Asian influenza associated with  
1154 pregnancy. *Am J Obstet Gynecol. v.78, p.1172–75, 1959.*

1155

1156 GARCIA, F.V. et al. Respostas imunes materno fetais em mulheres grávidas infectadas  
1157 com SARS-CoV-2. *Nat. Comum. V.13, p.320, 2022.*

1158

1159 GE, X.Y. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses  
1160 the ACE2 receptor. *Nature.v.503, p.535-38, 2013.*

1161

1162 GILES, M.L. et al. The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth  
1163 outcomes: a systematic review. *Hum VaccinImmunother. v.15, n.3, p.687–699, 2019.*

1164

1165 GIRI, R. et al. When Darkness Becomes a Ray of Light in the Dark Times:  
1166 Understanding the COVID-19 via the Comparative Analysis of the Dark Proteomes of  
1167 SARS-CoV-2, Human SARS and Bat SARS-Like Coronaviruses. *BioRxiv*, 2020.

1168

1169 GRINDHEIM, G. et al. Changes in pulmonary function during pregnancy: a  
1170 longitudinal cohort study. *BJOG*.v.119, p.94-101, 2012.

1171

1172 GUAN, W.J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in  
1173 China. *N Engl J Med*. v.382, n.18, p.1708-1720, 2020.

1174

1175 GUO, Y. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease  
1176 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res*. v.7, n.1, p. 11-  
1177 21, 2020.

1178

1179 HAMILTON, S. et al. Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term  
1180 and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor.  
1181 *BiolReprod*.v.86, n.2, p.1-9, 2012.

1182

1183 HARRIS, J.Q. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen  
1184 hundred and fifty cases. *J Am Med Assoc*. v.72, n.14, p.978-80, 1919.

1185

1186 HARRISON, A.G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission  
1187 and Pathogenesis. *Elsevier Public Health Emergency Collection, Connecticut*, v. 41, n.  
1188 12, p. 1-17, dez. 2020. Disponível em:  
1189 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556779/>. Acesso em: 03 jul de 2021.

1190 WANG, Changtaiet al. The establishment of the reference sequence of SARS-COV-2  
1191 and variation analysis. *WILEY: Journal of Medical Virology*, p.1-8, mar.2020, China.  
1192 Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25762>. Acesso em:  
1193 10 mai. 2021.

1194

1195 HEGEWALD, M.J.; CRAPO, R.O. Respiratory physiology in pregnancy. Clin Chest  
1196 Med. v.32, n.1, p.1-13, 2001.

1197

1198 HOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat  
1199 origin. Nature.v.579, v.7798, p.270-73, 2020.

1200

1201 HUANG, C.; WANG, Y.; Li, X. Clinical features of patients infected with 2019 novel  
1202 coronavirus in Wuhan, China. Lancet. v.395, n.10223, p.497-506, 2020.

1203

1204 HSU, A.L.H. et al. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19  
1205 disease. Journal of medical virology, v.93, n.2, p.1038-1044, 2021.

1206

1207 Instituto Joanna Briggs (JBI). Manual dos revisores do Joanna Briggs Institute: edição /  
1208 suplemento 2015. Austrália: Instituto Joanna Briggs; 2015. Disponível em:  
1209 <[https://enfermagem.lsuhsd.edu/JBI/docs/ ReviewersManuals/Scoping-.pdf](https://enfermagem.lsuhsd.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Scoping-.pdf)>. Acesso  
1210 em: 17 de set de 2021.

1211

1212 IVASHKIV, L.B.; DONLIN, L.T. Regulation of type I interferon responses. Nat Rev  
1213 Immunol.v.14, p.36–49, 2014.

1214

1215 JONATHAN, L. et al., SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia  
1216 and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality. Am J  
1217 Obstet Gynecol. v.225, n.6, p. 689-93, 2021.

1218

1219 JUAN, J. et al. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal  
1220 and neonatal outcome: systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. v.56, p.15–27,  
1221 2020.

1222

1223 JW, H. Influenza occurring in pregnant women. *JAMA*.v.72, p.978–980, 1919.

1224

1225 KAMPF, G.; TODT, D.; PFAENDER, S. Persistence of coronaviruses on inanimate  
1226 surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* v.104, n.3, p.246-51,  
1227 2020.

1228

1229 KOGA, K. et al. Activation of TLR3 in the trophoblast is associated with preterm  
1230 delivery. *Am J ReprodImmunol*.v.61, n.3 p.196–212, 2009.

1231

1232 KSIAZEK, T.G. et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory  
1233 syndrome. *N Engl J Med.* v.348, p.1903-66, 2003.

1234

1235 LAI, C.C. et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia  
1236 due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and  
1237 myths. *J MicrobiolImmunol Infect.* v.53, n.3, p.404-412, 2020.

1238

1239 LAM, C.M., et al.A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of  
1240 pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG: an  
1241 International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* v. 111, n.8, p. 771– 774, 2004.

1242

1243 LAM, T. et al. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins  
1244 in southern China. *BIORXIV.* 2020.

1245

1246 LAU, S.K. et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong.*J  
1247 Clin Microbiol.* v.44, p.2063-71, 2006.

1248

1249 LAURENTI, R.; JORGE, M.H.P.M.; GOTLIEB, S.L.D. Mortes maternas e mortes por  
1250 causas maternas. *Epidemiol Serv. Saúde*. v.17, n.4, p.283-292, 2008.

1251

1252 LI, W. et al. Angiotensin- converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS  
1253 coronavirus. *Nature*.v.426, p.450–454, 2003.

1254

1255 LI, W. et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. v.310,  
1256 p.676-9, 2005.

1257

1258 LIU HONG, Wang Li-Ling, Zhao Si-Jia, Kwak-Kim Joanne, Mor Gil, Liao Ai-Hua.  
1259 Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological Viewpoint.  
1260 *Journal of Reproductive Immunology* 139: 103122. 2020

1261

1262 LOMAURO, A.; ALIVERTI, A. Respiratory physiology of pregnancy: physiology  
1263 masterclass. *Breathe*. v.11, p.297-301, 2015.

1264

1265 LU, C.A. et al. Maternal respiratory SARS- CoV-2 infection in pregnancy is associated  
1266 with a robust inflammatory response at the maternal–fetal interface. *medRxiv*. v,2,  
1267 p.591–610, 2021.

1268

1269 MADSEN-BOUTERSE, S.A. et al. The transcriptome of the fetal inflammatory  
1270 response syndrome.*American Journal of Reproductive Immunology*.v.63, p.73–92,  
1271 2010.

1272

1273 MALE, V. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nature*  
1274 *Reviews Immunology*, v.22, n.5, p.277-282, 2022.

1275

1276 MARTINEZ, P.O. et al. The association between SARS-CoV-2 infection and preterm  
1277 delivery: A prospective study with a multivariable analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*.  
1278 v.1, n.21, p.273, 2021.

1279

1280 MARTINS, F.P.R. et al. COVID-19 during pregnancy: potential risk for  
1281 neurodevelopmental disorders in neonates? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. v.250,  
1282 p.255-256, 2020.

1283

1284 MARK, T.K. et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected  
1285 national policies. *Lancet Infect Dis*. v.8, p.44–52, 2008.

1286

1287 MATHAD, J.S.; GUPTA, A. Pulmonary infections in  
1288 pregnancy. *SeminRespirCritCareMed*. v.38, n.2, p.174–84, 2017.

1289

1290 MEDAWAR, P.B. Some immunological and endocrinological problems raised by the  
1291 evolution of viviparity in vertebrates. *SympSocExp Biol*. v.44, p.320-38, 1953.

1292

1293 METZ, T.D. et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With  
1294 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology*, 2021.

1295

1296 MEYER, U.; FELDON, J.; YEE, B.K. A review of the fetal brain cytokine imbalance  
1297 hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. v.35, p.959–972, 2009.

1298

1299 MILLER, A.C.; et al. Novel Influenza A(H1N1) Virus Among Gravid Admissions.  
1300 *Arch. Intern. Med*. v.170, n.10, p.868-873, 2010.

1301

1302 MCCLYMONT, E. et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy  
1303 With Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA*. v.327, n.20, p.1983-1991, 2022.

1304

1305 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de  
1306 Situação em Saúde. Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância  
1307 da saúde da mulher. Brasília: Brasil – Ministério da Saúde. p.229-48, 2012. Disponível  
1308 em:

1309 <[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/21/saudebrasil2011  
\\_parte2\\_cap14.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Fev/21/saudebrasil2011<br/>1310 _parte2_cap14.pdf)>. Acessoem: 18 de março 2021.

1311

1312 MOFFETT-KING, A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*.v.2, p.656–  
1313 663, 2002.

1314

1315 MOR, G.; ALDO, P.; ALVERO, A.B. The unique immunological and microbial aspects  
1316 of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, v.17, n.8, p.469-482, 2017.

1317

1318 MOR, G.; CARDENAS, I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am  
1319 J Reprod Immunol*.v.63, v.6, p.425-433, 2010.

1320

1321 MORE, K.; et al. Outcomes of neonates born to mothers with coronavirus disease 2019  
1322 (COVID-19)—National Neonatology Forum (NNF) India COVID-19 Registry. *Indian  
1323 Pediatr*. v.58, p.525–531, 2021.

1324

1325 MOSBY, L.G.; RASMUSSEN, S.A.; JAMIESON, D.J. 2009 pandemic Influenza A  
1326 (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *American Journal of  
1327 Obstetrics & Gynecology*.v.205, n.1, p.10-18, 2011.

1328

1329 MURALIDAR, S. et al. The emergence of COVID-19 as a global pandemic:  
1330 Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of  
1331 SARSCoV- 2. *Biochimie*.v.179, p.85–100, 2020.

1332

1333 NAGAMATSU, T.; SCHUST, D.J.The contribution of macrophages to normal and  
1334 pathological pregnancies.*Am J ReprodImmunol*.v.63, p.460–471, 2010.

1335

1336 NEUZIL, K.M. et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalization in  
1337 pregnant women.*American Journal of Epidemiology*.v.148, n.11, p.1094-1102, 1998.

1338

1339 NIR, Omer, et al. Maternal-neonatal transfer of SARS-CoV-2 immunoglobulin G  
1340 antibodies among parturient women treated with BNT162b2 messenger RNA vaccine  
1341 during pregnancy. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. v.4, n.1,  
1342 p.100492, 2022.

1343

1344 NUZUM, J.W.P.I, Stangl FH, Bonar BE. Pandemic influenza and pneumonia in a large  
1345 civilian hospital.*JAMA*. v.71, p.1562–1567, 1918.

1346

1347 OMS/OPAS. Organização Mundial da Saúde/Organização Pan Americana da Saúde.  
1348 Brasil. Benefícios da amamentação superam riscos de infecção por COVID-19, afirmam  
1349 OPAS e OMS. 2019. Disponível em:  
1350 <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5849:objetivos-de-desenvolvimento-](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5849:objetivos-de-desenvolvimento-sustentavel&Itemid=875#:~:text=Meta%203.1%3A%20At%C3%A9%202030%2C%20reduzir,e%20m%C3%A9dia%20renda%20(99%25)>)  
1351 [sustentavel&Itemid=875#:~:text=Meta%203.1%3A%20At%C3%A9%202030%2C%20](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5849:objetivos-de-desenvolvimento-sustentavel&Itemid=875#:~:text=Meta%203.1%3A%20At%C3%A9%202030%2C%20reduzir,e%20m%C3%A9dia%20renda%20(99%25)>)  
1352 [reduzir,e%20m%C3%A9dia%20renda%20\(99%25\)>](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5849:objetivos-de-desenvolvimento-sustentavel&Itemid=875#:~:text=Meta%203.1%3A%20At%C3%A9%202030%2C%20reduzir,e%20m%C3%A9dia%20renda%20(99%25)>). Acesso em: 21 março 2020.

1354

1355 OMS/OPAS. Organização Mundial da Saúde/Organização Pan Americana da Saúde.  
1356 Brasil. Benefícios da amamentação superam riscos de infecção por COVID-19, afirmam  
1357 OPAS e OMS. 2020b. Disponível em:

1358 <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6267:beneficios-da-amamentacao-superam-riscos-de-infeccao-por-covid-19-afirmam-opas-e-oms&Itemid=820](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6267:beneficios-da-amamentacao-superam-riscos-de-infeccao-por-covid-19-afirmam-opas-e-oms&Itemid=820)>. Acesso em: 21 março 2020.

1361

1362 OMS/OPAS. Organização Mundial da Saúde/Organização Pan Americana da Saúde.  
1363 Brasil. OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia. 2020a.  
1364 Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/news/11-3-2020-who-characterizes-Covid-19-pandemic>>. Acessoem: 07 jul. 2020.

1366

1367 ORTIZ-PRADO, E. et al. Clinical, molecular and epidemiological characterization of  
1368 the SARS-CoV2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comprehensive  
1369 literature review. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.v.98, n.1, p. 115094,  
1370 2020.

1371

1372 PATEL, A.; JERNIGAN, D.B. 2019-nCoV CDC Response Team. Initial public health  
1373 response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United  
1374 States, December 31, 2019–February 4, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. v.69,  
1375 n.5, p. 140-6, 2020.

1376

1377 PETERS, M.D.J. et al. Orientação para conduzir revisões sistemáticas de escopo.Int J  
1378 EvidBasedHealthc. v.13, n.3, p.141-6, 2015.

1379

1380 PETERS, M.D.J.; GODFREY, C.; MCINERNEY, P.; MUNN, Z.; TRICCO, A.C.;  
1381 KHALIL, H. Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z  
1382 (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual, JBI, 2020.

1383

1384 PRAHL, M. et al. Evaluation of transplacental transfer of mRNA vaccine products and  
1385 functional antibodies during pregnancy and early infancy. Preprint at medRxiv. 2021.

1386

1387 QIAO, J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women?. *Lancet*. v.  
1388 395, n.10226, p.760-762, 2020.

1389

1390 RACICOT, K. et al., Cutting Edge: Fetal/placental type I interferon can affect maternal  
1391 survival and fetal viral load during viral infection. *J Immunol*.v.198, n.8, p.3029–3032,  
1392 2017.

1393

1394 RACICOT, K.; MOR, G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin*  
1395 *Invest*. v.127, n. 5, p.1591-1599, 2017.

1396

1397 RASMUSSEN, S.A.; JAMIESON, D.J.; BRESEE, J.S. Pandemic influenza and  
1398 pregnant women.*Emerg Infect Dis*. v.14, n.1, p.95-100, 2008.

1399

1400 RASMUSSEN, S.A.; JAMIESON, D.J.; UYEKI, T.M. Effects of influenza on pregnant  
1401 women and infants. *Am J Obstet Gynecol*. v.207, n. 3Suppl, pS3-8, 2012.

1402

1403 RODRÍGUEZ-BLANCO, N. et al. Revisiónexploratoriasobre series de casos de  
1404 coronavirus (SARS-CoV, MERSCoV y SARS-CoV-2) y susresultadosobstétricos y  
1405 neonatales [Scoping review of coronavirus case series (SARS-CoV, MERS-CoV and  
1406 SARSCoV- 2) and their obstetric and neonatal results]. *Rev EspQuimioter*. v.33, n.5,  
1407 p.313–326, 2020.

1408

1409 ROTHLIN, C.V. et al. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune  
1410 response. *Cell*.v.131, n.6, p.1124–1136, 2007.

1411

1412 SALAMEH, Jean-Paul, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-  
1413 analysis of diagnostic test accuracy studies (PRISMA-DTA): explanation, elaboration,  
1414 and checklist. *bmj*, 2020, 370.

1415

1416 SALEHI, S. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of  
1417 imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.* v.215, n.1, p.87-93, 2020.

1418 SILASI, M. et al. Viral infections during pregnancy. *American journal of reproductive*  
1419 *immunology*, v.73, n.3, p.199-213, 2015.

1420

1421 SCHWARTZ, D.A.; GRAHAM, A.L. Potential maternal and infant outcomes from  
1422 Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from  
1423 SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.*v.12, n.2, p. 194, 2020.

1424

1425 SCHWARTZ, D.A. et al. Placental tissue destruction and insufficiency from COVID-19  
1426 causes stillbirth and neonatal death from hypoxic- ischemic injury: a study of 68 cases  
1427 with SARS- CoV-2 placentitis from 12 countries. *Arch. Pathol. Lab. Med.* v.146, n.6,  
1428 p.660-76, 2022.

1429

1430 SHANES, E.D. et al. Placental pathology in COVID-19. *Am J ClinPathol.*v.154, n.1,  
1431 p.23–32, 2020.

1432

1433 SHI, L.; TU, N.; PATTERSON, P.H. Maternal influenza infection is likely to alter fetal  
1434 brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *Int J DevNeurosci.*  
1435 v.23, p.299–305, 2005.

1436

1437 SHOOK, L.L. et al. Durability of anti- spike antibodies in infants after maternal  
1438 COVID-19 vaccination or natural infection. *JAMA.* v.327, p.1087–1089, 2022.

1439

1440 SVS/MS. Secretária da Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim  
1441 Epidemiológico Especial – Doença pelo Coronavírus COVID-19. 2021. Edição: semana  
1442 62 (02/05 a 08/05 de 2021). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt->

1443 [br/media/pdf/2021/maio/13/boletim\\_epidemiologico\\_covid\\_62-final\\_13maio.pdf](br/media/pdf/2021/maio/13/boletim_epidemiologico_covid_62-final_13maio.pdf)>.  
1444 Acessoem: 31 maio 2021.

1445

1446 TAN, E.K.; TAN, E.L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best*  
1447 *Pract Res ClinObstetGynaecol.* v.27, n.6, p.791-802, 2013.

1448

1449 THOMPSON, W.W. et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four  
1450 different methods. *Influenza and Other Respiratory Viruses.*v.3, n.1, p.37-39, 2009.

1451

1452 TORRI, D.M. et al. Association of SARS-CoV-2 Infection With Serious Maternal  
1453 Morbidity and Mortality From Obstetric Complications. *JAMA.* v.327, n. 8, p. 748-59,  
1454 2022.

1455

1456 TORRI, D.M. et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With  
1457 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology.* v. 10.1097, 2021.

1458

1459 TROCADO, V. et al. Pregnancy and COVID19: A systematic review of maternal,  
1460 obstetric and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* p.1–13, 2020.

1461

1462 UR, A.; VERMA, K. Cytokine storm in COVID19: A neural hypothesis. *ACS*  
1463 *ChemNeurosci.* v.11, p.1868–1870, 2020.

1464

1465 URBINA-FUENTES, M. et al. Transition from millennium development goals to  
1466 sustainable development goals from the perspective of the social determinants of health  
1467 and health equity. *Gac Med Mex.* v.153, p.697-730, 2017.

1468

1469 UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. J. Bras. Patol.Med. Lab. v.56,  
1470 2020.

1471

1472 V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-  
1473 2. Nature Reviews Microbiology, v.19, n.3, p.155-170, 2021.

1474

1475 VAN DOREMALEN, N.; BUSHMAKER, T.; MORRIS, D.H. Aerosol and surface  
1476 stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020.

1477

1478 VIVANTI, A.J. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat  
1479 Commun. v.11, n.1, p. 3572, 2020.

1480

1481 WALSH, K.A. et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course  
1482 of an infection. J Infect. v.81, n.3, p.357–371, 2020.

1483

1484

1485 WEBB, S.A.; SEPPELT, I.M.; INVESTIGATORS, A.I. Pandemic (H1N1) 2009  
1486 influenza ("swine flu") in Australian and New Zealand intensive care. Crit Care  
1487 Resusc.v.11, n.3, p.170-2, 2009.

1488

1489 WHO; UNICEF; UNFPA AND THE WORLD BANK ESTIMATES. Trends in  
1490 maternal mortality: 1990 to 2010. 2012. Disponível em:  
1491 <<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241503631/en/>>.  
1492 Acesso em: 20 de março de 2021.

1493

1494 WHO. Pregnancy and pandemic Influenza A (H1N1) 2009: Information for  
1495 program managers clinicians. World Health Organization, 2010. Disponível em:

1496 <[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidance\\_pregnancy.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidance_pregnancy.pdf)  
1497 >. Acessoem: 17 março de 2021.

1498

1499 WHO. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus  
1500 (MERS-CoV). Summary and literature update. 2019. Disponível em:  
1501 <<https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>>. Acessoem: 11 jul. 2020.

1502

1503 WHO. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and  
1504 the virus that causes it. 2020a. Disponível em:  
1505 <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)  
1506 <[guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)>.  
1507 Acessoem: 10 jul. 2020.

1508

1509 WHO. World Health Organization. Q&A: Coronavirus disease (COVID-19):  
1510 Similarities and differences with influenza. Reference: Newsroom/Q&A Detail. 2021.  
1511 Disponível em: <[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza)  
1512 <[2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza)  
1513 <[and-differences-with-influenza](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza)>. Acessoem: 08 abr 2021.

1514

1515 WHO. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19)  
1516 Dashboard. 2020b. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acessoem: 11 jul. 2020.

1517

1518 WINTER, C. et al. Prenatal immune activation leads to multiple changes in basal  
1519 neurotransmitter levels in the adult brain: implications for brain disorders of  
1520 neurodevelopmental origin such as schizophrenia. The international journal of  
1521 neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium  
1522 Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP). v.12, p.513–524, 2009.

1523

1524 WONG, S.F., et al., 2004. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe  
1525 acute respiratory syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191, 292–297. [https://doi.org/10.](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019)  
1526 1016/j.ajog.2003.11.019.

1527

1528 Writing Committee of the WHO consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1)  
1529 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection.  
1530 *N Engl J Med.* v.362, p.1708-1719, 2010.

1531

1532 WU, J. T.; LEUNG, K.; LEUNG, G. M. Nowcasting and forecasting the potential  
1533 domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan,  
1534 China: a modelling study. *The Lancet.*v.395, n.10225, p.689-697, 2020.

1535

1536 WU, Z.; MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and important lessons from the  
1537 coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China – summary of a report of 72  
1538 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention.*JAMA.*v.323,  
1539 n.13, p.1239-1242, 2020.

1540

1541 YANG, W. et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel  
1542 coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang,  
1543 China. *Journal of Infection.*v.80, n.4, p.388-93, 2020.

1544

1545 YOUNES, N., et al. Challenges in Laboratory Diagnosis of the Novel Coronavirus  
1546 SARS-CoV-2. *Viruses.* v.12, n.6, p. 582, 2020.

1547

1548 ZAMBRANO, L.D. et al., 2020. Atualização: características de mulheres sintomáticas  
1549 em idade reprodutiva com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório por  
1550 status de gravidez – Estados Unidos. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2020

1551

1552 ZHI, Z.L.X.B.X.Z. Chinese Center for Disease Control and Prevention.The  
1553 epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases  
1554 (COVID-19) — China, 2020.CCDC Weekly.v.41, n.2, p.145-151, 2020.

1555

1556 ZUMLA, A; HUI, D.S.; PERLMAN, S. Middle East respiratory syndrome.Lancet.  
1557 v.386, p.995–1007, 2015.

1558