

Possibilidades da transmissão vertical da Covid-19 e as principais complicações materno-fetais e neonatais: uma revisão da literatura

Possibilities of vertical transmission of Covid-19 and the main maternal-fetal and neonatal complications: a literature review

Posibilidades de transmisión vertical de la covid-19 y las principales complicaciones materno-fetales y neonatales: una revisión de la literatura

Celina Kalena Albuquerque Amorim Ayres¹, Maize Lúcia de Oliveria¹, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho^{1,2}.

RESUMO

Objetivo: Apresentar evidências científicas da possibilidade de infecção por SARS-CoV-2 em Recém-Nascidos (RN) via transmissão vertical e descrever as principais complicações maternas, fetais e neonatais. **Revisão Bibliográfica:** Durante a gestação, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode afetar negativamente a gravidez, uma vez que aumenta a morbidade obstétrica, a ocorrência de parto prematuro e a ruptura prematura da membrana que repercute em internações de neonatos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Diante deste fato, as gestantes são consideradas grupos de risco para desenvolverem complicações maternas e fetais a partir do diagnóstico da COVID-19 durante a gravidez. **Considerações finais:** As principais complicações materno-fetais desta infecção incluem parto prematuro, aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, pneumonias, prematuridade fetal, sofrimento fetal intrauterino, baixo peso ao nascer, asfixia neonatal, morte perinatal e natimorto. Por se tratar de uma patologia ainda desconhecida, necessita-se de estudos emergentes capazes de identificar e diminuir precocemente os seus riscos durante a exposição da gravidez ao SARS-CoV-2, bem como, de orientar as gestantes durante o pré-natal.

Palavras-chave: COVID-19, Transmissão vertical, Gestação, Diagnóstico, Pandemia.

ABSTRACT

Objective: To present scientific evidence to the possibility of SARS-CoV-2 infection in Newborns (NB) by vertical transmission and to describe the main maternal, fetal and neonatal complications. **Bibliographic Review:** During gestation, SARS-CoV-2 infection can negatively affect pregnancy, since it increases the obstetric morbidity, the occurrence of preterm birth and the premature rupture of the membrane, which has repercussions on hospitalizations of neonates in intensive care unit (ICU). Given this fact, pregnant women are considered a group of risk to develop maternal and fetal complications from the diagnosis of COVID-19 during pregnancy. **Final considerations:** The main maternal-fetal complications of this infection include premature birth, miscarriage, preeclampsia, pneumonia, fetal prematurity, intrauterine fetal distress, low birth weight, neonatal asphyxia, perinatal death and stillbirth. As it is a still unknown pathology, emerging studies are needed to identify and early reduce its risks during pregnancy exposure to SARS-CoV-2, as well as to guide pregnant women during prenatal care.

Keywords: COVID-19, Vertical transmission, Pregnancy, Diagnosis, Pandemic.

¹ Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia - GO.

² Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia - GO.

RESUMEN

Objetivo: Apresentar evidências científicas de la posibilidad de infección por SARS-CoV-2 en recién nacidos (RN) por medio de la transmisión vertical y descubrir las principales complicaciones maternas, fetales y neonatales. **Revisión bibliográfica:** Durante la gestación, la infección por SARS-CoV-2 puede afectar negativamente al embarazo, una vez que aumenta la morbilidad obstétrica, la ocurrencia de parto prematuro y una ruptura prematura de la membrana que repercute en internaciones de neonatos en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI). Ante este hecho, las embarazadas son consideradas grupos de riesgo para desarrollar complicaciones maternas y fetales a partir del diagnóstico de COVID-19 durante el embarazo. **Consideraciones finales:** Las principales complicaciones materno-fetales de esta infección incluyen parto prematuro, aborto espontáneo, preeclampsia, neumonía, prematuridad fetal, sufrimiento fetal intrauterino, bajo peso al nacer, asfixia neonatal, muerte perinatal y muerte fetal. Como es una patología aún desconocida, se necesitan estudios emergentes para identificar y reducir tempranamente sus riesgos durante el embarazo de exposición al SARS-CoV-2, así como orientar a las gestantes durante el control prenatal.

Palabras clave: COVID-19, Transmisión vertical, Embarazo, Diagnóstico, Pandemia.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é um betacoronavírus, pertencente ao mesmo subgrupo do vírus causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), levando o nome também de *Coronavirus 2* da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) (GORBALENYA AE, et al., 2020).

As primeiras infecções foram encontradas em 2019, na província de Wuhan na China, desencadeando uma epidemia que, em poucos meses, tomou uma proporção pandêmica, devido a fácil disseminação direta ao entrar em contato com uma pessoa infectada, no qual esta libera partículas virais por meio de gotículas respiratórias ao tossir, espirrar ou respirando partículas virais em aerossóis suspensos no ar. Outra via de disseminação, indireta, é entrar em contato com objetos contaminados (BENVENUTO D, et al., 2020; SHEREEN M, et al., 2020).

A sintomatologia varia desde uma síndrome gripal leve a uma síndrome do desconforto respiratório agudo, com dispneia e hipoxemia, podendo levando o indivíduo a morte. Os sintomas iniciais mais comuns são, principalmente, febre, tosse e fadiga, porém outros sintomas também foram encontrados como por exemplo, expectoração, hemoptise, cefaleia, dispneia, hipoxemia, rinorreia, espirros, dor de garganta e quadros de linfopenia podendo ter complicações como a Síndrome Respiratória Aguda Grave e a Síndrome de Tempestade de Citocinas, no qual ambas podem levar o indivíduo ao óbito (ROTHAN HA e BYRAREDDY SN, 2020).

As gestantes são consideradas um grupo de risco para a Covid-19, visto que apresentam um risco elevado de morbimortalidade. Na maioria dos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, as manifestações clínicas, geralmente, são leves, apresentando, frequentemente, sintomas como febre e tosse seca. Entretanto, em mulheres na segunda metade da gestação, sintomas como a fadiga, dispneia, diarreia, congestão nasal e coriza podem aparecer. Contudo, algumas mulheres podem apresentar complicações graves, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) a qual pode aumentar a morbimortalidade em gestantes (PEREZ OM, et al., 2021).

Durante a pandemia, algumas descobertas já foram realizadas quanto a fisiopatologia e o prognóstico da COVID-19 em pacientes saudáveis e naqueles considerados grupos de risco para desenvolver a forma mais grave da doença, dentre estes estão as gestantes infectadas. Entretanto, quanto a esse grupo, pouco se sabe quanto à possibilidade da transmissão vertical. Estudos como o de Wastnedge EAN, et al. (2021), destacam as mudanças fisiológicas da gestação (sistema imunológico, sistema respiratório, função cardiovascular e coagulação) que podem colaborar para o desenvolvimento de complicações pela COVID-19. Este estudo relata que a transmissão vertical é provável, mas é um acontecimento raro e que os neonatos infectados podem apresentar algum impacto na sua saúde (WASTNEDGE EAN, et al., 2021).

Ainda não há evidências científicas suficientes que comprovem, se de fato, ocorre transmissão retroplacentária em gestantes, já que após testes laboratoriais realizados em sangue do cordão umbilical, secreção vaginal, amostra de placenta e líquido amniótico, não foram encontradas evidências que a COVID-19 possa ser transmitida da mãe para o feto. Entretanto, não podem ser descartadas infecções e contaminações neonatais principalmente devido ao fato da imaturidade imunológica dos Recém-Nascidos (RN), que corrobora para o alto grau de contaminação, sendo colocados no grupo de risco aos sintomas mais graves (RAMIRO NCMP, et al., 2020). Portanto, é importante buscar compreender os mecanismos de transmissão do SARS-CoV-2, evidenciando-os por meio de exames laboratoriais. Alguns estudos suportam a hipótese de que a transmissão vertical do SARS-CoV-2, intrauterina, embora baixa, é possível (FENIZIA C, et al., 2020; WASTNEDGE EAN, et al., 2021).

Durante a gestação, a infecção pelo SARS-CoV-2 pode afetar negativamente a gravidez, uma vez que aumenta a morbidade obstétrica, a ocorrência de parto prematuro e a ruptura prematura da membrana que repercute em internações de neonatos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Assim, as gestantes são divididas em dois grupos: *gestação de baixo risco*, representado por gestantes que não possuem doenças primárias e desenvolvem a mesma sintomatologia da COVID-19 que a população geral, com sintomas de febre e tosse, e *gestação de alto risco*, representado por gestantes portadoras de doenças primárias, como hipertensão arterial e doenças respiratórias, estas apresentam um risco mais elevado de desenvolverem complicações mais graves (PEREZ OM, et al., 2021; WASTNEDGE EAN, et al., 2021).

A literatura revela que gestantes infectadas pelo coronavírus e que evoluem para quadros graves, podem vir a ter a necessidade de realizar um parto cesariano de emergência, o que contribui para o medo da gestação nesse período pandêmico (JUAN J, et al., 2020 e PEREZ OM, et al., 2021).

Em detrimento disso, o presente estudo apresenta como principal objetivo apontar evidências científicas da possibilidade de infecção por SARS-CoV-2 em recém-nascidos (RN), via transmissão vertical, e descrever as principais complicações maternas, fetais e neonatais.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Possibilidades de transmissão transplacentária do SARS-CoV-2

Os possíveis mecanismos de transmissão vertical do SARS-CoV-2 é um assunto de grande interesse para pesquisadores, gestantes e mães, uma vez que ainda não é totalmente compreendido. O seu entendimento pode trazer benefícios e possibilidades de prevenção para as gestantes e neonatos, que se beneficiarão dessas novas descobertas. Alguns estudos publicados no ano de 2020, relatam sobre a incerteza da transmissão vertical, evidenciando a necessidade de mais estudos acerca do tema (JUAN J, et al., 2020; SOARES RA e GAUDARD AMIS, 2020).

Entretanto, há estudos que relataram a possibilidade da ocorrência da transmissão transplacentária, sendo os principais estudos um brasileiro e um francês devido ao tamanho amostral. O estudo brasileiro foi realizado no ano de 2021, com tamanho amostral de 329 mulheres grávidas, utilizando o método de RT-PCR para detecção de Covid-19 em amostras de nasofaringe da mãe e do bebê, obtendo como resultado 28 (8,5%) mães que testaram positivo e apenas 2 RN (7,1%) testaram positivo para a Covid-19 (MOREIRA LMO, et al., 2021). O estudo francês realizado em 2020, com tamanho amostral de 179 indivíduos, utilizou os métodos de RT-PCR em amostra de nasofaríngeo e sorologia IgM para SARS-CoV-2. Obtiveram como resultado: todas as mães infectadas pelo vírus e 6 (3,35%) RN testaram positivo para a Covid-19 (EGLOFF C, et al. (2020) .

Outros estudos utilizando um menor tamanho amostral, estão resumidos e apresentados no quadro 1, sugerindo a possibilidade de transmissão vertical pelo SARS-CoV-2 (ALZAMORA MC, et al., 2020; VIVANTI AJ, et al., 2020). Li M, et al. (2020) coletaram amostras de células de órgãos fetais para avaliar a expressão específica celular do Receptores da Enzima Conversora de Angiotensina tipo 2 (ACE2) a interface materno-fetal, bem como em múltiplos órgãos fetais. Como resultado, o receptor SARS-CoV-2 foi amplamente difundido em tipos celulares específicos que continham ACE2.

Vivanti AJ, et al., (2020) e Hsu A et al., (2020) relataram a hipótese de que o SARS-CoV-2 poderia ser transmitido de mãe para feto através da placenta, induzindo complicações como viremia materna, vasculopatia placentária, inflamação placentária, infecção placentária e viremia neonatal e restrição do crescimento. Alertaram que a transmissão vertical pelo SARS-CoV-2 é possível, apesar de ser incomum. Os mecanismos de transmissão vertical do coronavírus sugeridos por Pettiroso E, et al. (2020) são: Transmissão Intrauterina; Transmissão Intraparto ou pós-natal precoce; exposição superficial ao SARS-CoV-2 ou viremia transitória (**Figura 1**).

A Transmissão intrauterina abrange possivelmente o período periparto no qual a mãe é positiva para o coronavírus entre 14 dias antes do nascimento e 2 dias após o nascimento. A exposição ao vírus pode ser precoce ou persistente, no primeiro o vírus é detectado em esfregaço do trato respiratório neonatal (nasofaringe, orofaringe ou saliva.) nas primeiras 24 horas de vida, via líquido amniótico, sangue do cordão umbilical ou em uma amostra de sangue neonatal nas primeiras 24 horas. Na segunda é encontrado também em esfregaço do trato respiratório neonatal quando positivo após 24 horas do período pós-natal ou o recém-nascido com sorologia para IgM positivo nos primeiros 7 dias de vida (PETTIROSSO E, et al., 2020; EDLOW AG, et al., 2020) (**Figura 1**).

Segundo Mahyuddin AP, et al., (2020) e Edlow AG, et al., (2020), a entrada do vírus nas células placentárias ocorrem por meio do receptor ACE-2 e a Enzima Serinoprotease Transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) para iniciação da proteína S, porém no primeiro trimestre, há uma baixa expressão de RNA de ACE2 em todas as células da interface materno-fetal evidenciando escassez da co-expressão placentária de ACE2 e TMPRSS2, podendo explicar o motivo de existir a possibilidade da infecção transplacentária e também da sua baixa ocorrência. Além disso é relevante lembrar que há mecanismos de defesa na placenta, como a barreira física e imunológica, que protegem o feto de contrair infecções via transplacentária (**Figura 1**).

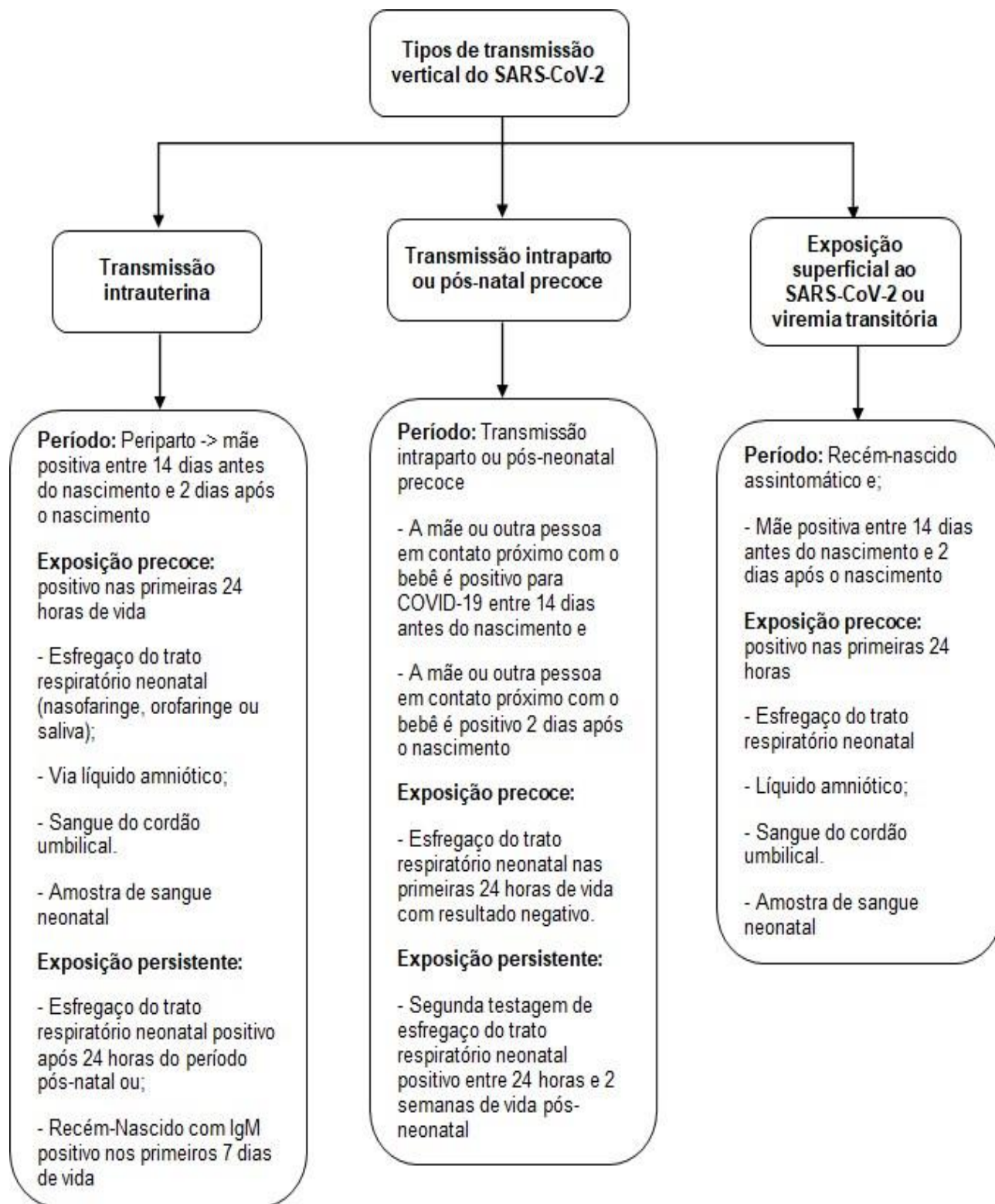
A transmissão intraparto provavelmente ocorre se há evidência de exposição no útero e se houver evidência de transmissão intraparto ou pós-neonatal precoce. Pode ocorrer quando a mãe ou outra pessoa em contato próximo com o bebê é positivo para a COVID-19 entre 14 dias antes do nascimento e 2 dias após o nascimento. A exposição ao vírus pode ter sido precoce ou persistente, sendo o primeiro detectado por meio de um esfregaço do trato respiratório neonatal nas primeiras 24 horas de vida com resultado negativo. O segundo testado por meio de um esfregaço do trato respiratório neonatal positivo entre 24 horas e 2 semanas de vida pós-neonatal (PETTIROSSO E, et al., 2020) (**Figura 1**).

O mecanismo de transmissão intraparto por meio de exposição no útero pode ser explicada pelos mesmos mecanismos descritos, anteriormente, por Mahyuddin AP, et al., (2020) e Edlow AG, et al., (2020). Já a infecção pós-neonatal precoce é explicada pela via de contato direto ou indireto com gotículas respiratórias da pessoa infectada (BENVENUTO D, et al., 2020; SHEREEN M, et al., 2020).

Segundo Mahyuddin AP, et al., (2020), a transmissão intraparto pode ser diagnosticada por meio de amostras maternas e neonatal/perinatal. Neste estudo, foi realizado o exame histológico da placenta e RT-PCR de fluido amniótico antes da amniorrexe ou na cesariana aspirada, placenta, sangue do cordão umbilical, via aérea neonatal, swab retal, IgM para SARS-CoV-2 neonatal. Já as amostras maternas foram RT-PCR do swab vaginal, retal e nasofaríngeo intraparto.

A exposição superficial ao SARS-CoV-2 ou viremia transitória ocorre com provável situação em que o recém-nascido for assintomático e por pelo menos uma das opções citadas: a mãe é positiva para o vírus entre 14 dias antes do nascimento e 2 dias após o nascimento. No qual a exposição precoce o vírus, possivelmente via contato direto ou indireto com outra pessoa infectada, é detectado em esfregaço do trato respiratório neonatal nas primeiras 24 horas de vida, no líquido amniótico, no sangue do cordão umbilical ou em uma amostra de sangue neonatal nas primeiras 24 horas de vida (PETTIROSSO E, et al., 2020; EDLOW AG, et al., 2020) (**Figura 1**).

Figura 1 - Tipos de transmissão vertical do SARS-CoV-2.



Nota: Imagem construída por meio do software Microsoft PowerPoint.

Fonte: Ayres CKAA, et al., 2022; adaptada de Pettiroso E, et al. (2020).

Quadro 1 - Estudos evidenciando as possibilidades de ocorrência da transmissão transplacentária do SARS-CoV-2

Natureza do estudo	Tamanho amostral / Local do estudo (País)	Método de diagnóstico da infecção pelo coronavírus-2	Resultados	Referências
Relato de Caso	329 / Brasil	RT-PCR: amostra de nasofaringe da mãe e bebê	Do total, 28 (8,5%) mães testaram positivamente, apenas 2 recém-nascidos (7,1%) testaram positivo.	MOREIRA LMO, et al. (2021)
Relato de Caso	1 / Paquistão	RT-PCR: amostra de nasofaringe da mãe e bebê	Mãe positiva e 24 horas depois o bebê testou positivo, sem contato após o nascimento	AATIF M, et al. (2020)
Relato de Caso	1 / Peru	RT-PCR: amostra de nasofaringe mãe e bebê	Mãe positiva e 16 horas depois o bebê testou positivo, sem contato após o nascimento	ALZAMORA MC, et al. (2020)
Relato de Caso	179 / França	RT-PCR: amostra de nasofaríngeo e sorologia IgM para SARS-CoV-2.	179 Mães infectadas e 6 (3,35%) dos recém nascidos apresentaram resultado positivo	EGLOFF C, et al. (2020)
Relato de Caso	17 / China	RT-PCR: amostra de nasofaringe	17 Mães infectadas, 24 horas, após o parto, 2 bebês testaram positivo (11,75%), sem contato após o nascimento.	KHAN S, et al. (2020)
Relato de Caso	33/ China	RT-PCR: amostra de nasofaringe e swab anal	33 Mães positivas e a taxa infecção de SARS-CoV-2 em recém nascidos foi de 9%.	ZENG L, et al. (2020)
Relato de Caso	33 / China	RT-PCR: amostra de nasofaringe, e de sangue do cordão umbilical e placenta	33 Mães positivas, a taxa de transmissão perinatal de SARS-CoV-2 foi de 3,6%.	NIE R, et al. (2019)

Legenda: RT-PCR: Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa.

Fonte: Ayres CKAA, et al., 2022.

Diagnóstico clínico e laboratorial da transmissão transplacentária

Um diagnóstico clínico tem pouca condição de avaliar a infecção de um recém-nascido. Se tratando de avaliar mecanismo de transmissão propriamente dito, o diagnóstico é ainda mais ineficaz. Juan J, et al. (2020) apresentaram em seu estudo, os sintomas das mulheres grávidas (entre 5 e 41 semanas) após contraírem COVID-19 e os principais foram: mal-estar, fadiga, dores de cabeça, febre, tosse, falta de ar e mialgia. Os exames de imagem demonstraram um quadro clínico sugestivo de infecções virais, apresentando-se aspecto de opacidade - aspecto de vidro fosco, em especial nas bases pulmonares, no laudo da tomografia de tórax (exame de imagem categorizado como padrão ouro no diagnóstico da COVID-19), que são compatíveis com os achados radiológicos da doença. Neste caso, fica claro que o diagnóstico clínico traz dados relevantes sobre os sintomas das mães, mas não esclarece sobre a possibilidade ou não de transmissão vertical.

Os métodos laboratoriais para o diagnóstico de infecção por SARS-COV-2 incluem os testes de biologia molecular, sorologia e imunocromatográficos. Os testes de biologia molecular permitem identificar a presença do material genético (RNA) do vírus SARS-CoV-2 em amostras de cotonete respiratório superior e inferior, por meio das metodologias de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) e amplificação isotérmica mediada por loop com transcriptase reversa (RT-LAMP) (KITAJIMA H, et al., 2021).

Os testes de sorologia realizados por metodologias imunoenzimáticas, quimioluminescência ou eletroquimioluminescência detectam anticorpos IgM, IgA e IgG produzidos pela resposta imunológica dos pacientes em relação ao vírus (ONG DSY, et al., 2021). Os testes rápidos, realizados pelo método de imunocromatografia de antígenos ou anticorpos, detectam a proteína da SARS-COV-2. Para os antígenos, os testes com as amostras coletadas de swab naso/orofaringe devem ser realizados enquanto a infecção está ativa, enquanto, para o teste de anticorpos (IgM e IgG) as amostras de sangue, soro ou plasma, devem ser realizadas durante a recuperação gradual da saúde do possível infectado (LAUREANO AFS e RIBOLDI M, 2021).

Dado que a via de transmissão transplacentária para SARS-COV-2 é menos provável ser detectada no trato respiratório superior do recém-nascido Além dos ensaios imunoenzimáticos, testes laboratoriais em amostras biológicas como sangue do cordão umbilical, placenta, fluido amniótico e sangue neonatal, são mais indicados para as investigações sobre a transmissão viral (KONSTANTINIDOU A, et al., 2021).

Para a transmissão transplacentária, Schwartz DA, et al. (2020) consideram as possibilidades de diagnóstico laboratorial e concluíram que o uso de imunohistoquímica das células placentárias oriundas do feto seria um método possível, embora não amplamente viável. Neste teste, busca-se identificar os antígenos virais ou a detecção de RNA viral utilizando hibridização *in situ* de RNA. Devido à dificuldade de se ter laboratórios capacitados para este diagnóstico, os autores sugerem fixar em formalina as células placentárias de recém-nascidos com infecção de coronavírus-2 precocemente diagnosticadas e enviar o material para um laboratório de pesquisa focado nesta identificação. Este estudo traria condições de avaliar com maior exatidão a possibilidade da transmissão transplacentária.

Além do diagnóstico anterior, a ACE2 e Enzima Serinoprotease Transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), também por estudo imunohistoquímico, seria uma alternativa para avaliação da transmissão transplacentária (EDLOW AG, et al., 2020). A ACE2, presente na placenta e feto durante toda a gestação, regula o Sistema de Renina-Angiotensina (RAS) convertendo angiotensina (Ang) I e Ang II em Ang 1-9 e Ang 1-7, respectivamente. Desse modo, o vírus se conecta a enzima a (ACE2) para invadir a célula humana, conseqüentemente provoca alterações nos níveis da enzima e interfere nos sistemas que dependem dessa enzima para regular a pressão arterial (CRUZ NAN, et al., 2021). Contudo, a partir desta análise, os autores deste estudo sugerem que a transmissão transuterina é pouco provável.

A maioria dos estudos anteriores realizaram a avaliação placentária após o nascimento. Assim, pouca informação parece existir sobre a evolução da transmissão ainda nas primeiras semanas de gestação. Um estudo recente feito por Shende P, et al. (2021) sugere a transmissão transplacentária em uma gestante COVID-19 positiva assintomática que teve a morte fetal confirmada um período após o diagnóstico. Os resultados de imunohistoquímica em busca das proteínas *Spike* S1 e S2, expressas pelo coronavírus-2,

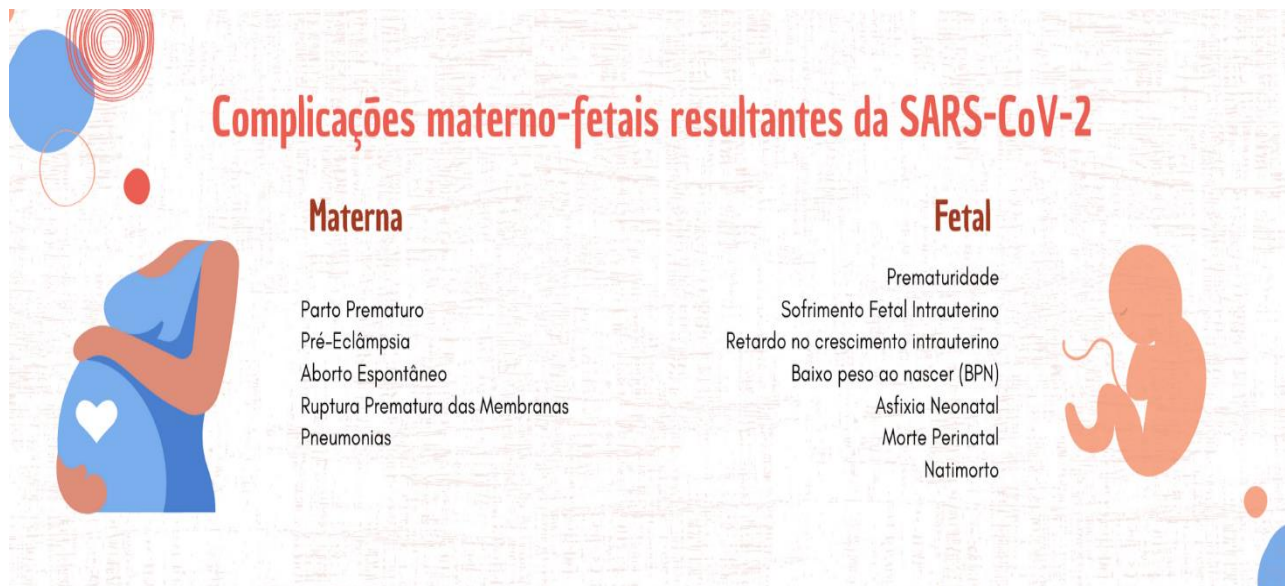
mostram que havia uma carga destas proteínas nas células citotrofoblásticas e sincitiotrofoblásticas do recolhido das vilosidades coriônicas. Com base nestes estudos, os autores sugerem a persistência de carga viral na placenta mesmo no caso de a mãe ter sido diagnosticada, porém assintomática.

Um estudo aponta que outros mecanismos de transmissão transplacentária poderiam ser atingidos pela presença elevada de Dipeptidil Peptidase 4 (DDP4) e o cluster de diferenciação celular CD147 Glicoproteína expressa em células tronco pulmonares e placenta) expressos na placenta, que seriam utilizadas pelo vírus como receptores alternativos para entrar nas células placentárias (FURQAANI AR e YULIANTI AB, 2021). Outro estudo sugere outro mecanismo de transmissão via Neuropilina-1 (NRP1) (EL-ARABEY AA e MOHNAD A, 2021). Desta forma é possível perceber que ainda não há uma definição clara sobre o mecanismo da transmissão transplacentária. Isso, conseqüentemente, se reflete numa dificuldade de definição de um método de diagnóstico laboratorial capaz de avaliar se este mecanismo de transmissão transplacentário seria ou não possível.

Possíveis complicações materno-fetais causadas pela contaminação pela COVID-19

As principais complicações materno-fetais relacionadas a contaminação pelo SARS-CoV relatadas foram associadas a um risco maior de retardo de crescimento intrauterino, parto prematuro e aborto espontâneo (**Figura 2**) (SELIM M, et al., 2020). Outro estudo que teve como objetivo comparar os desfechos maternos nas infecções por SARS-CoV-2 e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), sendo a primeira com desfechos mais favoráveis com menor morbidade (18%), mortalidade (25%) e taxa de letalidade 0% comparada com a segunda, ou seja, a morbidade e a mortalidade foram consideradas bastante baixas em pacientes grávidas com COVID-19 (DASHRAARH P, et al., 2020, SALEM D, et al., 2021). Antes do surgimento da COVID-19, sabia-se que a infecção por SARS aumentava o risco de sofrimento fetal, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia (SALEM D, et al., 2021).

Figura 2 - Complicações gestacionais resultantes da COVID-19



Nota: Imagem construída por meio do software CANVA PRO via Canva.com.

Fonte: Ayres CKAA, et al., 2022.

Um estudo comparativo avaliou infecções por coronavírus em gestantes na Itália, no qual 26 gestantes diagnosticadas com SARS, 12 com MERS e 41 gestantes com COVID-19, totalizando 79 gestantes. Além das complicações maternas (**Figura 2**) o estudo observou em perinatais um sofrimento fetal, índice de Apgar < 7 em 5 minutos, asfixia neonatal, admissão em unidade de terapia intensiva neonatal, morte perinatal_e evidência de transmissão vertical. Em casos exclusivos de mãe infectada com COVID-19 o desfecho adverso

mais comum do feto foi o nascimento prematuro < 37 semanas (41,1%) e 7% de morte perinatal, dos quais a taxa de natimortos foi de 2,4%, mortalidade neonatal de 2,4% e taxas mais elevadas de admissão na UTI Neonatal. Na mãe observou-se principalmente parto prematuro e pré-eclâmpsia (DI MASCIO D, et al., 2020).

Além dessas complicações Vivanti AJ, et al., (2020) e Hsu A, et al., (2020) observaram que a COVID-19 está relacionada a vasculopatia placentária, inflamação placentária e infecção placentária na gravidez, semelhante aos achados em Mahyuddin AP, et al. (2020) no exame histológico encontrou-se partículas virais esparsas, má perfusão vascular e inflamação na placenta, explicando, portanto, a possível fisiologia envolvida nas principais complicações maternas e fetais presentes na figura 2.

Os receptores da Enzima Conversora de Angiotensina (ACE-2) e TMPRSS2 são comumente encontrados no tecido placentário. Esses receptores facilitam a infecção pelo SARS-CoV-2, o qual pode causar alterações no tecido placentário através da deposição anormal da fibrina (proteína responsável por formar as placas da placenta), causando uma falha na microcirculação placentária (GONZÁLEZ-MESA E, et al. 2022; HOSIER H, et al., 2020; MAHYUDDIN AP, et al. 2020). Essas alterações podem conduzir uma pré-eclâmpsia, à limitação fetal do crescimento, ferimentos hipóxico-isquêmicos nos recém-nascidos ou até mesmo o aborto. Em alguns casos, a contaminação pelo SARS-CoV-2 também podem ocasionar um acúmulo de histiócitos (leucócitos) da mãe em torno da membrana placentária, essa inflamação denominada intervilosite histiocítica pode prejudicar a passagem de nutrientes para o feto (GONZÁLEZ-MESA E, et al. 2022)

Alguns estudos confirmaram a relação entre o desenvolvimento de pneumonias em mulheres gestantes infectadas com COVID-19 (JUAN J, et al., 2020; KARIMI-ZARCHI M, et al., 2020; SALEM D., et al., 2021) e até uma progressão mais severa da pneumonia devido a infecção, necessitando de cuidados mais intensivos devido ao risco aumentado pelas complicações respiratórias mais graves (JUAN J, et al., 2020; SALEM D., et al., 2021; KARIMI-ZARCHI M, et al., 2020; SOHEILI M., et al., 2021). Quanto ao feto, as complicações mais relatadas estão relacionadas à prematuridade do que ao dano causado pelo coronavírus (ZENG L, et al., 2020).

Foram observados maior risco de Baixo Peso ao Nascer (BPN), sofrimento fetal intrauterino em neonatos, natimorto. Destacando o terceiro trimestre gestacional o de maior risco de contaminação, podendo ser devido ao maior IMC da mãe nesse período, o que pode ser um fator de risco além dos já apresentados pela mudança fisiológica da condição de gravidez, desencadeando efeitos colaterais como a coagulação, pneumonia e hipoxemia (KARIMI-ZARCHI M, et al., 2020; SOHEILI M., et al., 2021).

Vale salientar, que comorbidades pré-existentes em gestantes também é um fator a ser considerado para o risco de complicações por COVID-19 durante a gravidez. Alzamora MC, et al. (2020) relataram em seu estudo de caso que uma paciente de 41 anos com histórico médico de diabetes *mellitus* e dois partos cesarianos apresentou insuficiência respiratória, exigindo suporte ventilatório invasivo. Portanto, o estado grave da paciente grávida de 33 semanas, resultou na antecipação do parto pelo método cesariano, bem como na intubação do recém-nascido devido ao alto nível de sedação da mãe e seu isolamento dos membros da família com testes laboratoriais positivos para COVID-19.

Nesse contexto, tanto a não-comorbidade quanto as comorbidades das gestantes representam um fator de risco durante surtos de doenças infecciosas, exigindo medidas profiláticas e cuidados que protejam ou amenizem as complicações ocasionadas pelo vírus SARS-CoV-2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora as evidências científicas da transmissão transplacentária do SARS-CoV-2 tragam relatos circunstanciais sobre essa possibilidade, a preocupação com o diagnóstico, mecanismos de infecção do novo coronavírus e fatores de risco para a transmissão deve ser considerada pela comunidade médica e científica. Por se tratar de uma patologia ainda desconhecida, sobretudo nos pacientes que possuem um risco aumentado de evoluir com a forma mais grave da doença, sendo o caso das gestantes e recém-nascidos, necessita-se de estudos emergentes capazes de identificar e diminuir precocemente esses riscos durante a exposição da gravidez ao SARS-CoV-2, bem como, uma primordialidade em orientar as gestantes durante o pré-natal, principalmente as que possuem comorbidades pré-existentes.

REFERÊNCIAS

1. AATIF M, et al. Vertical transmission of corona virus-possibly first case from Pakistan. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*, 2020; 70(1): S427-429.
2. ALZAMORA MC, et al. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *American Journal of Perinatology*, 2020; 37(8): 861–865.
3. BENVENUTO D, et al. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *Journal of Medical Virology*, 2020; 92 (4) 455-459.
4. DASHRAARH P, et al. Special Report and pregnancy. *American Journal of Obstetrics e Gynecology*, 2020; 222 (6): 521–531.
5. DI MASCIO D, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2020; 2(2): 100107.
6. EDLOW AG, et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Network Open*, 2020; 3(12): e2030455.
7. EGLOFF C, et al. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Virology*, 2020; 128: 104447.
8. FENIZIA C, et al. Analysis of sars-cov-2 vertical transmission during pregnancy. *Nature Communications*, 2020; 11(1): 1-10.
9. SOARES RA, GAUDARD AMIS. Transmissão vertical do SARS-CoV-2: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020; 3(3): 4236-4240
10. GONZÁLEZ-MESA E, et al. Transmitted Fetal Immune Response in Cases of SARS-CoV-2 Infections during Pregnancy. *Diagnostics (Basel)*, 2022; 12(2): 245.
11. GORBALENYA A, et al. Severe acute respiratory syndrome-related corona virus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*, 2020; 1-15.
12. HOSIER H, et al. SARS–CoV-2 infection of the placenta. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020; 130(9): 4947–4953
13. HSU A, et al. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. *Journal of Medical Virology*, 2021; 93.
14. JUAN J, et al. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal, and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2020; 56(1): 15-27.
15. KHAN S, et al. Association of COVID-19 with pregnancy outcomes in health-care workers and general women. *Clinical Microbiology and Infection*, 2020; 26: 788-90.
16. KARIMI-ZARCHI M, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal and Pediatric Pathology*, 2020; 39(3): 246–250
17. KITAJIMA H, et al. Clinical COVID-19 diagnostic methods: Comparison of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) and quantitative RT-PCR (qRT-PCR). *Journal of Clinical Virology*, 2021; 139: 104813.
18. KONSTANTINIDOU A, et al. Pharyngeal sampling for PCR-testing in the investigation of SARS-COV-2 vertical transmission in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2021; 260: 18-21.
19. LAUREANO AFS, RIBOLDI M. The different tests for the diagnosis of COVID-19 - A review in Brazil so far. *JBRA Assisted Reproduction*, 2020; 24(3): 340–346.
20. LI M, et al. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLOS ONE*, 2020; 15(4): e0230295.
21. MOREIRA LMO, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnant women and newborns in two maternity hospitals in Salvador-Bahia, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2021; 25: 101591.
22. NIE R, et al. Clinical features and the maternal and neonatal outcomes of pregnant women with coronavirus disease. *MedRxiv*, 2020; 27.
23. ONG DSY, et al. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021; 27(7): 981-986.
24. PEREZ OM, et al. A associação entre infecção por SARS-CoV-2 e parto prematuro: um estudo prospectivo com análise multivariável. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021; 21: 273.
25. PETTIROSSO E, et al. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes, and vertical transmission. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2020; 60: 640-659.
26. RAMIRO NCMP, et al. Repercussões fetais e possíveis complicações da COVID-19 durante a gestação. *Revista Saúde Coletiva*, 2020; 10(54): 2679-.2690.
27. ROTHAN HA, BYRAREDDY SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 2020; 109: 102433.
28. SALEM D, et al. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2021; 152(3): 291-298.

29. SELIM M, et al. Is COVID-19 Similar in Pregnant and Non- Pregnant Women?. *Cureus*, 2020; 12(6): 19–21.
30. SCHWARTZ DA, et al. Confirming Vertical Fetal Infection with Coronavirus Disease 2019: Neonatal and Pathology Criteria for Early Onset and Transplacental Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Infected Pregnant Mothers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2020; 144(12): 1451–1456.
31. SHENDE P, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. *Human Reproduction*, 2021; 36(4): 899–906.
32. SHEREEN M, et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 2020; 24: 91-98.
33. SOHEILI M, et al. Clinical manifestation and maternal complications and neonatal outcomes in pregnant women with COVID-19: a comprehensive evidence synthesis and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2021; 1–14.
34. VIVANTI AJ, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, 2020; 11(1): 1-7.
35. WASTNEDGE EAN, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, 2021; 101(1): 303–318.
36. ZENG L, et al. Neonatal Early-Onset Infection with SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics – The Science of Child and Adolescent Health*, 2020; 174(7): 722–725.
37. CRUZ NAN, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Pathogenesis of Renal Abnormalities Observed in COVID-19 Patients. *Frontiers in Physiology*, 2021; 12: 1-13
38. FURQAANI AR, YULIANTI AB. Literature Review: Transplacental Transmission of COVID-19 and Its Teratological Aspect. *RSF Conference Series: Medical and Health Science*, 2021; 1(1): 106-111.
39. EL-ARABEY AA, MOHNAD A. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection via NRP1. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2021; 40(101987): 1-2.
40. MAHYUDDIN AP, et al. Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2s. *Prenatal diagnosis*, 2020; 40(13): 1655-1670.