



## **A COVID-19 E AS COMPLICAÇÕES MATERNO FETAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

*Marina Dantas Freire<sup>1</sup>, Alana Anjos da Rocha<sup>2</sup>, Fabrícia Teixeira de Souza<sup>3</sup>, Thayná Bezerra Lima<sup>4</sup>, Adriana de Oliveira Guimarães<sup>5</sup>*

### REVISÃO DE LITERATURA

#### **RESUMO**

O SARS-CoV-2 é um vírus de cadeia simples, responsável por causar uma doença infecciosa com alto poder de transmissão, podendo afetar múltiplos órgãos e sistemas. Diante do cenário de pandemia, grupos vulneráveis à infecção passaram a ser identificados a exemplo das gestantes, devido às suas alterações imunológicas e fisiológicas, apresentando uma maior susceptibilidade à manifestação da doença na sua forma mais grave e um maior risco de complicações obstétricas e perinatais. Para este estudo foi utilizado uma revisão integrativa da literatura com busca nas plataformas PubMed®, BIREME, LILACS, SciELO, e IBECs, de artigos publicados entre 2019 a 2023, com os descritores "SARS-COV-2"; "COVID-19"; "PREGNANT"; "FETAL"; "COMPLICATIONS" e operador booleano "AND". Foram encontrados 187 artigos, e 25 publicações constituíram a amostra final, sendo desconsiderados artigos fora do período proposto ou que não apresentavam correlação direta com o tema. Segundo estudos abordados, grande parte das gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 apresentaram um quadro leve, apesar de também ter sido evidenciada a necessidade de suporte intensivo, de maneira a poder ocasionar desfechos como parto prematuro, cesarianas, distúrbios hipertensivos, complicações tromboembólicas, menor peso ao nascer e ruptura prematura de membranas. Foi encontrado receptores fetais tanto no tecido placentário quanto nos tecidos fetais, sugerindo a possível ocorrência de transmissão vertical, e possíveis prejuízos no desenvolvimento fetal. Conclui-se, portanto, que a infecção pela COVID-19 pode acarretar vários prejuízos no binômio materno-fetal, apesar de seu impacto ainda não estar completamente esclarecido na literatura. Em vista disso, a realização de novos estudos se torna necessária, de forma a poder avaliar melhor essas consequências e o real comprometimento a longo prazo.

**Palavras-chave:** COVID-19, Complicações materno-fetais, Gestantes.

## COVID-19 AND MATERNAL FETAL COMPLICATIONS: A LITERATURE REVIEW.

### ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a single-chain virus, responsible for causing an infectious disease with high transmission power, which can affect multiple organs and systems. Given the pandemic scenario, groups vulnerable to infection began to be identified, such as pregnant women, due to their immunological and physiological changes, presenting a greater susceptibility to the manifestation of the disease in its most severe form and a greater risk of obstetric and perinatal complications. For this study, an integrative literature review was used with a search on the platforms PubMed®, BIREME, LILACS, SciELO, and IBECs, for articles published between 2019 and 2023, with the descriptors "SARS-COV-2"; "COVID-19"; "PREGNANT"; "FETAL"; "COMPLICATIONS" and Boolean operator "AND". 187 articles were found, and 25 publications constituted the final sample, with articles outside the proposed period or that did not present a direct correlation with the topic being disregarded. According to in the studies covered, most pregnant women infected by SARS-CoV-2 presented a mild condition, although the need for intensive support was also highlighted in order to cause outcomes such as premature birth, cesarean sections, hypertensive disorders, thromboembolic complications, lower weight at birth and premature rupture of membranes. Fetal receptors were found both in the placental tissue and also in fetal tissues, suggesting the possible occurrence of vertical transmission, and possible damage to fetal development. It is therefore concluded that COVID-19 infection can cause several losses in the maternal-fetal binomial, although its impact is not yet completely clarified in the literature. In view of this, further studies are necessary in order to better assess these consequences and the real long-term commitment.

**Keywords:** COVID-19, Maternal-fetal complications, Pregnant women

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Tiradentes - UNIT– Aracaju – SE.

<sup>2</sup> Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Tiradentes - UNIT– Aracaju – SE <sup>3</sup> Discente do Curso Superior de Medicina da Universidade Tiradentes - UNIT– Aracaju – SE <sup>4</sup> Discente do Curso Superior de Medicina da

Universidade Tiradentes - UNIT– Aracaju – SE <sup>5</sup> Docente do Curso Superior de Medicina da Universidade Tiradentes, Doutora e Mestre no Programa em Saúde e Ambiente pela Universidade Tiradentes – UNIT- Aracaju-SE.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 11 de Agosto e publicado em 17 de Setembro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p2169-2186>

**Autor correspondente:** Marina Dantas Freire [marinafreired@gmail.com](mailto:marinafreired@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

O SARS-CoV-2 corresponde a um vírus de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples que apresenta características semelhantes ao SARS-CoV e ao MERS-CoV, causando uma doença infecciosa com alto poder de transmissão, através do contato direto ou por via aérea<sup>(1,2,3,4)</sup>. Apesar da sua imunopatogênese não estar completamente esclarecida, sabe-se que o vírus entra na célula humana através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2, podendo afetar múltiplos órgãos e sistemas, de modo a gerar desde sintomas leves como tosse seca, febre, odinofagia, até quadros mais graves, como a síndrome respiratória aguda grave <sup>(1,2,3,4)</sup>.

O coronavírus foi descrito em meados da década de 60, afetando tanto humanos, quanto animais<sup>(5)</sup>. O primeiro caso de síndrome respiratória aguda grave (SARS) foi descrito em 2002 em Foshan, na China, se espalhando para Hong Kong, Vietnã e Canadá, com um total de 8096 casos e 774 óbitos<sup>(5)</sup>. Já em 2012 ocorreu uma nova ocorrência da doença em humanos, desta vez na Arábia Saudita, se dispersando para vários países, provocando a Síndrome Respiratória do Coronavírus do Oriente Médio (MERS-CoV)<sup>(5)</sup>. No final de dezembro de 2019, casos de pneumonias, de causa desconhecida, passaram a ser relatadas em várias unidades de saúde locais em Wuhan, província de Hubei, na China<sup>(6)</sup>. Desde então, vários outros eventos passaram a ser registrados em outras partes do mundo, e em 11 de fevereiro de 2020 essa nova enfermidade foi denominada de COVID-19, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo declarada situação de pandemia<sup>(7)</sup>. Desde então, até 21 de fevereiro de 2023, já foram confirmados 757.264.511 casos da doença, e 6.850.594 mortes, relatadas à OMS globalmente <sup>(8)</sup>.

Diante do cenário de pandemia, vários grupos vulneráveis para apresentação da forma grave da doença passaram a ser identificados, a exemplo dos maiores de 50 anos, sexo masculino, indivíduos imunossuprimidos e de comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus, e doenças cardiovasculares <sup>(9,10)</sup>.

Um grupo de pacientes considerado vulnerável a doenças infecciosas são as gestantes, de um modo geral, devido a alterações fisiológicas da sua imunidade e do sistema cardiopulmonar <sup>(4,11)</sup>. Dessa forma, em relação a COVID-19, elas podem apresentar uma maior susceptibilidade à manifestação de complicações obstétricas e

perinatais, além do fato de poderem apresentar formas mais graves da doença, quando comparadas às mulheres não grávidas, porém ainda temos uma quantidade limitada de estudos que correlacionam a ação do coronavírus durante esse período <sup>(12)</sup>. Nesta revisão, será avaliada as evidências dos efeitos da infecção por Sars-CoV-2 durante o período gestacional, analisando assim as principais complicações e consequências no binômio materno-fetal.

## **OBJETIVO**

O presente estudo objetivou identificar as complicações que a COVID-19 pode provocar no organismo materno-fetal, embasando-se nos preceitos de cientificidade e atualidade.

## **METODOLOGIA**

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática realizada através de artigos publicados entre 2019 a 2023. Para o embasamento científico da pesquisa, foi realizada uma revisão integrativa da literatura e a busca nas plataformas PubMed®, Biblioteca Virtual em Saúde - BIREME, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), biblioteca digital Scientific Electronic Library Online (SciELO), e Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS). Para o levantamento dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores em Decs/MeSH: "SARS-COV-2"; "COVID-19"; "PREGNANT"; "FETAL"; "COMPLICATIONS" com o operador booleano "AND". Os critérios de inclusão dos estudos foram artigos publicados no período de 2019 a 2023, textos completos, disponíveis em português, inglês e espanhol e que tem como assunto principal "Complicações materno fetais da COVID-19" nas fontes de pesquisas já referidas; e como critérios de exclusão foram desconsiderados artigos fora do período proposto ou que não apresentavam correlação direta com o tema.

Os estudos são avaliados primeiramente por seus títulos e resumos, de acordo com os resultados obtidos, e o objetivo que se busca alcançar será o de adquirir uma fundamentação teórica acerca dos impactos materno fetais da pandemia do SARS-CoV-2.

Foram encontrados 187 artigos nas bases de dados citadas anteriormente, e após a análise do título e resumo, 40 trabalhos foram selecionados. Posteriormente, foi realizada a leitura completa de cada artigo e após a análise, 15 foram excluídos por não terem correlação direta com o tema. Dessa forma, 25 publicações constituíram a amostra final.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

As consequências da infecção pelo novo coronavírus no período gestacional ainda não é claro, e há uma quantidade pequena de estudos confiáveis que estudam essa associação <sup>(12)</sup>. De modo geral, foi constatado que o vírus entra na célula através da proteína Spike (proteína S), que se liga ao receptor de membrana da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), presentes principalmente na mucosa oral, pulmões, rins, fígado, intestino e nas células endoteliais, onde o genoma viral começa a se replicar ativamente, gerando um quadro inflamatório intenso, resultando na chamada “tempestade de citocinas”, responsável pela alta morbidade e mortalidade da COVID-19 <sup>(13,14)</sup>. Sabe-se que qualquer desregulação do sistema imune, pode aumentar a incidência da doença em suas formas mais graves, por esta razão as gestantes são de especial interesse, visto que apresentam características imunológicas únicas <sup>(4,13)</sup>.

Modificações fisiológicas existentes durante a gravidez, são fundamentais para a sua manutenção, porém essas alterações podem se correlacionar com um maior risco não só de complicações de doenças pré-existentes, como também uma maior predisposição a novas patologias <sup>(12)</sup>. Durante a gestação ocorre a redução das células natural killer (NK) e das células dendríticas plasmocitoides circulantes (pDCs), como também ocorre um predomínio dos linfócitos T Helper-2 (Th2) sobre o T Helper 1 (Th1), um predomínio da resposta humoral sobre a celular, alterações essas que podem estar relacionadas com a diminuição da depuração e eliminação viral no organismo materno <sup>(14)</sup>. No entanto, nos estudos ainda não está totalmente claro as implicações clínicas dessas alterações no curso da COVID-19, se elas realmente resultam em uma maior susceptibilidade e morbidade, ou se são características protetoras<sup>(14)</sup>. Além da perspectiva imunológica, outras adaptações do organismo materno podem determinar e aumentar a susceptibilidade e gravidade da infecção a patógenos respiratórios, como

exemplo do aumento da demanda de oxigênio, da modificação anatômica do posicionamento do diafragma, que se eleva e gera a uma limitação da expansibilidade torácica e pulmonar, do estado de hipercoagulabilidade devido a coagulação e fibrinólise aumentadas, além da ação hormonal, que ocasiona um edema das vias aéreas superiores, de modo a diminuir a sua tolerância a hipóxia<sup>(12,13)</sup>.

Em relação ao quadro clínico, de um modo geral, as pacientes grávidas com COVID-19 podem se apresentar desde assintomáticas até casos mais graves, que demandam um suporte intensivo de vida, com ventilação mecânica, podendo ocorrer a falência múltipla de órgãos e a sepse<sup>(15)</sup>. Os sintomas mais frequentes se assemelham aos encontrados no restante da população, e correspondem a febre, tosse, dispnéia, dor de garganta, dor torácica, calafrios, mialgia e diarreia<sup>(12)</sup>. No estudo, realizado por Bastos et al (2021) mostrou que mulheres grávidas apresentaram um curso semelhante ao das mulheres não grávidas<sup>(2)</sup>. Em concordância, o estudo observacional retrospectivo conduzido por Taya et al (2020) em um Hospital em Lima no Peru que incluiu gestantes com mais de 20 semanas hospitalizadas com RT-PCR e/ou teste rápido reagente para o coronavírus, também evidenciou que as características clínicas e laboratoriais foram similares a de mulheres não grávidas<sup>(16)</sup>. Já no trabalho de Carvalho, Kloppel e Vieira (2022), foi relatado através de um estudo publicado pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), uma maior porcentagem de necessidade de cuidados intensivos, de ventilação mecânica, e circulação extracorpórea, quando relacionado com a população não gestante<sup>(7)</sup>. Em consonância, o estudo conduzido por Godoi et al (2021) que avaliou a morbimortalidade da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por COVID-19 em gestantes e puérperas, no estado de Minas Gerais, também mostrou o aumento da necessidade de suporte intensivo nesse grupo, no qual dos 227 registros de SRAG em gestantes, 94,3% precisaram de internação, 29,8% necessitaram de suporte ventilatório, sendo registrados 15 óbitos, evidenciando também a relação entre comorbidades, como cardiopatias e diabetes, no aumento da mortalidade da população avaliada<sup>(17)</sup>.

No estudo de coorte observacional, feito por Metz et al (2021) com pacientes grávidas que testaram positivo para a COVID-19, realizado nos EUA de março a julho de 2020, de um total de 1219 pacientes incluídas, 47% não apresentaram sintomas, 27% quadro leve, 14% moderado, 8% graves e somente 4% apresentou um quadro mais

crítico. Outro fato constatado no estudo, corresponde às características em comum entre as pacientes que manifestaram um quadro mais grave, como o fato de apresentarem uma idade mais avançada, um índice corporal médio mais elevado e comorbidades pré-existentes<sup>(18)</sup>.

Em relação as complicações materno fetais, epidemias anteriores do coronavirus da síndrome respiratória aguda grave, e do MERS-CoV se associaram a consequências como aborto espontâneo, morte materna, restrição de crescimento fetal, e parto prematuro<sup>(19)</sup>. Como esses vírus pertencem ao mesmo gênero Betacoronavirus, pode-se admitir possíveis desfechos nas gestantes que apresentarem infecção pelo covid-19<sup>(19)</sup>.

Nessa perspectiva, no estudo de coorte observacional, feito por Metz et al (2021), com pacientes grávidas que testaram positivo para a COVID-19, foi notado que as pacientes com o quadro mais grave ou crítico apresentaram um maior risco de complicações perinatais, como a cesariana, distúrbios hipertensivos da gestação, partos prematuros, maior risco de internação na UTIN e menor peso ao nascer, quando comparado com neonatos que nasciam de pacientes assintomáticas<sup>(18)</sup>. Em consonância a esse trabalho, um outro estudo, conduzido por Perez et al (2021), também observou, através de uma análise prospectiva multicêntrica, baseado em um programa de triagem neonatal para infecção por SARS-CoV-2 na Espanha que entre as 1009 gestações, 246 testaram positivo para a COVID-19, e em comparação com as mães que testaram negativo, observou-se aumento dos índices de parto prematuro, além de um risco aumentado de ruptura prematura de membranas e elevação das internações na unidade de terapia intensiva neonatal, demonstrando que gestantes infectadas pelo novo coronavírus apresentam uma maior morbidade obstétrica<sup>(20)</sup>.

Ainda nessa perspectiva, outro estudo conduzido por Gonzáles, Degollar e Cajaleón (2021) envolvendo 177 gestantes com relato de teste rápido positivo para o Covid-19, atendidas em dois centros na região de Lima, Peru, de junho a dezembro de 2020, mostrou que a complicação materna mais frequente, em pacientes com infecção aguda, foi a ruptura de membranas com 16,4%, e cesariana com 27,7% dos casos<sup>(21)</sup>.

No que se refere ao aumento dos índices de cesariana, também foi relatado no estudo descritivo e transversal de Ore et al (2021), através de uma amostra de 235 gestantes, uma porcentagem de 30,6% de cesáreas, evidenciando que a falta de

evidências científicas durante os primeiros meses da pandemia poderia ser um fator implicante na escolha da via de parto. Além disso, nesse mesmo estudo também foi identificado como complicações obstétricas mais prevalentes, a ocorrência de anemia (20%), ruptura prematura de membranas (15,6%) e doenças hipertensivas, como pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome Hellp (10,7%)<sup>(22)</sup>.

Em relação a ocorrência de parto prematuro, como foi registrado nos estudos de Metz et al (2021) e Perez et al (2021), segundo também Granja et al (2021) essa consequência pode ocorrer devido ao fato de que os vírus, de forma geral, diminuem os níveis de interferon-beta (IFN- $\beta$ ) das células trofoblásticas, moléculas essas que exercem uma grande influência na receptividade ao feto, dessa maneira ocorre a modificação do perfil inflamatório da interface mãe-feto, aumentando a chance de parto prematuro, com maior liberação de citocinas inflamatórias, devido ao processo infeccioso<sup>(5)</sup>.

No que diz respeito a manifestação de doenças hipertensivas, como a pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome Hellp, o estudo conduzido por Verma et al (2021), que estudou placentas de mulheres infectadas pelo Sars-CoV-2, mostrou a existência do receptor de entrada viral, o ACE2, em células placentárias, de maneira a colonizar trofoblastos fetais, células estromais e macrófagos da placenta. Nesse aspecto, com a ocorrência da infecção, a ligação da proteína viral ao ACE2 pode ocasionar uma redução da expressão desse receptor, de modo a promover modificações no sistema renina angiotensina (SRA), alterações estas, normalmente observadas na pré-eclâmpsia<sup>(23)</sup>. No estudo, foi constatado que a infecção pode aumentar a produção de marcadores de pré-eclâmpsia, como a tirosina quinase 1 (sFlt-1), de acordo com a observação dos níveis aumentados desse marcador no soro pré-parto de gestantes infectadas versus não infectadas<sup>(23)</sup>. Na pré-eclâmpsia, ocorre aumento da secreção de um autoanticorpo que estimula o receptor tipo 1 de angiotensina II (AT1R) nos trofoblastos que atua de forma conjunta com a angiotensina II prejudicando o sistema renina angiotensina, levando a elevação da SflT-1, como também foi evidenciado no soro de gestantes infectadas<sup>(23)</sup>. Além disso, uma outra explicação para esse desfecho, seria a ocorrência do processo inflamatório sistêmico exacerbado, inclusive na região intravascular da placenta, que ocasionaria uma migração trofoblástica ineficaz, e conseqüentemente, contribuiria para o quadro de pré-eclâmpsia<sup>(12)</sup>.

Um outro problema que pode ser encontrado corresponde às complicações hemostáticas e tromboembólicas em gestantes infectadas com a COVID-19, devido não só ao fato de que a gravidez representa um estado pró-trombótico fisiológico, uma condição de hipercoagulabilidade, de modo a preparar a gestante para o momento do parto, como também à questão de que a COVID-19, na sua forma grave, é pró-trombótica e pró-inflamatória, de maneira a gerar disfunção endotelial<sup>(12,24)</sup>. A elevação do D dímero em pacientes infectados pelo novo coronavírus, sinaliza que um coágulo foi degradado aumentando, dessa forma, o risco de tromboembolismo, ocasionando piores desfechos, sobretudo nas gestantes<sup>(9)</sup>. O estudo de Servante et al (2021), através da reunião de bases de dados, relatou problemas hemostáticos e tromboembólicos em 0,98 e 0,28% das mulheres gestantes com COVID-19, respectivamente. Em relação às gestantes não infectadas o risco absoluto de complicações tromboembólicas foi de 0,1%, achados esses que sugerem que o aumento do risco de complicações tromboembólicas e hemostáticas é maior em gestantes infectadas pela COVID-19, do que em gestantes não infectadas<sup>(24)</sup>. De acordo com esse risco de complicações, o RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) preconiza a realização de profilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) em todas as mulheres grávidas admitidas com COVID-19 confirmado ou suspeito<sup>(12, 24)</sup>.

A transmissão vertical do Sars-CoV-2 se encontra controversa na literatura, apesar de relatos de alguns casos, através da análise sorológica dos recém nascidos que testaram positivo<sup>(25)</sup>. A presença do receptor de membrana da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) no tecido placentário, com consequente colonização viral nos macrófagos fetais, como foi observado no estudo de Verma et al (2021), suporta a probabilidade de ocorrência de infecção fetal, visto que essas células funcionam como vetores na transmissão de outros vírus como o Zika, o da imunodeficiência humana (HIV) e o citomegalovírus, muito embora essas mesmas células também possam induzir a formação de citocinas que contenha a replicação viral<sup>(23)</sup>. Em contrapartida, o trabalho de Moore e Suthar (2021) que também relatou a presença do ACE2 como receptor para a entrada celular da COVID-19 no tecido placentário, mostrando que quando comparado com os receptores de vírus como o Zika e o Citomegalovírus, a expressão do ACE2 foi substancialmente menor, diminuindo dessa forma a chance de transmissão vertical do coronavírus<sup>(9)</sup>.

Também nessa perspectiva, o estudo de Bardon et al (2021) analisou, através da imunohistoquímica, a expressão do ACE2, dessa vez em placentas e órgãos fetais de vários períodos gestacionais, constatando a expressão semelhante do ACE2, tanto em placentas de mulheres infectadas, quanto de mulheres não infectadas pela COVID-19, sustentando a ideia de que o SARS-CoV-2 poderia atravessar a placenta em qualquer idade gestacional. Entretanto, nesse mesmo estudo não foi identificado a expressão da proteína ACE2 no âmnio, de maneira que a infecção ascendente através de uma membrana amniótica íntegra seria improvável, levantando a hipótese de que a via de maior probabilidade para a ocorrência da transmissão vertical seria a colonização ascendente com acometimento da placenta, após ruptura prolongada das membranas amnióticas<sup>(26)</sup>.

Casos confirmados de transmissão vertical devem apresentar um teste de PCR positivo no líquido amniótico, no sangue do cordão umbilical ou no sangue neonatal nas primeiras 12 horas após o nascimento, além disso, a presença da IgM nessa amostra sanguínea sugere que o RN possivelmente foi exposto ao vírus ainda no meio intra uterino, apesar de ainda serem necessárias mais evidências da presença viral no compartimento fetal, para confirmação do caso<sup>(9)</sup>. No estudo de Barcelos et al (2021), através da análise de dados, também foi constatado que o risco de transmissão vertical por Sars-CoV-2 é, provavelmente, muito pequeno, com registros de relatos de casos de possível transmissão vertical, e a identificação de apenas um caso descrito que apresentou como evidências o RT PCR positivo em líquido amniótico (genes E e S), swabs nasofaringe e retais com 1 hora, 3 dias e 18 dias de vida do RN positivos, além da identificação de um intenso processo inflamatório da placenta, no qual o RT PCR também demonstrou positividade para ambos os genes da COVID-19, sugerindo a ocorrência de transmissão placentária<sup>(27)</sup>. Um outro episódio de possível infecção intrauterina, foi descrito no estudo de Vázquez et al (2021), através do relato de caso de uma gestação gemelar de 13 semanas, associada a ocorrência de aborto espontâneo, de uma mulher com infecção confirmada pela COVID-19. Nesse estudo, apesar da dificuldade descrita de distinção entre partículas virais e organelas subcelulares normais, foi detectada não só a presença da proteína do SARS-CoV-2-N e RNA, como também a replicação viral nos pulmões, rins fetais e na placenta, encontrando achados histopatológicos que demonstraram um intenso processo inflamatório nesses tecidos,



com infartos e deposição de fibrina (características comuns associadas ao novo coronavírus), descoberta que provavelmente levou a ocorrência do aborto espontâneo<sup>(25)</sup>. Além disso, esse estudo constatou que esse dano placentário, caracterizado pela ocorrência de necrose de sinciciotrofoblastos, ocasionaria isquemia e má perfusão tecidual, atuando, dessa forma, como uma via para o acesso do vírus às vilosidades coriônicas, e conseqüentemente na circulação fetal <sup>(25)</sup>. No entanto, o autor deixa evidente a necessidade de mais estudos para entender melhor esses mecanismos.

Aliada a questão da possibilidade de transmissão vertical, surge o questionamento em relação à transmissão através do aleitamento materno, no qual ainda carece de evidências atuais, entretanto, acredita-se no seu poder benéfico, devido a existência de anticorpos <sup>(12)</sup>. Nesse aspecto, de acordo com a OMS (2022), a partir da avaliação de 115 puérperas e seus respectivos neonatos de 17 artigos, nos quais as mães apresentavam infecção confirmada para COVID-19, foi realizada a avaliação de 20 amostras de leite materno, na qual 18 apresentaram resultado negativo e apenas 2 mostraram resultados positivos para o novo coronavírus, no qual uma delas a criança recebia um tipo de alimentação mista e não foi infectada pela COVID-19, e a outra amostra o filho apresentava infecção confirmada pela COVID-19, porém o tipo de alimentação não foi relatada <sup>(28)</sup>. De acordo com isso, e devido ao fato de que a amamentação apresenta uma enorme proteção contra morbidade e mortalidade no período neonatal, além da transferência direta de anticorpos para a criança, a OMS demonstrou que mães com suspeita ou confirmação de infecção pelo novo coronavírus não devem ser separadas de seus neonatos <sup>(28)</sup>.

Além da possibilidade de transmissão vertical da COVID-19, a acentuada resposta inflamatória ocasionada pela infecção, poderia provocar diversos prejuízos no desenvolvimento fetal, entretanto estes comprometimentos ainda não estão completamente esclarecidos na literatura <sup>(5)</sup>. O estudo de Bardou et al (2021), através da análise imunohistoquímica, identificou em amostras fetais a partir de 15 semanas, a expressão do receptor ACE2 em órgãos como rins, testículos, reto, íleo e em pequena proporção nos pulmões fetais, sugerindo dessa forma que o possível acometimento renal poderia prejudicar não só a produção de líquido amniótico, como também o desenvolvimento do próprio órgão, o acometimento intestinal poderia ocasionar o surgimento de enterocolite, quadro bastante associado às infecções perinatais, e a

pouca expressão dos receptores no âmbito pulmonar explicaria a presença pequena de sintomas respiratórios em recém nascidos infectados. Além disso, Bardou também constatou a ausência do receptor ACE2 em tecidos cardíacos, no córtex e parênquima cerebral, mostrando ser uma descoberta tranquilizadora em relação ao risco de malformação congênita nessas estruturas, entretanto tais tecidos poderiam ser afetados indiretamente, devido à patogenicidade e ao processo inflamatório da infecção<sup>(26)</sup>. Nessa perspectiva, no estudo de Granja et al (2021) foi identificado que casos de sepse materna poderia ocasionar danos ao sistema nervoso central do feto, visto que os mecanismos imunológicos da gestante desencadearia uma elevação das citocinas pró-inflamatórias as quais atravessaram a placenta, ativando a microglia fetal, de modo a desajustar a produção de citocinas fetais, acreditando que esse mecanismo poderia estar relacionados a futuros distúrbios psiquiátricos na prole, como o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e autismo<sup>(5)</sup>. Em conjunto a isso, também foi relatado nesse mesmo estudo, que o aumento da temperatura corporal, devido ao quadro febril, também pode estar associado a defeitos no tubo neural, defeitos congênitos cardíacos, retardo de crescimento, fissuras na região oral e órbita fetal <sup>(5)</sup>. Em concordância, o estudo de Moore e Suthar (2021), observou que interleucina-6 já mostrou afetar o cérebro fetal em estudos anteriores à pandemia do novo coronavírus, constatando não só a associação da ativação imune materna com prejuízos no neurodesenvolvimento, com também a relevância de se avaliar, futuramente, a função cognitiva de filhos de mães que apresentaram a COVID-19 durante o período gestacional <sup>(9)</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A COVID-19 corresponde a um novo tipo de coronavírus e dessa forma sua fisiopatologia e seu real impacto no binômio materno-fetal ainda está sendo esclarecido na literatura, diante da atualização constante de novos estudos. De acordo com isso, se baseando nos estudos vigentes, foi possível observar como a fisiopatologia do vírus pode atuar no organismo e como as modificações fisiológicas e imunológicas da gestação podem interferir nesse processo. Apesar de grande parte dos estudos apresentarem pequenas amostras de grupos analisados, foi possível perceber que a

maioria das gestantes apresentaram um quadro leve ou assintomático da infecção, no entanto, outros estudos mostraram que pode haver uma necessidade maior de suporte intensivo nesse grupo, sobretudo nas gestantes com comorbidades pré-existentes, além do fato de poder apresentar piores desfechos a exemplo da ocorrência de partos prematuros, cesarianas, distúrbios hipertensivos da gestação, complicações tromboembólicas, menor peso ao nascer, e ruptura prematura de membranas. No que tange a transmissão vertical, estudos encontraram a presença do receptor viral no tecido placentário, no entanto esse tipo de contágio ainda se encontra controverso na literatura, apesar da existência de alguns relatos de casos que sugere a transmissão placentária. Em relação aos desfechos fetais, estudos encontraram receptores virais em alguns tecidos do feto, além de encontrarem uma correlação entre o intenso estado inflamatório da infecção materna, com prejuízos no neurodesenvolvimento dessas crianças expostas ao SARS-CoV-2 intraútero, necessitando da realização de mais estudos de forma a poder avaliar melhor esse comprometimento a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Wang CL, liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *International Journal of Medical Sciences*. 2021;18(3):763–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797535/> doi: 10.7150/ijms.49923
2. Bastos SNMAN, Barbosa BLF, Cruz LGB, Souza RP de, Silva Melo SS e, Luz CCB da S. Clinical and Obstetric Aspects of Pregnant Women with COVID-19: A Systematic Review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*. 2021 Dec;43(12):949–60. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/VMskJMgx5vXJTRYQsJg8H6n/?lang=en> doi: 10.1055/s-0041-1733913
3. Gonçalves DR, Andrade A, Dias J, Moreira M, Braga A, Ferreira L, et al. COVID-19 and Pregnancy. When are complications expected? *Nascer e Crescer [Internet]*. 2022 Sep 1 [cited 2023 Jul 22];31(3):304–9. Available from: [http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0872-075420220003003\\_04&lang=pt](http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-075420220003003_04&lang=pt) doi: 10.25753/birthgrowthmj.v31.i3.27741
4. Mirbeyk M, Saghadzadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with

- COVID-19 and their neonates. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2021 Apr 2;304(1):5–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797605/> doi: 10.1007/s00404-021-06049-z
5. Granja MG, Oliveira AC da R, Figueiredo CS de, Gomes AP, Ferreira EC, Giestal-de-Araujo E, et al. SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women: Neuroimmune-Endocrine Changes at the Maternal-Fetal Interface. Neuroimmunomodulation [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 1];28(1):1–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8247841/> doi: 10.1159/000515556
  6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine. 2020 Jan 24;382(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/> doi: 10.1056/NEJMoa2001017
  7. Carvalho BC de, Kloppel LN, Vieira RC. Infecção por COVID-19 na gestação. Femina [Internet]. 2022;308–10. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/08/1380710/femina-2022-505-308-310.pdf>
  8. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. covid19.who.int. Available from: <https://covid19.who.int/?mapFilter=cases>
  9. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. Biochemical and Biophysical Research Communications [Internet]. 2021 Jan 29;538:180–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X20322415?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.bbrc.2020.12.064
  10. Elsaddig M, Khalil A. Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2021 Mar;73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33832868/> doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.03.004
  11. Salma U. Relationship of COVID-19 with pregnancy. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021 May;60(3):405–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455921000565?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.tjog.2021.03.005
  12. Santos MJDM dos, Pimentel TL, Catharina ND, Castro TRA, Soares KF. Análise dos desfechos maternos e fetais relacionados à COVID-19 durante a gestação. Femina [Internet]. 2022;379–84. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/03/1380722/femina-2022-506-379-384.pdf>
  13. Ferrer-Oliveras R, Mendoza M, Capote S, Pratorcorona L, Esteve-Valverde E, Cabero-Roura L, et al. Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2021 May 4. Available from:



- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33945026/> doi: 10.1007/s00404-021-06061-3
14. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews* [Internet]. 2021 Jan 1;101(1):303–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686875/> doi: 10.1152/physrev.00024.2020
  15. Furlan MCR, Jurado SR, Uliana CH, Silva MEP da, Nagata LA, Maia ACF. Gravidez e infecção por Coronavírus: desfechos maternos, fetais e neonatais – Revisão sistemática. *Revista Cuidarte* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Jun 21];11(2). Available from: <https://revistas.udes.edu.co/cuidarte/article/view/1211/1574> doi: 10.15649/cuidarte.1211
  16. Muñoz Taya R, Campos Del Castillo K, Coronado Arroyo JC, Huerta Sáenz IH. SARS-CoV-2 en la segunda mitad del embarazo: resultados materno – perinatales. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2020 Nov 7;66(3). Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322020000300004&lang=pt](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322020000300004&lang=pt) doi: 10.31403/rpgo.v66i2273
  17. Godoi APN, Bernardes GCS, Almeida NA de, Melo SN de, Belo VS, Nogueira LS, et al. Síndrome Respiratória Aguda Grave em gestantes e puérperas portadoras da COVID-19. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* [Internet]. 2021 Jun 30;21:461–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/X95wpXnpqVcVDtYWQrskYxy/?lang=pt> doi: 10.1590/1806-9304202100S200008
  18. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2021 Feb 8; Publish Ahead of Print. Available from: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2021/04000/Disease\\_Severity\\_and\\_Perinatal\\_Outcomes\\_of.3.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2021/04000/Disease_Severity_and_Perinatal_Outcomes_of.3.aspx) doi: 10.1097/AOG.00000000000004339
  19. Godoi APN, Bernardes GCS, Nogueira LS, Alpoim PN, Pinheiro M de B. Clinical Features and Maternal-fetal Results of Pregnant Women in COVID-19 Times. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [Internet]. 2021 Jul 30 [cited 2021 Oct 31];43:384–94. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournal/s/abstract/10.1055/s-0041-1729145> doi: 10.1055/s-0041-1729145
  20. Martinez-Perez O, Prats Rodriguez P, Muner Hernandez M, Encinas Pardilla MB, Perez Perez N, Vila Hernandez MR, et al. The association between SARS-CoV-2 infection and preterm delivery: a prospective study with a multivariable analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021 Apr 1;21(1). Available from: <https://pubmed.n>

[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794829/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794829/) doi: 10.1186/s12884-021-03742-4

21. Vega-González EO, Arnao-Degollar V, García-Cajaleón J, Vega-González EO, Arnao-Degollar V, García-Cajaleón J. Complicaciones en embarazadas con diagnóstico positivo de COVID-19. Ginecología y obstetricia de México [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 17];89(11):857–64. Available from: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0300-90412021001100003&lang=es](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412021001100003&lang=es) doi: 10.24245/gom.v89i11.6805
22. Barja-Ore J, Valverde-Espinoza N, Campomanes-Pelaez E, Alaya Rodríguez N, Sánchez Garavito E, Silva Ramos J, et al. Características epidemiológicas y complicaciones obstétricas en gestantes con diagnóstico de COVID-19 en un hospital público. Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Sep 14];50(4). Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572021000400016&lang=pt%201/9](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000400016&lang=pt%201/9)
23. Verma S, Joshi CS, Silverstein RB, He M, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system. Med. 2021 May;2(5):575-590.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.009> doi: 10.1016/j.medj.2021.04.009
24. Servante J, Swallow G, Thornton JG, Myers B, Munireddy S, Malinowski AK, et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. BMC Pregnancy and Childbirth. 2021 Feb 5;21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546624/> doi:10.1186/s12884-021-03568-0
25. Valdespino-Vázquez MY, Helguera-Repetto CA, León-Juárez M, Villavicencio-Carrisoza O, Flores-Pliego A, Moreno-Verduzco ER, et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. Journal of Medical Virology. 2021 Apr 6;93(7):4480–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764543/> doi: 10.1002/jmv.26965
26. Faure-Bardon V, Isnard P, Roux N, Leruez-Ville M, Molina T, Bessieres B, et al. Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2, a SARS-CoV-2-specific receptor, in fetal and placental tissues throughout gestation: new insight for perinatal counseling. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Sep 19];57(2):242–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461228/> doi: 10.1002/uog.22178
27. Barcelos IDES, Penna IA de A, Soligo A de G, Costa ZB, Martins WP. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review. Revista Brasileira de Ginecologia



e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics. 2021 Mar;43(03):207–15.

Available from: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/tpM9LK3vmDvGXVyn6XRxL9t/?lang=en> doi: 10.1055/s-0040-1722256

28. Organization, W.H. [Internet]. 2022. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1393163/who-2019-ncov-clinical-20222-eng.pdf>