

  <https://doi.org/10.56238/ciesaudesv1-045>

### Rafaela Rodrigues Vieira

Médica do UNIFESO– Centro Universitário Serra dos Órgãos.

E-mail: rafaelarvieira@hotmail.com

### Claudia Cristina Dias Granito Marques

Doutora em Educação Superior pela Universidad de Palermo - Professora do Curso de Graduação em Medicina do UNIFESO– Centro Universitário Serra dos Órgãos.

### RESUMO

**Introdução:** Em dezembro de 2019, autoridades chinesas notificaram a OMS sobre uma epidemia de pneumonia, em Wuhan, província de Hubei, China. Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou essa doença como COVID-19. Até janeiro de 2021, mais de 1,8 milhões de pessoas foram a óbito, número que contrasta com os 140 milhões de nascimentos nesse período. **Objetivo:** analisar o estado da arte acerca das repercussões da COVID-19 em grávidas, no feto e recém-nascido. **Métodos:** trata-se de uma revisão integrativa da literatura nos bancos de dados virtuais PubMed, LILACS e Medline utilizando os

descritores “COVID-19”, “Pregnancy” e “Vertical transmission”. Resultados: grávidas infectadas pelo SARS-CoV-2 tendem a apresentar sintomas mais brandos. Entretanto, gestantes com COVID-19 estão mais propensas a desenvolver um estado pró-inflamatório durante o período de atividade viral, fato observado pelo aumento da incidência de aborto espontâneo, parto cesárea ou prematuro, sofrimento fetal agudo, morte fetal intraútero, ruptura prematura de membranas ovulares e crescimento intrauterino restrito. No entanto, ainda não existem evidências que comprovem estas associações. Além disso, não é claro se existe transmissão vertical. A amamentação é recomendada pela OMS, independente do estado sorológico materno e neonatal. Conclusão: Apesar das medidas de isolamento social, a rotina de pré-natal não deve ser afetada, a fim de que se diagnostique precocemente complicações decorrentes da COVID-19 no curso da gestação. Não existe indicação formal de cesariana; a OMS recomenda a amamentação e o clampeamento tardio do cordão não aumenta o risco de transmissão vertical.

**Palavras-Chave:** COVID-19, Gravidez, Transmissão vertical.

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, autoridades chinesas notificaram a OMS sobre um surto de pneumonia altamente infecciosa, marcada por tosse seca, dispneia e febre, de etiologia desconhecida, em Wuhan, província de Hubei, China. Em fevereiro (Verissimo Barros dos Santos Junior, 2020) do ano seguinte, a Organização Mundial de Saúde (OMS) nomeou essa doença como Coronavírus Disease 2019 (COVID-19), e em março desse mesmo ano decretou estado de pandemia. Em janeiro de 2021, apenas 1 ano depois, cerca de 85 milhões de casos foram confirmados e mais de 1,8 milhões de pessoas foram a óbito. Números que aumentam diariamente, refletindo na mortalidade global bruta estimada em 3 – 4% pela OMS. Contrastando com a elevada taxa de mortalidade, foram registrados cerca de 140 milhões de nascimentos nesse período.<sup>1,2,3</sup>

O agente etiológico da COVID-19 é um vírus de RNA fita simples, pertencentes a família dos coronavírus, denominado pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus como SARS-CoV-2. Sua transmissão se dá pelo contato de gotículas respiratórias ou fômites com a mucosa nasofaríngea, onde

o vírus liga sua glicoproteína de superfície (S) aos receptores de Angiotensina II (ACE-2), por mecanismo ainda desconhecido, para iniciar sua replicação; semelhante aos vírus de mesma família SARS-CoV e MERS-CoV, com quem compartilha cerca de 80% e 50% de semelhança genômica, respectivamente. Em resposta à infecção, o organismo humano recruta células apresentadoras de antígeno (APCs) e inicia a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que resultam no aumento da permeabilidade vascular e levam ao edema alveolar. Essa resposta inflamatória pode ser exacerbada, causando a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplas órgãos.<sup>4,5</sup>

Nas experiências anteriores com os causadores da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), gestantes tinham maior risco de desenvolver a forma grave da doença, quando comparadas a população em geral, além disso, foi identificada maior incidência de pré-eclâmpsia, parto prematuro e sofrimento fetal durante o período epidêmico destas doenças, justificados pelas alterações fisiológicas dos sistemas imunológico e cardiopulmonar durante a gravidez. No entanto, a COVID-19 parece não seguir esse padrão de repercussões negativas maternas.<sup>4,5,6</sup>

Ainda não se sabe se existe transmissão vertical, e por isso, a amamentação é a nutrição de escolha, mesmo que a mãe esteja infectada pelo SARS-CoV-2. Foi encontrado no leite materno anticorpo IgA contra SARS-CoV-2, e pode ser o responsável pelo reduzido impacto negativo da COVID-19 em lactentes após exposição viral.<sup>2</sup>

Atualmente, existem dados limitados sobre COVID-19 em pacientes grávidas e o risco de transmissão vertical ainda não é totalmente compreendido. Esse grupo populacional é composto, em sua maioria, por mulheres jovens e saudáveis, fatores que estão associados as apresentações clínicas mais brandas da doença. O objetivo principal desta revisão sistemática foi analisar as manifestações e repercussões da COVID-19 em pacientes grávidas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO**

Analisar o estado da arte acerca das complicações e repercussões da infecção causada pelo SARS-CoV-2 em gestantes.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

Descrever as principais vantagens e desvantagens do aleitamento materno exclusivo para crianças cujas mães testaram positivo ou estão sob suspeita clínica para COVID-19.

Discutir a transmissão vertical da COVID-19.

Determinar os efeitos adversos do COVID-19 sobre a gestação.

### **3 MÉTODOS**

O estudo possui abordagem metodológica qualitativa, de caráter descritivo explicativo, por meio da revisão integrativa da literatura (RIL) sobre publicações nacionais e internacionais em periódicos de representatividade na área médica, indexados ao banco de dados virtual PubMed, LILACS e Medline, dentro do período delimitado para esta pesquisa, nos anos de 2020 e 2021. Para tal, foram utilizados critérios de inclusão baseados em combinações de palavras-chave, com o intuito de especificar a pesquisa, cujos descritores, “COVID-19”, “Pregnancy”, “Vertical transmission”, que estão indexados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), com a utilização do operador booleano AND, filtrando os resultados em revisões sistemáticas gratuitas publicadas em inglês, português e espanhol.

Empregou-se na seleção de artigos, os tipos de estudo revisão sistemática com metanálise e ensaios clínicos randomizados e diretrizes de obstetrícia e COVID-19. Foram obtidos 114 artigos, dentre os quais 15 foram incluídos nesta revisão (8 artigos em 31 no PubMed, 4 artigos em no 79 Medline e 3 artigos em no 4 LILACS), uma vez que atendiam ao objetivo da pesquisa, com a finalidade de analisar o estado da arte em relação aos conhecimentos científicos referentes às complicações e repercussões da infecção causada pelo SARS-CoV-2 em gestantes. E excluídos os artigos não pertinentes ao tema após triagem do título e do resumo e, em seguida, triagem do texto completo e exclusão dos textos repetidos.

Segundo Mendes, a revisão integrativa da literatura é uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados diferentes referências sobre o tema. Inclui a análise e a apreciação crítica de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e para melhoria da prática. Além disso, possibilita um resumo das evidências relacionadas, e a verificação do estado de conhecimento sobre determinado tema, observando lacunas e necessidades de pesquisas, estudos e investigações futuras sobre o assunto.<sup>7</sup>

### **4 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

#### **4.1 EXPERIÊNCIA COM SARS-COV E MERS-COV**

Como existem poucas informações disponíveis sobre o SARS-CoV-2, Czeresnia et al., reiteram analisar os dados disponíveis sobre as experiências com infecções causadas por SARS-CoV (Síndrome Respiratória Aguda Grave) e MERS-CoV (Síndrome Respiratória do Oriente Médio), vírus da mesma família do SARS-CoV-2 (coronavírus). O primeiro vírus age no receptor da dipeptidil peptidase-4 (DPP4), ao passo que o segundo age no mesmo receptor que SARS-CoV-2 (ACE-2), mas

com afinidade 20 vezes menor. Embora tenha receptor diferente e afinidade menor, respectivamente, a Síndrome Respiratória causada por estes vírus em gestantes é mais mortal que a COVID-19.<sup>5</sup> As taxas de letalidade de SARS e MERS foram de 25% e 27%, respectivamente, em comparação com apenas 1% para COVID-19.<sup>3</sup>

Wang et al., com base em um coorte de 147 gestante com COVID-19, que a maioria das delas apresentam sintomas brandos (mantendo um estado de saúde regular) e uma recuperação efetiva, quando comparado ao restante da população feminina. A forma grave da doença está associada a idade maior que 60 anos, a portadores de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes e doenças pulmonares crônicas. Contudo, é possível observar que as taxas de admissão em Unidades de Terapia Intensiva são semelhantes aos índices de internação de mulheres não gestantes com COVID-19.<sup>4</sup>

A experiência com as infecções causadas por SARS-CoV e MERS-CoV revelou aumento das complicações maternas, como aborto espontâneo, ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO) e trabalho de parto antes do termo. Na infecção causada pelo SARS-CoV-2, o que se pode observar, até o momento, é o aumento da incidência de parto prematuro e cesariana no grupo de gestantes com COVID-19.<sup>4,8</sup>

Os coronavírus contém quatro gêneros (alfa, beta, gama e delta). Existem relatos na literatura de infecção pelos seguintes coronavírus: NL63, HKU1, 229E, OC43, SARS CoV e MERS CoV. Os que sabidamente apresentam risco de transmissão vertical são 229E, OC4B, NL63 e HKU1.<sup>9</sup>

## 4.2 COVID-19 E GRAVIDEZ

Fisiologicamente ocorrem mudanças imunológicas durante a gestação. No primeiro trimestre uma cadeia de reações pró-inflamatória permite uma adequada invasão trofoblástica; no segundo trimestre a resposta é anti-inflamatória para permitir o crescimento fetal adequado e garantir que a gestante não tenha trabalho de parto prematuro, já no terceiro trimestre a gestante volta ao estado pró-inflamatório, para que o trabalho de parto seja espontâneo.<sup>5</sup>

Após a ligação do vírus ao receptor ACE-2, a enzima protease sérica 2 transmembranas (TMPRSS2) é ativada e permite que o vírus entre na célula. Barcelos et al. relatam que a o TMRPSS2 pode ser expresso após 24 semanas de gestação.<sup>9</sup>

Czeresnia et al. afirmam que as gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 estão mais propensas a desenvolver um estado pró-inflamatório durante o período de atividade viral, marcado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, principalmente nas pacientes mais graves. E são as gestantes que estão no terceiro trimestre as que correm maior risco de desenvolver a infecção crítica.<sup>3,5,10</sup>

Somado a isso, durante a gestação, as mulheres ficam menos tolerantes a hipóxia. No início da gestação isso acontece porque a frequência respiratória e volume corrente aumentam, ao mesmo tempo que a complacência torácica diminui, influenciados pela atuação da progesterona no tronco encefálico. Além disso, o consumo de oxigênio aumenta em 20%. No final da gestação isso acontece também porque o útero comprime o diafragma (elevando-o em até 4 cm no terceiro trimestre), diminuindo a capacidade funcional pulmonar total. Logo, as gestantes estão menos tolerantes a hipóxia e mais propensas a desenvolver infecções respiratórias mais graves, que podem levar a hipoxemia severa, por conseguinte vasoconstrição e desfechos como crescimento intrauterino restrito (CIUR), pré-eclâmpsia e natimorto. <sup>3,5,11</sup>

Quando a patologia placentária foi examinada, a localização do SARS CoV-2 nos sinciotrofoblastos e a presença de RNA SARS CoV-2 e proteína *spike* SARS CoV-2 nessas células foram demonstradas. Este caso apontou que a SARS CoV-2 aumentou a angiotensina-2 nos tecidos, sugerindo que essa infecção pode levar a complicações hipertensivas em mulheres grávidas. Este caso também mostrou que a COVID-19 pode ter contribuído para a inflamação placentária, resultando em pré-eclâmpsia de início precoce. <sup>9</sup>

Sharps et al., afirma que há uma deposição de fibrina dentro e ao redor da vilosidade placentária, assim como, aumento dos nódulos sinciciais; alterações estas que podem ser o resultado da resposta inflamatória materna e fetal ao COVID-19. Os autores relatam achados histopatológicos em gestações com alguns desfechos adversos, entre eles o entrelaçamento do cordão umbilical nas placentas de recém-nascidos pequenos para Idade Gestacional (PIG) e após natimortos. Por conseguinte, descrevem a presença do antígeno SARS-COV-2 na placenta, nas células endoteliais, raro no sincício. <sup>12</sup>

Para Barcelos et al., as alterações placentárias também podem resultar de períodos de hipoxemia materna observados na COVID-19, inflamação sistêmica ou da administração de agentes terapêuticos, como corticosteroides, todos conhecidos por alterar o turnover e a função das células placentárias. <sup>9</sup>

Embora a presença de lesões tenha sido relatada em placentas de mulheres com infecção por COVID-19, a gravidade das lesões não foi comparada entre mulheres com e sem a doença. A maioria dos relatos não encontrou evidências de infecção viral detectada no tecido placentário na COVID-19 ou infecções relacionadas. <sup>10</sup>

A coagulopatia e o tromboembolismo são agora complicações reconhecidas da COVID-19 grave e estão associadas a maus resultados. Sabe-se que o estado hipercoagulável da gravidez e do puerpério está associado a embolia pulmonar. Turan et al. relatam, no entanto, que a maioria dos

eventos trombóticos envolveu vasos pulmonares distais (segmentares e subsegmentares), sugerindo um mecanismo imunológico subjacente para trombos dentro do pulmão.<sup>10</sup>

As medidas de isolamento social e restrição de viagens protegeu a sociedade da COVID-19, mas interrompeu os exames pré-natais de rotina e a descoberta de gestações anormais a tempo.<sup>13</sup>

#### 4.3 QUADRO CLÍNICO DAS GESTANTES COM COVID-19

A COVID-19 pode ser classificada como leve, grave (marcada pela taquipneia – frequência respiratória superior a 30 incursões respiratórias por minuto (irpm), bem como, saturação de oxigênio menor ou igual a 93% em repouso ou PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> menor que 300 mmHg) e crítica (insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, choque ou falência de outros órgãos), correspondendo a 81%, 14% e 5% dos casos na população geral, respectivamente.<sup>4</sup>

Os casos graves, cerca de 14% dos pacientes, são definidos pela progressão do quadro respiratório para pneumonia que culmina em hipóxia. Desse grupo, cerca de 5% progridem para a forma crítica da doença, com evolução para SARG, choque séptico e outras complicações sistêmicas que requerem ventilação mecânica e outras invasões.<sup>6</sup>

Di Toro et al., as manifestações clínicas de mulheres grávidas com COVID-19 leve são semelhantes às de pacientes não grávidas com COVID-19, incluindo febre, tosse, anosmia, ageusia, mialgia, fadiga, dor de garganta, mal-estar, cefaleia, dispneia e diarreia.<sup>6,13</sup>

Segundo Wang et al., a febre é a manifestação clínica mais comum nos pacientes com COVID-19. Nas gestantes pode estar associada a um risco maior de anomalias congênitas por defeitos no tubo neural e aborto espontâneo no primeiro trimestre. O tratamento deste sinal é feito, com Anti-Inflamatórios Não esteroidais (AINEs), no entanto, deve-se evitar essa classe medicamentosa em gestantes, pelo risco de aborto espontâneo no primeiro trimestre de gestação, hipertensão pulmonar fetal após 30 semanas de gestação. O medicamento seguro de escolha, nesse caso, para evitar a exposição a febre, é o paracetamol.<sup>4</sup>

Em geral as formas grave e crítica foi descrita em grávidas com doenças crônicas, como obesidade, asma e diabetes, em proporções semelhantes à da população em geral.<sup>14</sup> Di Toro et al. relatam que a progressão do quadro leve para grave, exigindo hospitalização ou extensão da internação, ocorreu com mais frequência antes do parto, nas grávidas com COVID-19.<sup>6,13</sup>

De encontra a essas informações, Katlyar et al. apontam, pautados em um estudo sueco, que o risco de admissão em UTI e ventilação é superior em grávidas e puérperas com COVID-19 em comparação com não grávidas em idade semelhante. Apesar dessa apresentação mais grave, a mortalidade manteve-se a mesma nos dois grupos.<sup>14</sup>

#### 4.4 TESTAGEM UNIVERSAL E DIAGNÓSTICO

Pacientes sintomáticas que foram submetidas a uma possível exposição viral são considerados como casos suspeito.<sup>5</sup> Alguns serviços, como um hospital em Nova York, implementaram a triagem a triagem na admissão de todas as gestantes. 15,4% das mulheres testaram positivo, e 87,9% eram assintomáticas.<sup>5,14</sup>

Pettiroso et al. afirma que nos serviços onde o teste universal para COVID-19 foi realizado, 43-92% dos pacientes testaram positivo e não apresentavam sintomas para a doença.<sup>1</sup>

O teste diagnóstico padrão ouro, nesses casos, é uma reação em cadeia de polimerase da transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) em amostras respiratórias (swab da orofaringe; nasofaringe e escarro), com sensibilidade que varia de 56-83%. Exames de imagem como radiografia de tórax (mais barata e mais disponível) e tomografia computadorizada de tórax (mais cara, porém, mais sensível no estágio inicial da doença) podem auxiliar no diagnóstico e seguimento clínico da doença.<sup>4,5</sup>

Nas gestantes existe a preocupação dos efeitos teratogênicos da exposição à radiação no feto. Segundo Wang et al., a dose cumulativa de radiação ionizante aceita durante a gestação é de 5 rad. A radiografia em duas incidências expõe o feto a apenas 0,00007 rad., e a tomografia computadorizada em 10 cortes expõe a menos de 0,1 rad. Logo, é seguro realizar esses exames de imagem em grávidas com suspeita ou COVID-19 confirmado. Além disso, usa-se um escudo de radiação abdominal, protegendo o útero gravídico. Uma alternativa é a ultrassonografia pulmonar (menos sensível), que pode sugerir um quadro de pneumonia nesse grupo populacional especial.<sup>4</sup>

#### 4.5 TRANSMISSÃO VERTICAL

Ainda não foi determinado se recém-nascidos positivos para COVID-19 foram infectados intraútero, intraparto ou após o parto. Chi et al. sugerem que os mecanismos de infecção podem ser: transplacentário, após infecção placentária, intraparto, por ingestão ou aspiração de secreções vaginais durante o parto, e pós-parto, pela amamentação.<sup>1,13</sup>

Para Chi et al. o que corrobora a hipótese de transmissão vertical (transplacentária) é a presença de níveis elevados de IgM e IgG contra SARS-CoV-2 em recém-nascidos. Considerando que IgM é uma molécula grande, ela dificilmente atravessa a placenta. Além disso, não aparece até 3-7 dias após a infecção. Portanto, provavelmente é produzida pelo feto após a infecção. Logo, considera-se a transmissão como vertical quando IgM e IgG estão elevados no recém-nascido. Chi et al. apontam, ainda, que a ACE2, receptor do SARS-CoV-2, é mal expressa em algumas células da “interface materno-fetal”, e o vírus não foi detectado na histopatologia da placenta de mães infectadas.<sup>6,13</sup>

Barcelos et al. associa a presença de IgM na criança como indício de transmissão vertical, uma vez que este é o primeiro anticorpo produzido durante uma infecção microbiana.<sup>10</sup>

Barcelos et al., relatam que a falta de transmissão vertical se deve à ausência de caveolina (estruturas ligadas a membrana que endocitam certos vírus), que resulta na falha de inflamação e na manutenção integridade do sincitiotrofoblasto, onde o vírus não poderá atravessar as vilosidades placentárias. No entanto, pode haver vias alternativas usadas pelo SARS-CoV-2 para entrar em células, ainda desconhecidas.<sup>9</sup>

Em um dos casos estudados em que partículas virais foram vistas na placenta, a mãe tinha títulos de anticorpos excepcionalmente altos. Barcelos et al. propõe que os vírus podem ser fagocitados pela placenta como imunocomplexos (mediados por IgG) e não por invasão direta do tecido placentário.<sup>9</sup>

Resultados de teste de ácido nucléico de secreções vaginais, leite materno, líquido amniótico, tecidos da placenta e sangue do cordão umbilical, não apoiaram a transmissão vertical. Em particular, os recém-nascidos com teste de ácido nucléico SARS-CoV-2 positivo ou anticorpos séricos elevados nasceram por cesariana.<sup>13</sup>

Di Toro et al. reiteram que não se pode descartar a possibilidade de contaminação do recém-nascido pela mãe ou por profissionais de saúde, ou por outras fontes de infecção. Por exemplo, SARS-CoV-1 foi encontrado no fluido peritoneal coletado durante o parto cesárea.<sup>6</sup>

Furlan et al. apresentaram um estudo de caso em que um recém-nascido de mãe infectada 23 dias antes do parto apresentou IgM e IgG em concentrações séricas elevadas de 45,83 UA/ml e 140,32 UA/ml, respectivamente, 2 horas após o parto. Esses autores justificaram o achado pela transmissão vertical de IgG, que acontece a partir do final do segundo trimestre e atinge níveis altos logo após o nascimento. Em geral IgM não são transferidos da mãe para o feto em função de sua estrutura macromolécula maior. Níveis elevados desse anticorpo sugerem, portanto, que neonatos foram infectados intraútero, levando em conta que IgM aparece de 3 a 7 dias após a infecção. Dessa forma, ainda são necessários estudos para compreender estes achados.<sup>11</sup>

#### 4.6 VIA DE PARTO

Parto vaginal quanto ou cesariana têm vantagens e desvantagens a curto e longo prazo, por isso o modo e o momento do parto devem ser individualizados com base na gravidade da doença, comorbidades existentes e indicações obstétricas. Como não existe evidência de SARS-CoV-2 no sangue do cordão umbilical, placenta ou líquido amniótico, justificando a transmissão vertical da COVID-19, Wang et al. afirmam que esta doença não é uma indicação para cesariana.<sup>4,13</sup>

No entanto, estudos mostra que grávidas com COVID-19 tiveram mais parto cesárea do que parto vaginal, muitas delas sem indicação médica clara. Wang et al. reiteram a maioria desses estudos são chineses, onde a saúde pública é diferente, e as razões de sofrimento fetal ou indicação de cesariana não foram claramente discutidas. Portanto, não está claro se as indicações para cesariana foram devido às más condições maternas e hipóxia fetal causada por COVID-19 materno ou outras causas. Mais pesquisas são necessárias para avaliar o risco e produzir diretrizes para tempos e métodos de parto em mulheres grávidas com COVID-19. Além disso, Chi et al. observaram que nesta situação o parto cesáreo esteve associado a hipotensão operatória. <sup>4,13,14</sup>

Ainda não existem evidências se o clampeamento tardio (entre 1 e 3 minutos) do cordão umbilical aumento o risco de transmissão do SARS-CoV-2 para o recém-nascido. No entanto, o clampeamento precoce pode diminuir o risco de transmissão viral, por evitar contato prolongado com a mãe infectada. <sup>4</sup>

A anestesia da gestante com COVID-19 pode ser geral ou regional, dependendo da clínica da paciente. No entanto, a anestesia regional é preferível, a fim de diminuir o risco de contaminação da equipe. <sup>4</sup>

A prevalência combinada de parto prematuro foi de 23%. Esta taxa parece ser superior à observada na população obstétrica geral, onde varia de cerca de 5% em vários países europeus a 18% em alguns países africanos. Os dados mostram que a maior frequência se deveu ao agravamento das condições maternas e fetais com necessidade de parto prematuro, mas também à ruptura de membranas e parto espontâneo. Não está claro, entretanto, se COVID-19 pode ser a causa direta de parto prematuro; a infecção viral durante a gravidez pode induzir uma resposta anormal a uma infecção bacteriana oportunista que pode levar ao trabalho de parto prematuro e parto. <sup>6</sup>

Um estudo comparando os resultados da gravidez entre pacientes com SARS-CoV-1, MERS e SARS-CoV-2 mostrou anteriormente que essas três doenças tinham taxas de nascimento prematuro associadas de 15,03%, 0% e 41,11%, respectivamente. Oshay et al. sugerem que a COVID-19 podem levar a taxas de partos prematuros mais altas quando comparadas às taxas globais de natalidade pré-termo de 12% e 9% em pais subdesenvolvidos e desenvolvidos, respectivamente. <sup>3</sup>

Mais investigações são necessárias para melhor caracterizar esses riscos e as causalidades associadas.

#### 4.7 EXAMES COMPLEMENTARES

As alterações laboratoriais encontradas em gestantes com COVID-19 são semelhantes às observadas em adultos não grávidas com COVID-19; 59% dos pacientes apresentam linfocitopenia e 70% proteína C reativa elevada. <sup>14</sup>

Embora muitas diretrizes sugiram evitar a radiação ionizante na gravidez, a proteção adequada e os protocolos de baixa dosagem podem permitir o uso relativamente seguro da TC de tórax em situações em que tais investigações são clinicamente indicadas. A exposição à radiação ionizante é desencorajada na gestação, exceto quando houver indicação clínica que supere o risco, uma vez que a dose de radiação de uma única varredura permanece abaixo do limite para causar efeitos teratogênicos, quando as medidas precauções são tomadas.<sup>3</sup>

Oshay et al. apontam que as gestantes apresentam maior frequência de consolidação (40,9%) e derrame pleural (30%), quando comparadas com a população em geral com COVID-19, associados a febre anteparto, linfopenia e neutrofilia. Além disso, sugerem grávidas podem ter uma prevalência menor de acometimento pulmonar bilateral.<sup>3</sup>

Por si só a gravidez já é um fator de risco para derrame pleural, no entanto, nas pacientes grávidas com COVID-19 este risco aumenta. Oshay et al. sugerem uma prevalência três vezes maior de derrame pleural nessas pacientes quando comparados aos dados observacionais preliminares obtidos de uma coorte de gestantes assintomáticas.<sup>3</sup>

Considerando que a consolidação e o derrame pleural são indicativos de progressão mais grave da doença, Oshay et al. sugerem que pacientes grávidas podem estar mais propensas a se apresentar em estágios avançados da doença.<sup>3</sup>

Como a gravidez fisiológica é conhecida por estar associada a dímeros D elevados e pró-coagulabilidade, as implicações dos dímeros D elevados neste contexto clínico permanecem obscuras.<sup>3</sup>

Oshay et al. relatam que linfopenia e neutrofilia na população grávida de COVID-19 tende a ser muito maior do que na população em geral. Esses achados podem ser resultado do estado hiperinflamatório gravídico, que pode, por sua vez, coincidir com maior risco de progressão grave da doença. Ao considerar outras epidemias de coronavírus históricas, tendências semelhantes de linfopenia e ou neutrofilia também foram observadas com SARS-CoV-1 e MERS-CoV.<sup>3</sup>

#### 4.8 CRIANÇA

Em geral, as crianças apresentam menores taxas de infecção pelo SARS-CoV-2 e ínfima letalidade. O quadro da doença nesse grupo é marcado por sintomas leves. Vassilopoulou et al, no entanto, relatam o desenvolvimento de uma nova síndrome inflamatória multissistêmica em crianças com COVID-19, semelhante a doença de Kawasaki.<sup>2</sup> Katlyar et al. não encontraram relatos de malformações congênitas associadas ao COVID-19, no entanto, descrevem a predisposição para parto prematuro.<sup>14</sup>

A febre, o sintoma mais frequente em mulheres grávidas com COVID-19, pode danificar os neurônios fetais e levar a resultados negativos no neurodesenvolvimento. Portanto, o acompanhamento a longo prazo pode ser necessário para os bebês de mulheres com COVID-19 durante a gravidez.<sup>9</sup>

A COVID-19 na gravidez pode resultar em taquicardia fetal, dispneia, trombocitopenia, comprometimento hepático, com alteração de enzimas hepáticas e culminar em morte. Além disso, Furlan et al. descrevem que recém-nascidos de mães que tiveram SARS-CoV-2 podem apresentar pneumonia e linfopenia.<sup>11</sup>

#### 4.9 AMAMENTAÇÃO EM GESTANTES COVID-19

No primeiro ano de vida as infecções do sistema respiratório são as principais causas de morte em crianças. A imaturidade imunológica é um fator de risco para infecção por vírus e bactérias externas a microbiota da criança, além disso, há, também, imaturidade respiratória e gastrointestinal para combater estas infecções. Uma forma de protegê-los, principalmente as infecções do trato inferior, é através da amamentação. O leite humano passa por um processo de transição, que vai do colostro, leite de transição ao leite maduro, e pode induzir a regulação e o desenvolvimento do sistema imunológico (inato e adaptativo), com papel fundamental na saúde a longo prazo da criança/indivíduo.<sup>2</sup>

Apesar da preocupação de transmissão viral pelo leite materno, como não existem evidências suficientes sobre a transmissão da COVID-19 pelo aleitamento materno, a OMS, o Fundo Internacional de Emergência das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), a União Europeia de Sociedades Neonatais e Perinatais (UENPS) e os Centros dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam a amamentação durante suspeita ou confirmação de infecção materna, independente do estado sorológico da criança. Medidas como afastamento do bebê e da mãe, interrupção na amamentação deve ser evitadas, pois podem prejudicar o sistema imunológico da criança, assim como os aspectos psicossomáticos estabelecidos pela díade mãe-bebê durante o momento de lactação. A exceção são os casos em que a mãe apresenta a forma crítica da doença, e esteja impossibilitada de amamentar. Nesse caso, o leite deve ser ordenhado e oferecido ao bebê, ainda fresco.<sup>2,6,14</sup>

A amamentação é contraindicada em doenças virais como HIV, e vírus linfotrópico humano I e citomegalovírus (CMV) em prematuros.<sup>2</sup>

Vassilopoulou et al. ressaltam que algumas medidas devem ser tomadas para minimizar o risco de transmissão durante a amamentação: uso de máscara, higienização das mãos, desinfecção de todas as superfícies, lavagem das mamas com gaze saturada com água e sabão e prevenção de adormecer com o bebê.<sup>2</sup> O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) indica que essa decisão deve ser da mãe infectada, em conjunto com familiares e profissionais de saúde.<sup>14</sup>

O colostro e o leite de transição protegem a criança através da lactoferrina, uma glicoproteína cuja ação se dá pelo estímulo ao sistema linfóide: inibição da interleucina-1-beta e fator de necrose tumoral; estímulo a atividade e maturação linfocitária e preservação de um meio antioxidante. Além disso, Vassilopoulou et al. sugerem que a lactoferrina é capaz de prevenir a ancoragem viral em receptores celulares. Junto com outras proteínas do leite, proporcionam ação anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral e antifúngica ao lactente.<sup>2</sup>

Vassilopoulou et al. sugerem que citocinas e fatores de crescimento no leite materno estimulam o sistema imunológico do bebê e equilibram as citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, diminuindo seu efeito e prevenindo a “tempestade de citocinas” descrita em outras infecções virais, como H1N1 e H5N1.<sup>2</sup>

Além de estimular o sistema imunológico da criança, o leite materno transfere células imunes maternas para o bebê, incluindo macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Suas concentrações variam de acordo com as fases da lactação e idade da criança; o colostro é composto por 50-40% de macrófagos, 40-50% de neutrófilos e 5-10% de linfócitos, enquanto o leite maduro apresenta 85% de macrófagos e 15% de linfócitos. Além das células imunes, propriedades imunológicas na forma de imunoglobulina (IgG secretora e IgA) maternas também são transferidas a criança por meio do leite materno. IgG são anticorpos, que compõe o primeiro sistema de defesa do bebê, transferidos ao feto pela placenta, durante a vida intrauterina, e durante o período de lactação. Sua concentração é máxima no colostro, cai no primeiro mês de vida da criança e é interrompido com o desmame. IgA são anticorpos transmitidos no aleitamento, revestem o GI e a mucosa respiratória e bloqueiam a entrada de antígenos estranhos. Sua especificidade é determinada pela resposta imune da mãe à infecção anterior, o que pode explicar as baixas taxas de infecção ou de sintomas leves nos bebês amamentados por mães infectadas por SARS-CoV-2. Em prematuros, os níveis de IgA são mais elevados, para maior proteção.<sup>2,15</sup>

Vassilopoulou et al. apontam que estudos in vitro demonstram que a lactoferrina inibe a invasão e o crescimento do vírus sincicial respiratório (VSR) ao interagir com a glicoproteína F na superfície deste vírus, assim como é capaz de interagir com receptores primários presentes no nível celular primário da infecção por adenovírus. Na infecção pelo SARS-CoV-1, notou-se que a lactoferrina interage com os receptores de glicosaminoglicano de sulfato de heparina (HSPG), interferindo nos locais de ancoragem viral, evitando o contato deste vírus com a célula hospedeira. Além disso, esta glicoproteína foi capaz de bloquear a interação entre a proteína viral de pico e HSPC nos receptores da ACE2.<sup>2,15</sup>

Vassilopoulou et al. associam que a amamentação oferece uma proteção mais eficaz contra pneumonias virais (incluindo influenza, RSV e parainfluenza) em meninas do que em meninos por questões adaptativas para sobrevivência das fêmeas e preservação da espécie humana.<sup>2</sup>

Mais investigações são necessárias sobre a proteção da amamentação para o recém-nascido filho de mãe infectada pelo SARS-CoV-2.<sup>2,15</sup>

#### 4.10 TRATAMENTO

Ainda não existe tratamento eficaz aprovado para COVID-19, embora tenha-se utilizado hidroxicloroquina e remdesivir. A cloroquina pode ser utilizada no tratamento de gestantes com lúpus eritematoso sistêmico, uma vez atravessa a placenta em concentrações muito baixas, e não causa toxicidade ocular. O remdesivir não é seguro para gestante.<sup>4</sup>

Corticoides podem ser utilizados nas mães que apresentam COVID-19 na forma grave e estão sujeitas a parto prematuro. Este medicamento é capaz de promover a maturação pulmonar fetal, e seu uso, nesse caso (entre 24 e 33 semanas e 6 dias de gestação), é recomendado pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG). Não se deve utilizar a corticoterapia indiscriminadamente, uma vez que esta droga se associa ao atraso da diminuição da carga viral.<sup>4</sup>

Nas gestantes sujeitas a eclampsia, o uso de sulfato de magnésio para neuroproteção neonatal está autorizado.<sup>4</sup>

Essas recomendações devem ser adaptadas às circunstâncias clínicas específicas, pesando os riscos e benefícios individualizados para os neonatos e as mães.<sup>4</sup>

#### 4.11 DESFECHO

Os resultados adversos mais comuns encontrados em gestares com COVID-19 foi aborto espontâneo, parto cesárea, parto prematuro, RPMO, sofrimento fetal e morte. Infecções sistêmicas e estados inflamatórios estão associados ao nascimento prematuro. No entanto, ainda não existem evidências que comprovem a associação parto prematuro e infecção por SARS-CoV-2.<sup>4,13</sup>

Em mulheres com SARS e MERS, a cesariana comumente indicada devido à hipoxemia materna. Como a doença materna da COVID-19 não parece ser tão grave quanto a SARS e MERS, a alta taxa de cesarianas não é razoável, tornando necessária a investigação do motivo pelo qual ocorre.

4

Atualmente não há evidência de transmissão vertical para qualquer outro coronavírus. Além disso, o SARS-CoV-2 não foi encontrado no líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, cotonetes neonatais ou leite materno. O modo de parto deve, portanto, depender das indicações obstétricas e não do COVID-19.<sup>4</sup>

Chi et al. Avaliaram laudos de patologia placentária e não encontraram alteração correspondente a vilite e corioamnionite. Para compreender o mecanismo subjacente, são necessários mais relatórios patológicos da placenta, especialmente aqueles com resultados neonatais adversos.<sup>12</sup>

No estudo de Lam et al. 46% das pacientes gestantes necessitaram de ventilação mecânica, ao passo que 12,5% de não gestantes necessitou desse suporte ventilatório. Além disso, gestantes necessitaram de um tempo maior de internação quando comparadas as não gestantes.<sup>11</sup>

A maior série de casos até o momento, do Reino Unido, relatou que a incidência de infecção por SARS-CoV-2 foi de 4,9 por 1000 mulheres grávidas (0,49%), superior a encontrada na população geral (0,27%) no mesmo período. Das 427 gestantes, 40 (9%) necessitaram de cuidados intensivos e 5 mulheres morreram. Um quarto dos nascimentos foram prematuros, com 46% daqueles relacionados à COVID-19. Aproximadamente 59% dos nascimentos foram por cesariana, dos quais 27% foram devidos a comprometimento materno. Durante esse período, houve 4 perdas de gravidez em mulheres internadas (0,9%).<sup>12</sup>

## 5 CONCLUSÃO

Após o estudo, foi possível concluir que as medidas de isolamento e restrição social protegeram a sociedade da disseminação da COVID-19, por conseguinte, dificultaram a realização dos exames pré-natais de rotina e a descoberta de gestações anormais a tempo de intervenções necessárias.

Nesse contexto, a maioria das mulheres grávidas com COVID-19 tem sintomas brandos e recuperação melhor, quando comparadas com o restante da população feminina. Nas pacientes que desenvolverem febre como sintoma, o tratamento deve ser feito com paracetamol, devendo-se evitar o uso de AINEs pelo risco de aborto espontâneo no primeiro trimestre de gestação e hipertensão pulmonar fetal.

Grávidas que estão no segundo trimestre e são infectadas pelo SARS-COV-2 estão mais suscetíveis a parto prematuro, ruptura prematura de membranas ovulares, crescimento intrauterino restrito. Além disso, a hipoxemia severa e as complicações hipertensivas causadas pela COVID-19 podem levar desfechos como crescimento intrauterino restrito (CIUR), pré-eclâmpsia e feto natimorto.

Não há contraindicação absoluta para realização de exames de imagem que se utilizam de radiação ionizante, uma vez que a dose de radiação da tomografia computadorizada é abaixo do limite que causa efeitos teratogênicos quando as precauções apropriadas são tomadas.

Como não existe evidência de SARS-CoV-2 no sangue do cordão umbilical, placenta ou líquido amniótico, justificando a transmissão vertical da COVID-19, esta doença não é uma indicação para cesariana. Além disso, ainda não existem evidências de que o clampeamento tardio do cordão umbilical possa aumentar o risco de transmissão do SARS-CoV-2 para o recém-nascido. Todavia, o

clampeamento precoce pode diminuir o risco de transmissão viral, por evitar contato prolongado com a mãe infectada.

Vale ressaltar que não está claro se recém-nascidos positivos para COVID-19 foram infectados intraútero, intraparto ou após o parto. Bem como, não existem evidências suficientes até o momento sobre a transmissão deste vírus pelo aleitamento materno, sendo assim, para as mães que possuem estabilidade clínica é recomendado a continuidade da amamentação.

## REFERÊNCIAS

Pettiroso e, giles m, cole s, rees m. Covid-19 and pregnancy: a review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust n z j obstet gynaecol*. 2020 ago [citado em 09 dez. 2021]; 60(5): 640-659. Acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.13204>

Vassilopoulou e, feketea g, koumbi l, mesiari c, berghea ec, konstantinou gn. Breastfeeding and covid-19: from nutrition to immunity. *Front immunol*. 2021abr [citado em 09 dez. 2021];12(?):661806. Acesso em 09 dez. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.661806/full>

Oshay rr, chen myc, fields bkk, demirjian nl, lee rs, mosallaei d, gholamrezanezhad a. Covid-19 in pregnancy: a systematic review of chest ct findings and associated clinical features in 427 patients. *Clin imaging*. 2021 jul [citado em 09 dez. 2021]; 75:75-82. Acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: [https://www.clinicalimaging.org/article/s0899-7071\(21\)00007-3/fulltext](https://www.clinicalimaging.org/article/s0899-7071(21)00007-3/fulltext)

Wang cl, liu yy, wu ch, wang cy, wang ch, long cy. Impact of covid-19 on pregnancy. *Int j med sci*. 2021 jan [citado em 09 dez. 2021]; 18(3):763-767. Acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: <https://www.medsci.org/v18p0763.htm>

Czeresnia rm, trad ata, britto isw, negrini r, nomura ml, pires p, costa fds, nomura rmy, ruano r. Sars-cov-2 and pregnancy: a review of the facts. *Rev bras ginecol obstet*. 2020 set [citado em 09 dez. 2021];42(9):562-568. acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1715137?device=mobile&innerwidth=980&offsetwidth=980>

Di toro f, gioka m, di lorenzo d, de santo d, de seta f, maso g, et al. Impact of covid-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin microbiol infect*. 2021 jan [citado em 09 dez. 2021]; 27(1): 26-46. Acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/s1198-743x\(20\)30618-2/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/s1198-743x(20)30618-2/fulltext)

Mendes kd, sasso rc, galvão, cm. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. 2008 nov. [cited 2021. Dec 15]; 17(4):p.758-764. Acesso em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0104-07072008000400018&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0104-07072008000400018&lng=en)  
<http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072008000400018>

Rodrigues c, baía i, domingues r, barros h. Pregnancy and breastfeeding during covid-19 pandemic: a systematic review of published pregnancy cases. *Front public health*. 2020 nov [citado em 09 dez. 2021];8(?): 558144. Acesso em 09 dez. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.558144/full>

Deniz m, tezer h. Vertical transmission of sars cov-2: a systematic review. *J matern fetal neonatal med*. 2020 jul [citado em 09 dez. 2021]; 21 (?):1-8. Acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2020.1793322>

Turan o, hakim a, dashraath p, jeslyn wjl, wright a, abdul-kadir r. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of sars-cov-2 infection among hospitalized pregnant women: a systematic review. *Int j gynaecol obstet*. 2020 out [citado em dez. 2021];151(1):7-16. Acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13329>

Furlan mcr, jurado sr, uliana hc, silva mep, nagata la, maia acf. A systematic review of pregnancy and coronavirus infection: maternal, fetal and neonatal outcomes. Rev. Cuid. 2020 ago [citado em 09 dez. 2021];11(2): e1211. Acesso em 09 dez. 2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1118364/1211-texto-del-articulo-9647-2-10-20200521.pdf>

Sharps mc, hayes djl, lee s, zou z, brady ca, almoghrabi y, kerby a, tamber kk, jones cj, adams waldorf km, heazell aep. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with sars-cov-2 infection. Placenta. 2020 nov [citado em 09 dez. 2021];101 (?):13-29. Acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400420302794?via%3dihub>

Chi j, gong w, gao. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with covid-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. Arch gynecol obstet. 2021 fev [citado em 09 dez. 2021];303(2):337-345. Acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00404-020-05889-5.pdf>

Kotlyar am, grechukhina o, chen a, popkhadze s, grimshaw a, tal o, taylor hs, tal r. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Am j obstet gynecol. 2021 jan [citado em 09 dez. 2021];224(1):35-53. Acesso em 09 dez. 2021. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30823-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30823-1/fulltext)

Lackey ka, pace rm, williams je, bode l, donovan sm, järvinen km, seppo ae, raiten dj, meehan cl, mcguire ma, mcguire mk. Sars-cov-2 and human milk: what is the evidence? Matern child nutr. 2020 out [citado em dez. 2021]; 16(4): e13032. Acesso em: 09 dez. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/mcn.13032>