



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA DA VEIGA FRANÇA AGUIAR

***Gravidez em tempo de pandemia:
Revisão da infeção por SARS-CoV-2 na mãe e no feto***

REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

FEVEREIRO 2022

GRAVIDEZ EM TEMPO DE PANDEMIA: REVISÃO DA INFEÇÃO POR SARS-COV-2 NA MÃE E NO FETO

Autores: Maria V F Aguiar, ^{1,2}; Ana Luísa Areia, MD, PhD^{1,3}; Anabela Mota Pinto MD, PhD^{1,4}

1 Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra,
Coimbra, Portugal

2 mariavefrag@hotmail.com; Rua Padre Manuel da Nóbrega, 81, 3000-322 Coimbra

3 ana.areia@uc.pt; Rua Miguel Torga, Maternidade Daniel de Matos – Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra 3030-165, Coimbra

4 apinto@uc.pt; Rua Larga, Laboratório de Patologia Geral – Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra 3004-504, Coimbra

Fevereiro 2022

Abreviaturas

ACE2 – Enzima conversora da angiotensina 2;

AE – abortamento espontâneo;

aRR – risco relativo ajustado (*adjusted relative risk*);

COVID-19 – doença por coronavírus 2019;

DM – diabetes mellitus;

DPOC – doença pulmonar obstrutiva crónica;

HELLP – síndrome de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets*);

HTA – hipertensão arterial;

IC – intervalo de confiança;

IFN – interferão;

Ig – imunoglobulina;

IL – interleucina;

MERS-CoV – Síndrome Respiratória do Médio Oriente por coronavírus;

mRNA – RNA mensageiro;

NET – armadilha neutrofílica extracelular (*neutrophil extracellular trap*);

OMS – Organização Mundial de Saúde;

OR – *odds ratio*;

PE – pré-eclâmpsia;

PPT – parto pré-termo;

RN – recém-nascido;

RT-PCR – reação de polimerase em cadeia por transcrição reversa;

SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 – Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (1 e 2);

SRAG – síndrome respiratória aguda grave;

TC – tomografia computadorizada;

TMPRSS2 – serinaprotease transmembranar 2;

UCI – unidade de cuidados intensivos;

Índice

Abreviaturas	3
Resumo	6
Abstract	7
Introdução.....	8
Metodologia	8
Resultados.....	11
SARS-CoV-2: O vírus e a doença	11
Fisiopatologia e resposta imunitária.....	12
Na população geral.....	17
Na grávida	19
No recém-nascido.....	25
O papel da placenta	27
Potencial de transmissão vertical	29
Via de parto	31
Amamentação	32
Vacinação	33
Limitações encontradas	34
Futuro?.....	35
Conclusão.....	37
Bibliografia.....	38

Resumo

Durante a gravidez ocorrem diversas adaptações fisiológicas para acomodar o feto e permitir o seu desenvolvimento. As alterações imunitárias decorrentes predis põem a grávida a maior morbimortalidade por infecções virais. A COVID-19 é a doença provocada pelo novo vírus SARS-CoV-2, e a evidência disponível sobre a infecção durante a gravidez é limitada. Nesta revisão descrevemos o curso da doença e complicações associadas na grávida e seu recém-nascido, abordando ainda a fisiopatologia e resposta imunitária nestas mulheres, envolvimento placentário, transmissão vertical e vacinação. A gravidez não parece conferir maior suscetibilidade de infecção, mas a maioria dos estudos revelaram que a incidência de patologia grave com necessidade de hospitalização e suporte ventilatório foi superior. Associou-se também a maior incidência de complicações obstétricas e neonatais como parto pré-termo, rotura prematura de membranas, baixo peso à nascença e patologias hipertensivas da gravidez (incluindo hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP). Não foi identificada maior mortalidade em comparação com a população geral, mas a presença de sintomas aumentou o risco de mortalidade. Apesar de limitados, os dados sobre infecção no recém-nascido indicam que esta é incomum e maioritariamente benigna. Com uma complexa fisiopatologia não entendida totalmente, o SARS-CoV-2 apresenta mecanismos de evasão à resposta imunitária do hospedeiro que contribuem para a sua propagação e maior gravidade de doença. Existe um elevado envolvimento da placenta, com descrição de alterações histopatológicas típicas de má-perfusão vascular materna e evidência de infecção placentária. A transmissão vertical é rara, mas possível, com uma prevalência de 2.5% nos estudos incluídos. A vacinação durante a gravidez é segura e garante produção de anticorpos superior à infecção natural, que são transferidos ao feto na vida intrauterina e através do leite materno.

Palavras-chave: Infecção por SARS-CoV-2; Complicações infecciosas na gravidez; COVID-19; Transmissão vertical de doenças infecciosas; Doenças do Recém-nascido.

Abstract

Many physiological adaptations take place during pregnancy to accommodate the developing fetus. The subsequent immune alterations predispose pregnant women to higher morbidity and mortality following viral infections. COVID-19 is the disease caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 and the available evidence during pregnancy is scarce. In this review we describe the disease course, pregnancy and newborn associated complications, immune response and pathophysiology, placental involvement, vertical transmission, and vaccination in pregnant women. There doesn't seem to be a higher susceptibility to infection during pregnancy, however most studies reveal higher incidence of severe disease with need of hospital admission and respiratory support. Pregnancy and neonatal complications such as preterm labor, premature rupture of membranes, low birthweight, and hypertensive pregnancy disorders (including gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia and HELLP syndrome) were also associated with this infection. Mortality rate was similar to that of the general population, but the presence of any symptom increased this risk. Data regarding neonatal infection indicate that it is uncommon, but mostly benign. SARS-CoV-2's complex pathophysiology isn't fully understood but it shows evasion mechanisms to the host's immune response that contribute to infection spread and higher disease severity. The placenta is highly implicated with several reports of pathohistological alterations typical of maternal vascular malperfusion and evidence of placental infection. Vertical transmission is rare but possible, with a prevalence of 2.5% in our studies. Vaccination during pregnancy is safe and grants higher antibody production than natural infection, that are transferred to the fetus during intrauterine life and through breastmilk.

Keywords: SARS-CoV-2 infection; Pregnancy complications, infectious; COVID-19; Infectious disease transmission, vertical; Infant, newborn, diseases.

Introdução

A atual pandemia mundial por COVID-19 estende-se há mais de dois anos, após ter sido inicialmente identificada em dezembro de 2019 na China. Apesar da maioria dos indivíduos afetados cursar com infecção assintomática ou ligeira, uma proporção considerável apresenta potencial de evolução para doença grave e potencialmente fatal. (1) Estes desfechos são mais prevalentes em doentes com comorbilidades prévias e idade avançada, assim como indivíduos com desregulação ou supressão imunitária.

A gravidez é um período de particular suscetibilidade para a mulher, com ocorrência de diversas adaptações anatômicas, fisiológicas e imunitárias que permitem o correto desenvolvimento do feto. (2) Contudo, estas alterações podem deixar a mãe mais vulnerável a infecções, como é o caso das infecções virais que se associam a maior morbimortalidade tanto materna como fetal. Apesar de nem todas cursarem com patologia grave, podem ocasionar sequelas fetais a curto ou longo prazo, malformações congênitas ou abortamento espontâneo. (3)

Dada a resposta sistêmica inflamatória que ocorre na COVID-19 e a sua associação com hipercoagulabilidade, torna-se crucial compreender a dinâmica desta patologia na gravidez. Através de uma revisão narrativa da literatura disponível, o nosso trabalho procura clarificar o curso de doença por SARS-CoV-2 na mulher grávida e seu feto, com foco nas alterações e complicações específicas que sofrem, influência da imunomodulação característica da gravidez na resposta ao vírus, impacto e papel desempenhado pela placenta, potencial de transmissão vertical e ainda abordar a vacinação contra o SARS-CoV-2 durante a gravidez e amamentação.

Metodologia

Para esta revisão narrativa foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed/EMBASE, *LitCovid*, *Cochrane Library* e *Web of Science* entre novembro de 2020 e dezembro de 2021, através das seguintes palavras-chave: gravidez; infecções por coronavírus; COVID-19; imunidade; imunomodulação; SARS-CoV-2 e transmissão vertical

de doença infecciosa. Para serem considerados para análise quantitativa, os estudos deveriam cumprir critérios de elegibilidade estabelecidos por (1) incluir mulheres grávidas com infecção SARS-CoV-2 confirmada por reação de polimerase em cadeia por transcrição reversa (RT-PCR), serologia ou critérios clínicos, (2) descrever os desfechos maternos e fetais/neonatais e (3) ser realizados em humanos. Deveriam ainda ter sido publicados em 2020 ou, preferencialmente, em 2021 e estar disponíveis em inglês ou português. A partir dos resultados da pesquisa supramencionada, foram ainda adicionados manualmente estudos nestes citados considerados relevantes.

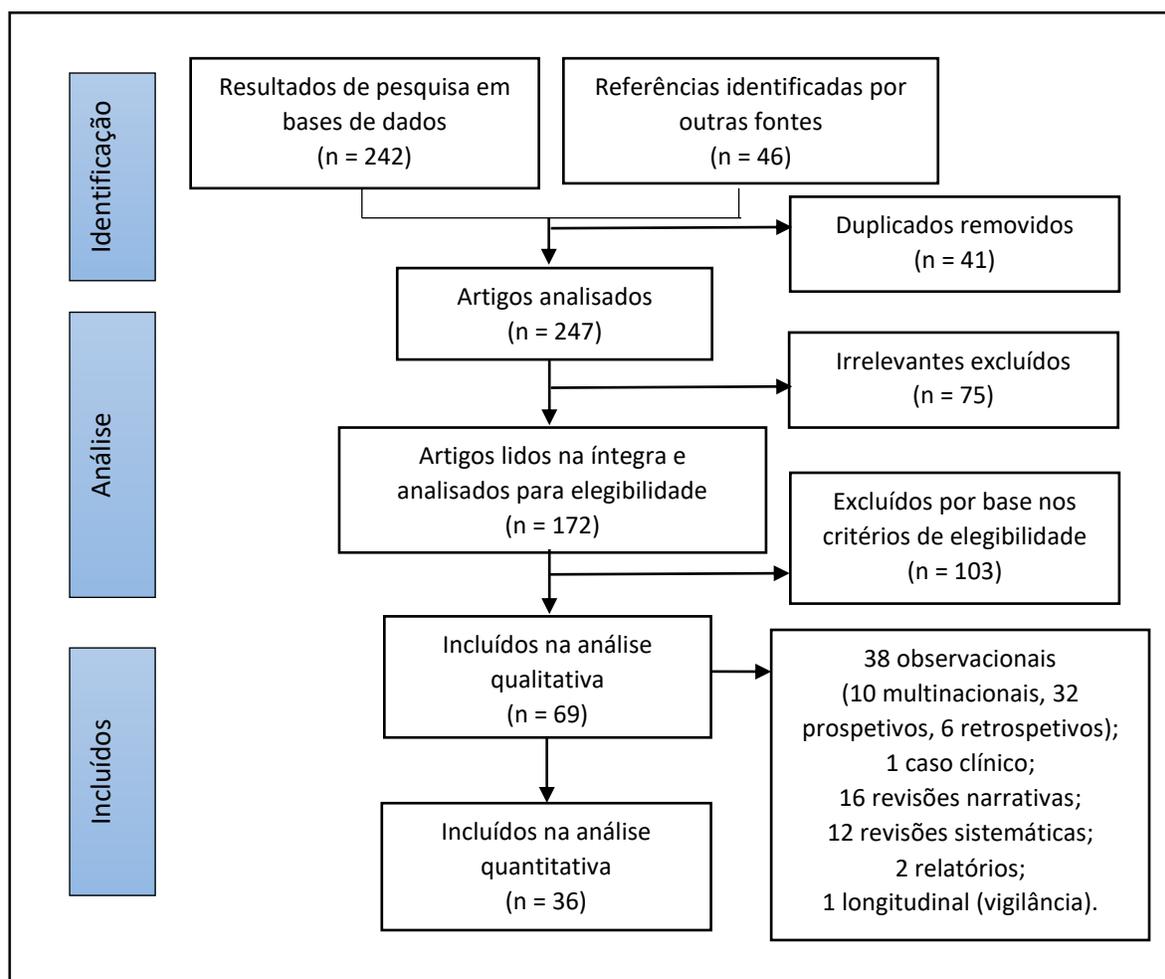


Figura 1. Fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) da estratégia de pesquisa.

Os critérios de exclusão compreenderam estudos em animais, perda de seguimento materno, ausência de infecção por SARS-CoV-2, impossibilidade de acesso ao documento integral e ausência de revisão por pares. Excepcionalmente e para uma análise inclusiva,

foram ainda considerados estudos sobre a vacinação de mulheres grávidas sem infecção por SARS-CoV-2.

Da pesquisa efetuada resultaram 288 artigos, dos quais 116 foram excluídos após remoção de duplicados e primeira leitura do título e resumo, de acordo com os critérios previamente estabelecidos. Os restantes 172 artigos foram integralmente lidos, dos quais 69 foram incluídos no total, e 36 na análise quantitativa de dados. De notar, foram considerados como duplicados os artigos já reportados nas revisões sistemáticas incluídas. Dos estudos incluídos 32 são observacionais prospetivos (sendo que 2 estudos – AAP-SONPM [*American Academy of Pediatrics – Section on Neonatal Perinatal Medicine*] e PAN-COVID – foram reportados num único artigo por *Mullins, et al.*), 6 observacionais retrospectivos, 1 caso clínico, 16 revisões narrativas, 12 revisões sistemáticas (das quais 7 incluíram meta-análise), 2 relatórios e 1 estudo longitudinal de vigilância. Dos artigos observacionais, 10 são multicêntricos. (Fig. 1)

O diagnóstico de infecção SARS-CoV-2 é considerado confirmado quando realizado por teste RT-PCR, positivo para RNA viral em amostra de nasofaringe ou pela identificação de anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2 (IgG ou IgM) em serologia ou teste rápido de antigénio, juntamente com a presença de critérios clínicos (tosse de novo ou agravamento do padrão habitual, febre, dispneia/dificuldade respiratória, anosmia, disgeusia ou ageusia), imagiológicos (radiografia do tórax: hipotransparências difusas, de contornos irregulares, bilaterais periféricas e/ou subpleurais, com predomínio nos lobos inferiores, e/ou consolidação periférica e basal; TC tórax: hipodensidades em vidro despolido periféricas e subpleurais, consolidações segmentares multifocais, com distribuição predominante subpleural ou ao longo dos feixes broncovasculares ou consolidação com sinal de halo invertido, sugerindo pneumonia organizativa) ou epidemiológicos (contacto com indivíduo infetado). (4)

Resultados

SARS-CoV-2: O vírus e a doença

O SARS-CoV-2 é a mais recente entidade da família dos coronavírus, género *betacoronavirus*, descoberto após um surto de pneumonia com características virais na China, em dezembro de 2019. (5) É um vírus de cadeia simples de RNA, responsável pela COVID-19, doença declarada como emergência de saúde pública internacional pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em finais de janeiro de 2020, (6) com capacidade de causar doença grave nos humanos. (1) A sua origem não é totalmente compreendida, mas a teoria atualmente mais aceite é que se terá originado num vírus de morcego que sofreu mutações através de hospedeiros intermediários até afetar zoonoticamente os humanos. (7) Apresenta elevada semelhança genética ao SARS-CoV-1, vírus responsável pelo surto de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) que ocorreu entre 2002 e 2004 (8), porém expressa maior potencial de transmissibilidade associado a menor patogenicidade. (1)

De acordo com a OMS, a transmissão de doença ocorre principalmente através de gotículas respiratórias aquando do contacto interpessoal próximo desprotegido ou por contacto direto com pessoas infetadas, sejam estas sintomáticas ou não. (8) O desconhecimento desta nova patologia aliado ao seu elevado potencial de transmissão, facilitaram a rápida disseminação da COVID-19 pelo Mundo, com um primeiro pico de transmissão em fevereiro de 2020, onde eram diagnosticados em média 3000 novos casos diários. (6) Pelo final de 2021 (relatório de 28 de dezembro) foram já diagnosticados mais de 278 milhões de casos e reportadas acima de 5.3 milhões de mortes por COVID-19 globalmente. (9)

Para que o SARS-CoV-2 invada o organismo humano, necessita que a célula hospedeira expresse o recetor de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), tal como o SARS-CoV-1. Adicionalmente, é requerida uma protease para clivar a proteína *spike* (S) (expressa em abundância à superfície do vírus, conferindo-lhe o aspeto de coroa) e ativar a sua entrada no hospedeiro. A principal protease utilizada é a serinoprotease transmembranar 2 (TMPRSS2), que apresenta co-expressão com o recetor de ACE2 nas células epiteliais das vias respiratórias superiores, epitélio pulmonar e brônquico. (6)

Após invadir o epitélio respiratório, o SARS-CoV-2 inicia a sua replicação e migra ao longo das vias respiratórias superiores até atingir o pulmão, onde invade o parênquima pulmonar e causa inflamação intersticial potencialmente grave. (1) Quando a replicação viral aumenta rapidamente, pode despoletar um intenso e desequilibrado processo de resposta imune que causa uma síndrome de “tempestade” de citocinas inflamatórias com potencial de culminar em SRAG (SARS em inglês), o principal responsável pela mortalidade dos pacientes COVID-19. (6)

O método de eleição (*gold-standard*) para diagnóstico de infeção por SARS-CoV-2 é a identificação molecular de partículas virais em amostras respiratórias, colhidas por zaragatoa às vias respiratórias superiores, através da amplificação de ácidos nucleicos por teste RT-PCR. (6) Dada a rápida evolução da pandemia, nas suas fases iniciais evidenciou-se uma escassez destes testes. Nesta fase crítica, o diagnóstico muitas vezes baseava-se numa combinação de critérios epidemiológicos, clínicos e imagiológicos. Uma revisão compreensiva de literatura (6) sugere ainda que a combinação de critérios imagiológicos e repetida testagem de amostras respiratórias apresenta maior sensibilidade e especificidade diagnóstica, particularmente em casos altamente suspeitos que apresentem teste inicial negativo.

Fisiopatologia e resposta imunitária

É consensual entre autores que o SARS-CoV-2 consegue modular e evadir a defesa imunitária através de diferentes e complexos mecanismos fisiopatológicos que permitem a progressão de doença. Porém, não é totalmente compreendido o impacto individual de cada um deles, em particular no organismo imunomodulado pela gestação. (10,11) Nesta secção descrevemos os mecanismos virais considerados mais relevantes e quais as potenciais interações na grávida, tendo em conta as adaptações fisiológicas maternas.

Apresenta-se como um vírus encapsulado de cadeia simples RNA positiva com quatro proteínas estruturais: *spike* (S); membrana (M); envelope (E) e nucleocápside (N) (fig. 2). A proteína S permite a entrada do vírus na célula hospedeira, enquanto M e E regulam a organização viral e N facilita a síntese de RNA. (12)

Partilha semelhanças estruturais e clínicas com o SARS-CoV-1, que tem o mesmo recetor para entrada viral – ACE2 – e o MERS-CoV, diferenciando-se por um curso de doença

mais indolente, porém mais contagiosa, que se relaciona com a sua capacidade de replicação viral tanto nas vias aéreas superiores como inferiores e transmissibilidade em fase pré-sintomática. (11)

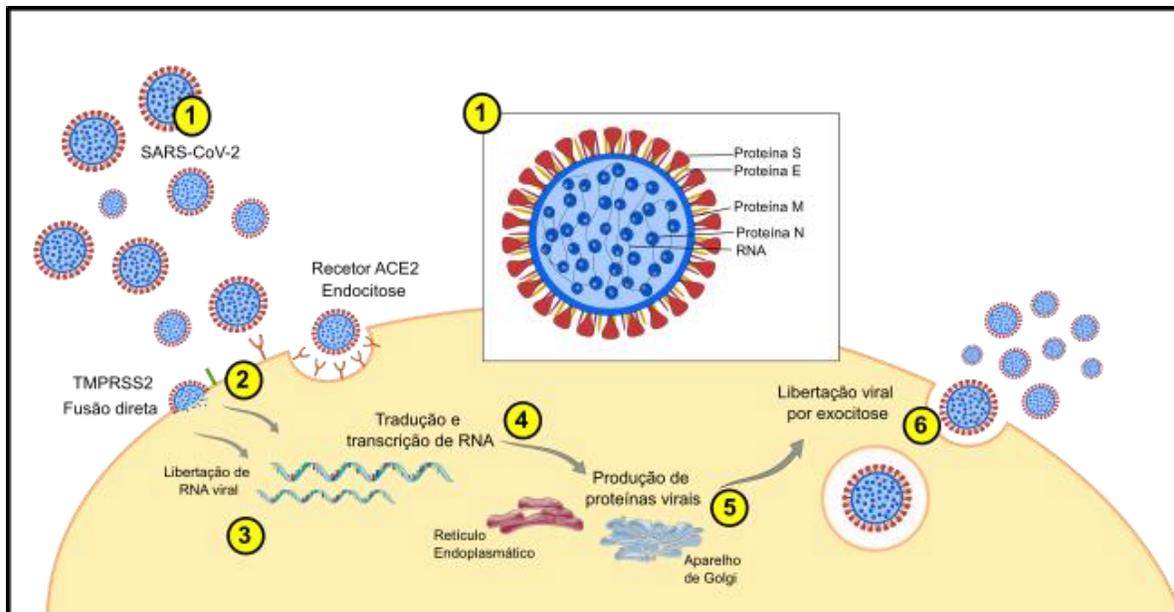


Figura 2. Entrada e replicação viral do SARS-CoV-2. (1) Representação esquemática do vírus, com RNA viral e proteína nucleocápside (N) no seu interior, proteínas membrana (M) envelope (E) e *spike* (S) à superfície. (2) O invasor é reconhecido pelo recetor extracelular ACE2, que se liga à proteína S e internaliza o vírus por endocitose, ou por fusão direta com a célula hospedeira com a ajuda a protease TMPRSS2. (3) A entrada viral causa a libertação de RNA viral no citoplasma hospedeiro, (4) onde ocorre a tradução da informação genética e transcrição. (5) As proteínas S, E e M são processadas pelo complexo retículo endoplasmático/aparelho de Golgi e juntam-se à proteína N e RNA viral produzidos na célula hospedeira para formar viriões maduros, (6) que são libertados por exocitose na circulação sanguínea. (Figura adaptada de *Bhardwaj, et al. (12)* e ilustrada com a ajuda de *smart.servier.com/*).

A proteína S liga-se ao recetor extracelular do ACE2 com elevada afinidade e é clivada pela protease hospedeira TMPRSS2, permitindo a entrada na célula (fig. 2). (7) A saturação dos recetores de ACE2 pelo SARS-CoV-2 inibe assim a ação vasodilatadora da ACE2 (através da angiotensina II) no sistema renina-angiotensina-aldosterona, podendo exacerbar o risco de abortamento espontâneo, parto prematuro e restrição do crescimento fetal. (13)

Após internalização viral, o reconhecimento por padrões moleculares associados a patogéneo e a dano (PAMPs e DAMPs) e recetores de reconhecimento de padrões (PRRs) (como os recetores *toll-like* 3 e 7) ativa o sistema imunitário inato a gerar uma resposta por interferões (IFN) tipo-I, com libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-18) que vão erradicar o vírus e inibir a sua proliferação. (7,12) Todavia, o SARS-CoV-2

é capaz de contornar esta defesa ao atrasar ou mesmo suprimi-la, garantindo vantagem replicativa viral que dificulta o controlo primário da infeção. (7) A secreção de citocinas e quimiocinas promove o influxo e acumulação de monócitos e macrófagos nos pulmões, que por sua vez vão também produzir mediadores pró-inflamatórios, em particular IL-1 β e IL-6. Concordantemente, a ativação bem sucedida de IFN-tipo I foi associada a bom prognóstico, enquanto pacientes graves demonstraram resposta defeituosa com inflamação marcada e secreção excessiva de citocinas como IL-5, IL-6, IL-10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (fig. 3). (11,12)

Durante a gravidez evidencia-se um aumento progressivo na contagem de neutrófilos, cruciais para a fagocitose de patógenos ao migrar para o tecido inflamado quando ativados. Aí, libertam toxinas (por desgranulação), enzimas, espécies reativas de oxigénio (ROS) e formam armadilhas extracelulares (NETs) para conter e eliminar o invasor. (14) Porém, as NETs induzem a aglomeração de plaquetas e promovem a coagulação, contribuindo para um estado pró-trombótico. (10) Vários estudos demonstram que doentes COVID-19 apresentam maior contagem de neutrófilos com consequente formação aumentada de NETs, o que se associou a doença grave. (12) Outros marcadores de coagulação são também característicos da COVID-19, como concentrações elevadas de d-dímeros circulantes, fibrinogénio, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e trombocitopenia. A coagulopatia e dano endotelial são então frequentes e associam-se a significativo aumento de mortalidade em casos graves. (11) Considerando que a gravidez se apresenta como um estado de hipercoagulabilidade, a infeção por SARS-CoV-2 poderá agravar esta condição predispondo a maior risco trombótico e inflamatório. (13,14)

Também essencial para a eliminação viral é a ação da imunidade celular (T). A presença de linfócitos T específicos para SARS-CoV-2 correlaciona-se significativamente com a resolução eficaz da COVID-19 e associa-se ainda a doença ligeira. (7) Já na doença grave foi possível evidenciar uma depleção de vários subtipos de células T, com alterações funcionais a indicar exaustão celular e menor produção de linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos de SARS-CoV-2 (fig. 3). (11) Uma vez que a gravidez se associa também a menor contagem total de células T, seria expectável uma fraca resposta T com maior gravidade de doença. (14) Porém, foi possível evidenciar uma resposta T robusta ao SARS-CoV-2 nestas mulheres, que sugere a existência de um fenómeno de ativação imune materna (MIA), que será abordado adiante. (15,16)

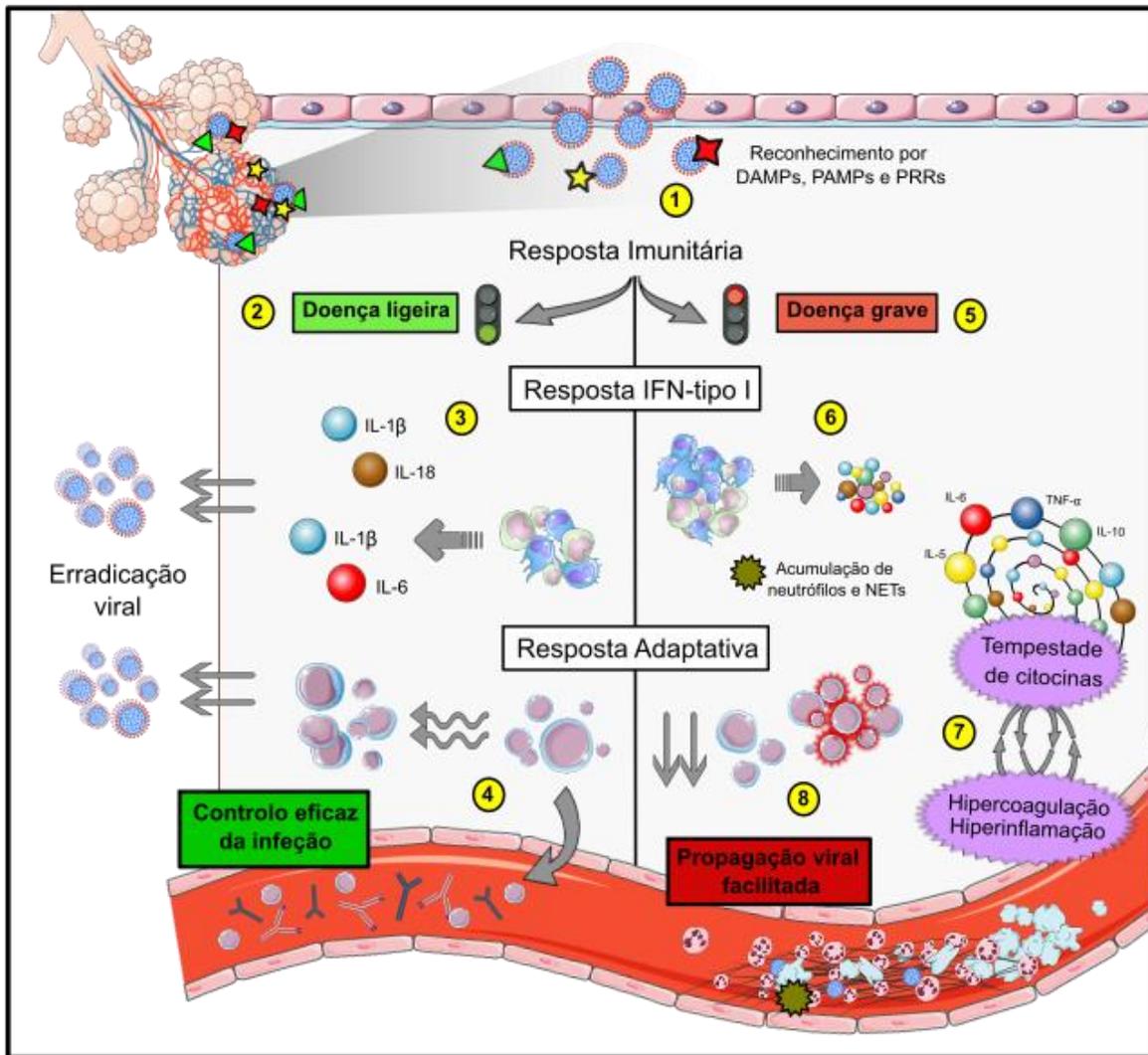


Figura 3. Diferentes respostas imunitárias na COVID-19 ligeira e grave. (1) Após entrar na célula, o vírus é reconhecido por DAMPs, PAMPs e PRRs que ativam a resposta imunitária inata por IFN tipo-I. (2) A ativação bem sucedida deste mecanismo associa-se a doença ligeira, (3) com secreção de citocinas (IL-1 β e IL-18) e influxo de macrófagos e monócitos, que por sua vez produzem IL-1 β e IL-6. (4) Através do reconhecimento viral por células apresentadoras de antígenos, é ativada a resposta adaptativa com recrutamento de linfócitos T e B específicos. Estes vão produzir anticorpos neutralizantes e de memória que, em conjunto com a resposta inata, vão promover a erradicação viral e controlo eficaz da infeção. (5) Na doença grave o vírus consegue evadir a imunidade inata ao inibir ou atrasar a resposta por IFN-tipo I. (6) Ocorre acumulação excessiva de macrófagos e monócitos, com hiperprodução de citocinas pró-inflamatórias, assim como deposição aumentada de neutrófilos e NETs. (7) Estes eventos potenciam a ocorrência de tempestade de citocinas, que em associação com a hipercoagulação e hiperinflamação locais, permitem a propagação da infeção. (8) Também a resposta adaptativa está alterada nestes casos, com evidência de depleção e exaustão celular, principalmente de células T, que se mostram incapazes de eliminar o invasor. (Figura adaptada de *Van Eijk, et al* (10) e ilustrada com imagens de *smart.servier.com/.*)

No início da gestação verifica-se uma gradual transição na imunidade adaptativa, favorecendo a resposta humoral por linfócitos T *helper* 2 (Th2) de modo a proteger e conferir imunidade passiva ao feto. Por outro lado, a mãe fica mais exposta a infecções virais que são mais eficazmente controladas pela resposta celular T *helper* 1. (13,14) É sabido que o SARS-CoV-2 induz a produção de anticorpos neutralizantes (*nAb*), maioritariamente IgG e IgM, dirigidos ao RBD (*receptor binding domain*) das proteínas S e N com elevada especificidade e capacidade neutralizante. (12) A maior gravidade de doença correlaciona-se com maior carga viral, que por sua vez induz maior produção de anticorpos. (7,17) *Celik et al.* verificaram esta tendência nas grávidas com doença grave no 2º trimestre (T), que apresentavam concentração média de anticorpos muito superior àquelas que desenvolviam apenas doença ligeira ou assintomática. (18) Já em infecções que ocorreram no 3º T não se evidenciou diferença significativa independentemente da gravidade, o que poderá ser parcialmente explicado pela ocorrência fisiológica de linfopenia B no final da gestação. (14)

Evidência relata que a proteína N do SARS-CoV-2 (de forma semelhante ao SARS-CoV-1 e MERS-CoV) se liga à MASP-2, uma enzima iniciadora da via das lectinas. Esta união desencadeia uma ativação aberrante do sistema do complemento que contribui para inflamação, disfunção endotelial, coagulopatia e deposição de componentes do complemento nos tecidos, com correlação positiva entre maior concentração de C5a e C5b-9 e doença grave por COVID-19. (10–12) Também na gravidez se verifica maior atividade do complemento, com elevação dos níveis plasmáticos de C3a, C4a, C5a, C4d, C3a, C3, C9 e SC5b9 (*serum complement membrane attack complex*). C3a e C5a conseguem induzir a desgranulação de mastócitos, com consequente libertação de mediadores inflamatórios, sendo que a hiperatividade destas moléculas foi associada a maior risco de pré-eclâmpsia (PE) e parto pré-termo (PPT). (14)

A idade avançada associa-se a pior curso clínico com maior inflamação e carga viral, tanto na grávida como na restante população. Isto pode ser explicado pela imunossenescência celular que advém do envelhecimento, resultando em perda de funções e menor resposta imunitária. Também a inflamação de baixo grau sistémica mantida, típica dos idosos (*"inflammaging"*), contribui para o agravamento de doença. (10)

Todos estes fatores contribuem para a noção de que o SARS-CoV-2 consegue modular a resposta imunitária do hospedeiro a diversos níveis, contribuindo para a patogénese viral. Quando o organismo não é capaz de montar uma defesa robusta atempadamente, este

invasor consegue propagar a infecção, com potencial para causar patologia grave com falência respiratória ou morte. (19)

Na população geral

Indivíduos de todas as idades e gêneros parecem ser suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2. Contudo, a manifestação e gravidade de doença variam de acordo com a idade e existência de comorbidades prévias. Homens idosos (idade >60 anos) com patologias crônicas pré-existentes apresentaram maior probabilidade de desenvolver doença grave e maior mortalidade. (1) Por outro lado, crianças e adultos jovens previamente saudáveis manifestam maioritariamente doença ligeira ou assintomática. (6)

A proporção de assintomáticos não está ainda bem definida, contudo, daqueles que manifestam sintomas, a maioria desenvolve doença ligeira (40%) a moderada (40%). A doença grave é menos comum, afetando cerca de 15% dos sintomáticos e a crítica aproximadamente 5%. (8) A sua sintomatologia é inespecífica, sendo as principais manifestações tosse seca, febre, mialgias e fadiga. Com menor prevalência, foram também reportadas cefaleias, diminuição de sensações olfativas e gustativas (anosmia e ageusia), tosse produtiva, alterações gastrointestinais como diarreia, náuseas, vômitos e anorexia, odinofagia, dor torácica e congestão nasal. (5,6)

Analicamente, as principais alterações encontradas foram leucocitose, linfopenia, hipoalbuminemia e elevação de marcadores inflamatórios e hepáticos como proteína c reativa (PCR), lactato desidrogenase (LDH), transaminases (AST e ALT), bilirrubina e D-dímeros. (1) Nos casos mais graves, particularmente em doentes internados em unidade de cuidados intensivos (UCI), foi comum observar marcada linfopenia com agravamento progressivo e elevados níveis de citocinas inflamatórias plasmáticas. (6)

Uma vez que o foco de infecção e patologia é o tecido pulmonar, é aqui que podemos denotar mais alterações. A invasão do parênquima pulmonar causa inflamação intersticial grave com dano alveolar difuso bilateralmente, formação de membranas hialinas, descamação de pneumócitos e deposição de fibrina. Estes fenómenos tornam-se evidentes em imagens de TC torácica, maioritariamente sob a forma de opacidades em

vidro despolido que começam por afetar apenas um lóbulo pulmonar, mas rapidamente se espalham, afetando múltiplos lóbulos. (1,6)

A classificação de doença tem por base os critérios da OMS (8) e define-se por:

- Infeção assintomática – Indivíduo com evidência laboratorial de infeção por SARS-CoV-2, mas sem sintomas de doença;
- Doença ligeira – Presença de sintomas típicos de COVID-19, sem evidência de pneumonia viral ou hipoxia;
- Doença moderada – Manifestações clínicas de pneumonia (febre, tosse, dispneia, taquipneia), mas sem sinais de pneumonia grave, incluindo saturação periférica de oxigénio superior ou igual a 90% ($SpO_2 \geq 90\%$) em ar ambiente;
- Doença grave – Manifestações clínicas de pneumonia com pelo menos um dos seguintes critérios de gravidade:
 - Frequência respiratória > 30 cpm;
 - Insuficiência respiratória aguda;
 - $SpO_2 < 90\%$ em ar ambiente.;
- Doença crítica – definida pela presença de pelo menos uma das seguintes complicações:
 - SRAG;
 - Sepsis;
 - Choque séptico;
 - Trombose aguda.

Além da idade avançada, também a presença de comorbilidades como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA), patologia cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e doença oncológica foram identificados como fatores de risco para doença grave por COVID-19. (8)

No relatório da OMS sobre o surto inicial foi reportada uma taxa de mortalidade bruta de 3.8%, em que 2.114 dos 55.924 casos confirmados laboratorialmente (até 20 de fevereiro de 2020) faleceram, e que esta aumentava com a idade, aparentando ser maior em indivíduos do sexo masculino (4.7% vs 2.8%). (5) Ao analisar apenas o subgrupo de pacientes com doença grave, a mortalidade subiu para 13.4%, e associou-se a score SOFA alto (*Sequential Organ Failure Assessment score*) e elevação de D-dímeros ($> 1\mu\text{g/L}$) à admissão hospitalar. (8)

Uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu 42 estudos (423.117 pacientes com infecção por SARS-CoV-2) de diversos países com diferentes estratos socioeconômicos e acesso a cuidados de saúde, procurou encontrar os fatores de risco associados à mortalidade por COVID-19. (19) No total, reportaram um mortalidade bruta de 17.62%, representando 35.020 mortes. Neste estudo foram identificados como fatores de risco associados a mortalidade por COVID-19 a idade avançada, ser fumador, sexo masculino, obesidade e patologias como diabetes, doença cardiovascular com elevação de D-dímeros, DPOC, HTA e lesão renal aguda.

Na grávida

Durante a gravidez ocorrem diversas alterações fisiológicas fundamentais à adaptação do organismo materno ao feto, para que possa ocorrer o seu normal desenvolvimento. A nível cardiovascular denota-se um aumento marcado do débito cardíaco devido ao maior volume sistólico na primeira metade da gravidez e elevação da frequência cardíaca materna na metade final, assegurando a vascularização uterina e nutrição do feto.

Para que a mulher possa acomodar o útero gravídico em expansão, o diafragma é deslocado para cima, com uma elevação máxima de cerca de 4 cm. Consequentemente, a cavidade torácica é comprimida, limitando a sua capacidade de expansão, o que se traduz numa redução de cerca de 5% do volume pulmonar total, com decréscimo de 20% do volume residual pulmonar e capacidade funcional residual. De modo a contrabalançar estas alterações anatómicas e suprimir as necessidades aumentadas de oxigénio (cujo consumo aumenta cerca de 20%), a ação da progesterona condiciona um aumento da capacidade inspiratória e, por conseguinte, da ventilação por minuto. (3)

Também o sistema hematológico contribui para o sucesso da gestação maximizando a capacidade materna de transporte de oxigénio. Para este efeito, o volume plasmático, de eritrócitos e fatores da coagulação aumentam significativamente. Devido à maior produção de fibrinogénio, produtos de fibrina e fatores VII a X da coagulação (e menor concentração de inibidores de coagulação), a gravidez é considerada um estado de hipercoagulabilidade, com elevado risco de tromboembolismo.

A nível endócrino é ainda de sublinhar a maior concentração de cortisol sérico (estimulação hepática por ação do estrogénio) e aldosterona. Do ponto de vista metabólico, a gravidez induz um estado *diabetes-like* que se traduz em hiperinsulinemia e hiperglicemia. Devido à ação da somatomotropina coriônica humana (hPL), a metabolização da glucose é impedida para que possa estar disponível como substrato energético para o feto e placenta. (20)

Estes fenómenos têm o potencial de predispor a mulher grávida a complicações decorrentes de infeções, particularmente do foro respiratório, o que implica maior morbimortalidade materna e neonatal, conforme foi evidenciado previamente. Na pandemia por SARS-CoV-1, a infeção na mulher grávida foi associada a maior mortalidade materna, complicações por infeção grave e complicações obstétricas como abortamento espontâneo (AE), PPT e restrição de crescimento fetal (RCF). (21,22) De modo semelhante, na infeção por MERS-CoV foi descrita maior propensão da grávida a resultados adversos como admissão em UCI, necessidade de intubação endotraqueal e insuficiência renal. (23) Tendo em conta todas as condições supramencionadas, torna-se imprescindível compreender o impacto que a infeção por SARS-CoV-2 tem nesta subpopulação e quais as implicações para o feto.

Atualmente não há evidência que apoie a maior suscetibilidade à infeção por SARS-CoV-2 nas grávidas, comparativamente com a restante população. Contudo, parecem diferir ligeiramente quanto à sintomatologia apresentada, gravidade de doença e complicações.

Tal como na população geral, a infeção assintomática não se encontra bem quantificada, sendo a disparidade de critérios para testagem a principal limitação. A nossa análise incluiu artigos com diferentes políticas de testagem, revelando uma proporção de 46.1% grávidas com infeção assintomática (Tabela 1). Este número representa maioritariamente infeções captadas em meio hospitalar e no final da gestação, o que poderá levar à sua subestimação. Em contraste, quando implementada uma política de testagem universal (à admissão para o parto) este número sobe consideravelmente, como demonstrado num estudo multicêntrico norte-americano em que 75.9% das grávidas com teste positivo para SARS-CoV-2 eram assintomáticas. (24)

Em Portugal, de todos os partos realizados no Hospital Garcia de Orta entre 1 de abril e 31 de dezembro de 2020, 3.8% das parturientes (78/2074) apresentavam infeção ativa por SARS-CoV-2, sendo que 83% destas foram diagnosticadas por ocasião do parto e

apenas 10% apresentava sintomas (ligeiros). (25) Adicionalmente, alguns autores sugerem um curso mais assintomático de doença na grávida, com menor incidência de sintomas típicos de COVID-19 como tosse (OR 0.7), cefaleia (0.55), fadiga (OR 0.58) ou diarreia (OR 0.46). (21)

Quando sintomáticas, as manifestações clínicas mais comuns foram semelhantes às da população geral, sendo febre e tosse as mais prevalentes em ambos (21). De semelhante modo, nos nossos resultados o principal sintoma reportado foi tosse (29.0%), seguido de febre (25.4%), pneumonia (17.2%), mialgias (14.9%), dispneia (14.7%) e fadiga (13.4%) (Tabela 1). Também as características laboratoriais (leucocitose, neutrofilia, linfopenia, elevação de PCR e D-dímeros) e imagiológicas (opacidades em vidro despolido à periferia, bilateral e multilobar, podendo evoluir para consolidações) variaram pouco relativamente à população geral, contudo, as grávidas apresentaram maior propensão para desenvolver consolidação pulmonar e efusão pleural, ambos indicadores de doença grave. (22) Adicionalmente, ao estudar especificamente a mortalidade por COVID-19 em grávidas e mulheres no pós-parto imediato, foi identificada por *Karimi, et al.* (23) uma associação entre sintomas iniciais de febre (isolada) ou febre e tosse, e maior risco de mortalidade por COVID-19.

Com base nos dados disponíveis, 28.3% (1.182/4.183) das grávidas incluídas na nossa análise apresentavam doença ligeira a moderada e 9.4% (920/9.834) doença grave ou crítica (Tabela 1), semelhante ao reportado previamente. (26,27) Ao comparar a gravidade de doença de acordo com o trimestre de infeção, não foi encontrada diferença significativa, o que sugere que a idade gestacional no momento de infeção não influencia a gravidade de doença materna. (28)

A existência de comorbilidades em cerca de 12,5% das gestantes com COVID-19 contrasta com 2.1% naquelas sem a doença, indicando que estas sejam fatores de risco para infeção por SARS-CoV-2 na grávida (21), como é na população geral. Condições como obesidade (24.3%), patologia respiratória crónica (7.5%), diabetes (6.0%), HTA (5.2%), foram assim associadas a maior probabilidade de infeção. (Tabela 1) (27,29) Foi de igual modo comprovado que a doença grave é mais frequente quanto maior a idade materna, índice de massa corporal (IMC) e quantidade de patologias pré-existentes como asma, DPOC, HTA crónica, DM não-gestacional, doença hepática crónica ou epilepsia. (16)

Tabela 1. Características e resultados obstétricos de grávidas com COVID-19 e RN

	n/N	%	nº estudos incluídos
Gravidade doença			
Assintomática	3446/7476	46.1%	17
Ligeira-moderada	1182/4183	28.3%	12
Grave-crítica	920/9834	9.4%	14
Manifestações			
Febre	12831/50471	25.4%	12
Tosse	14439/49853	29.0%	11
Dispneia	6375/43292	14.7%	5
Fadiga	714/5314	13.4%	5
Mialgias	6093/40773	14.9%	7
Pneumonia	1329/7728	17.2%	4
Comorbilidades			
Obesidade	7250/29853	24.3%	12
DM	2252/37778	6.0%	14
HTA	2062/39764	5.2%	19
Patologia respiratória*	2907/38951	7.5%	13
Complicações maternas			
Oxigenoterapia	179/2500	7.2%	10
VMI	986/63070	1.6%	8
UCI	2516/62750	4.0%	12
Complicações obstétricas			
Patologia HTA da gravidez [‡]	923/8797	10.5%	15
DM gestacional	893/9626	9.3%	14
Parto pré-termo [§]	6210/38516	16.1%	23
Leve para idade gestacional [#]	871/9425	9.2%	13
Parto por cesariana	17262/46408	37.2%	24
UCIN	2816/15215	18.5%	15
Mortalidade perinatal [¶]	180/21909	0.8%	22
Amamentação[‡]	3824/4660	82.1%	8

n/N = nº de casos / nº total nos estudos incluídos; DM = diabetes mellitus; HTA = hipertensão arterial crónica; VMI = ventilação mecânica invasiva; UCI = unidade de cuidados intensivos; UCIN = unidade de cuidados intensivos neonatais; * asma e DPOC; ‡ HTA gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e síndrome HELLP; § idade gestacional <37 semanas; # peso à nascença inferior ao percentil 10; ¶ morte fetal e neonatal; † materna exclusiva ou mista, à data de alta pós-parto.

Os trabalhos de *Lokken, et al.* permitem comparar grávidas com COVID-19 e necessidade de hospitalização (10%) com aquelas que recuperaram sem internamento. Quando hospitalizadas, 45.8% destas mulheres apresentavam pelo menos 1 condição ou patologia subjacente (vs 17.6% quando não foi necessário internamento). Foi ainda possível identificar uma taxa de hospitalização por COVID-19 3.5 vezes superior à de adultos não-grávidos entre os 20 e 39 anos (10% vs 2.8%). (27)

De modo geral, a infeção por SARS-CoV-2 durante a gravidez traduz-se em maior risco de agravamento da doença materna, associando-se a aumento considerável do risco de admissão em UCI (4.0%), necessidade de oxigenoterapia (7.2%) e ventilação mecânica invasiva (1.6%) (Tabela 1). (27,29) Associa-se ainda a piores resultados e complicações obstétricas como PPT (13.8% vs 6.7% em grávidas sem a doença), rotura prematura de membranas (15.8% vs 9.8%) (36), baixo peso à nascença, hemorragia pós-parto (21) e patologias hipertensivas da gravidez como PE, eclâmpsia e síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia). (26,37,38)

Estes resultados adversos perinatais verificaram-se independentemente da gravidade de doença, contudo, foram mais frequentes na doença grave e crítica comparativamente com grávidas assintomáticas, cujos desfechos foram semelhantes àquelas com sintomas ligeiros a moderados. (26,36) Já a maior incidência de PE foi transversal a todo o período gestacional e todos os subgrupos de gravidade, inclusivamente assintomáticas, com um risco relativo de 1.62 (IC 95%, 1.45-1.82) comparativamente com grávidas sem COVID-19.

Ainda assim, a existência de sintomas aumentou a probabilidade de desenvolver PE (*odds ratio* 2.11; IC 95%, 1.59-2.81), sugerindo um efeito dose-dependente. (38) De igual modo, a infeção por SARS-CoV-2 associou-se a maior prevalência de PE com características graves, eclâmpsia e síndrome HELLP. (26,31) Esta evidência corrobora os nossos dados, em que 10.5% das grávidas incluídas desenvolveram qualquer tipo de patologia hipertensiva da gravidez (tabela 1).

Assegurada a segurança do parto vaginal, este deverá ser privilegiado quando as condições materna e fetal o permitem, conforme as melhores práticas obstétricas. Assim, não foi identificada diferença significativa na incidência de parto por cesariana em casos de doença assintomática, ligeira ou moderada (32.5% vs 32.2% em grávidas sem COVID-19) (29), visto não conferir qualquer benefício em detrimento da via vaginal. Por outro

lado, ao considerar a doença grave e crítica, o risco de parto por cesariana e de PPT aumentam substancialmente (*aRR* 1.57 e 3.53, respetivamente) (26), a par da maior incidência de patologias que requerem a indução do parto para benefício materno e fetal (como PE, eclâmpsia ou estado fetal não assegurador). (26,36)

Parâmetros como perda fetal, abortamento espontâneo precoce, malformações congénitas ou morte neonatal foram semelhantes aos de grávidas sem infeção por SARS-CoV-2. (24,37,39)

A mortalidade materna revelada pelos nossos dados foi de 1.04% (Tabela 2), concordante com a evidência reportada previamente, sendo que a maioria apresentava doença grave com necessidade de internamento em UCI e complicações como PE grave. (23,27,31) Em regiões com rendimento socioeconómico inferior, onde o acesso a cuidados de saúde diferenciados é difícil, a mortalidade materna foi substancialmente superior. (31) *Karimi, et al.* (23) demonstram este fenómeno ao reportar um total de 153 mortes maternas, das quais 19 eram originárias de países com elevado rendimento económico (0.19% de todas as grávidas incluídas no estudo), enquanto as restantes 134 provinham de regiões de médio-baixo estatuto, representando uma taxa de mortalidade materna de 8.51%. Estes dados refletem a disparidade de acesso a cuidados avançados de saúde mundialmente, que são essenciais para diminuir a morbimortalidade materna.

Tabela 2. Mortalidade Materna

Autor	N	n
<i>BRITO</i> (25)	77	0
<i>CHINN</i> (29)	18715	24
<i>METZ</i> (26)	1219	4
<i>LOKKEN</i> (30)	240	3
<i>INTERCOVID</i> (31)	706	11
<i>PANCOVID</i> (24)	1606	8
<i>AAP-SONPM</i> (24)	2399	4
<i>JAFARI</i> (21)	2660	301
<i>ALLOTEY</i> (32)	41664	339
<i>OSHAY</i> (22)	427	8
<i>KARIMI</i> (23)	11758	153
<i>QEADAN</i> (33)	1609	4
<i>CITU</i> (34)	76	4
<i>MAEDA</i> (35)	109	4
TOTAL	83265	867 (1.04%)

N = nº de grávidas com COVID-19;
n = nº de grávidas com COVID-19 que faleceram (mortalidade por todas as causas).

No geral, a presença de qualquer sintoma aumentou o risco de mortalidade, sendo a febre, tosse e dispneia os mais frequentes entre mulheres que faleceram. Comorbilidades como idade materna avançada (>35 anos), diabetes, obesidade, patologias cardiovasculares e evidência bioquímica de inflamação foram também fortemente associadas a maior risco de mortalidade, idêntico ao reportado na população geral. (23,31)

Deste modo, e entre mulheres com COVID-19, a gravidez parece conferir maior risco de morbidade e necessidade de hospitalização. Porém, quando garantido o acesso aos cuidados de saúde adequados, não representou maior risco de mortalidade. (33)

No recém-nascido

O recém-nascido (RN) apresenta um sistema imunitário particularmente *naïve*, uma vez que necessita ser permissivo para poder constituir a sua microbiota e defesas próprias. Por outro lado, a sua suscetibilidade a patologias infecciosas é maior. Um ponto importante a estabelecer é a distinção entre as consequências da infecção direta por SARS-CoV-2 no RN, e as consequências que a infecção materna gestacional tem no desenvolvimento fetal.

Considerando os RN de mães infetadas durante a gravidez, o curso clínico e parâmetros laboratoriais foram semelhantes aos de mães sem esta doença, (40) com a exceção de maior incidência de prematuridade (26,34,41), baixo peso à nascença (27,40,41) e admissão em unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) (21,26,42), este último mais prevalente em RN prematuros (36). Foi ainda comprovado que os resultados neonatais se correlacionam com o estado materno, sendo mais provável evidenciar resultados adversos em mães sintomáticas (43), especialmente se doença grave ou crítica. (26) É de ressaltar que a maior ocorrência de prematuridade poderá ser um fator de confusão uma vez que muitos casos foram de parto induzido devido a deterioração do estado materno, e não um efeito direto do vírus. (40)

Badr, et al. estudaram a relação dos resultados obstétricos e neonatais com o momento de infecção em 4 hospitais europeus, e concluíram que o risco de ambos os resultados serem adversos era ligeiramente superior em grávidas infetadas após as 20 semanas IG. Contudo, não existe evidência de piores resultados quando a infecção ocorre antes desse

período, à exceção do risco de pré-eclâmpsia que é transversal a todo o período gestacional. (37) Já o estudo internacional INTERCOVID (31), que inclui dados de 18 países com diferentes estatutos socioeconômicos, demonstrou um risco de complicações neonatais graves muito superior em grávidas com COVID-19 (17% vs 7.9% em grávidas sem infecção). Esta diferença poderá ser explicada pela disparidade no acesso a cuidados de saúde mundialmente, reforçando que estas complicações poderão ser parcialmente evitadas quando as mulheres grávidas têm acesso aos cuidados obstétricos apropriados.

Um outro ponto de preocupação perante uma nova entidade viral é a sua capacidade de provocar malformações congénitas no RN, como se verifica nos casos de microcefalia causada pelo *vírus Zika*. Felizmente, na literatura publicada não foram descritos casos de malformações congénitas associadas à infecção materna por SARS-CoV-2. (41) Também a ocorrência de morte fetal ou AE não mostrou diferença significativa em qualquer trimestre. (37,39,42)

Relativamente a RN com infecção por SARS-CoV-2 os dados são limitados, mas apontam para um curso de doença maioritariamente benigno, com rara ocorrência de patologia grave em crianças ou recém-nascidos. (41,44) A revisão de *Kim, et al.* demonstra que a COVID-19 tem menor impacto na população pediátrica comparativamente com adultos, apresentando curso assintomático mais frequentemente em recém-nascidos do que nas restantes crianças (22.4% vs 16%, respetivamente). Quando sintomáticos, as manifestações foram maioritariamente febre, pneumonia, vômitos, diarreia e intolerância alimentar. Reportam 49 RN com COVID-19, dos quais 73.2% eram do sexo masculino e apenas 18 foram diagnosticados antes das 48h de vida, apoiando a hipótese de transmissão intrauterina ou no momento do parto. Quando diagnosticados após este prazo, é presumível que a infecção tenha ocorrido no período pós-parto. Adicionalmente, verificaram que RN prematuros ou com outras condições associadas apresentavam maior probabilidade de desenvolver doença grave. Todos os recém-nascidos sobreviveram sem sequelas a curto prazo. (44) Outros autores relatam de forma semelhante o curso da COVID-19 no período neonatal, contudo, é comum a referência à limitação destes dados pelo baixo número de ocorrências e pela impossibilidade de estabelecer uma ligação inequívoca à doença, visto apresentar sintomatologia inespecífica sobreponível a patologias comuns do recém-nascido. (27,42)

O papel da placenta

A placenta é um órgão temporário exclusivo da gravidez e fulcral para o seu sucesso, com potencial imunológico e endócrino. Constitui a plataforma de comunicação entre a circulação materna e fetal, permitindo a troca de nutrientes, gases (maioritariamente oxigénio) e produtos do metabolismo fetal. A barreira placentária impede o contacto direto entre as duas circulações e é formada por duas camadas celulares apenas, o endotélio dos capilares vilositários fetais e o sincitiotrofoblasto, que cobre o espaço intervilositário (EIV) onde circula o sangue materno. Contudo, em situações patológicas pode ocorrer rotura destas estruturas que possibilita a passagem direta de substâncias entre a mãe e o feto. Estes fenómenos são mais propensos no final da gestação, quando os capilares fetais são mais finos e danificáveis. (3,45)

Para que as trocas a nível da placenta ocorram de forma eficaz é necessário assegurar uma baixa pressão arterial no EIV, regulada pela resistência vascular das artérias uterinas. Fenómenos de hipertensão gestacional perturbam a circulação uteroplacentária, induzindo dano vascular que compromete a integridade da placenta e a sua função de barreira, como é evidenciado na pré-eclâmpsia. (3)

Considerando que a lesão vascular e inflamação desempenham um papel importante na patogénese da COVID-19, torna-se imprescindível analisar o impacto que esta terá na vasculatura da placenta. Adicionalmente, tanto o recetor ACE2 como a TMPRSS2 estão presentes em linhagens celulares específicas da interface materno-fetal, o que revela potencial para infeção direta pelo SARS-CoV-2. (46)

A evidência atual é contraditória, porém sugere que a infeção por SARS-CoV-2 da placenta é possível. Para melhor interpretar os dados disponíveis, um grupo de especialistas norte-americanos procurou chegar a um consenso para a definição de infeção da placenta. Dividindo-se em 5 categorias, a infeção considera-se: definitiva quando existe evidência de vírus com replicação ativa em tecidos placentários; provável na presença de RNA viral ou proteínas virais em tecidos da placenta; possível quando se evidencia RNA viral em homogéneos da placenta ou partículas virais-*like* por microscopia eletrónica em tecidos da placenta; improvável na ausência de qualquer um dos supramencionados; ou não testada. (47)

Quando comprovada, a infecção placentária foi associada a alterações inflamatórias (como intervilosite histiocítica crônica) e morfológicas, particularmente de patologia vascular e hipertrofia da decídua. Estas alterações foram mais frequentes na doença grave e em casos de mortalidade materna e fetal. (43) Adicionalmente, a presença de vírus na placenta foi mais frequente em mulheres com hipertensão gestacional ou PE, e a maior carga viral da placenta correlacionou-se com maior gravidade destas patologias, incluindo PE com características graves, eclâmpsia e síndrome HELLP. (48)

Mesmo quando não foi detetado qualquer indício de RNA viral na placenta, foram descritas alterações histopatológicas características de má-perfusão vascular materna, igualmente associadas a patologia hipertensiva e PE. (18,43) Relatos de intervilosite histiocítica, deposição excessiva de fibrina perivilositária com trombose associada, enfarte focal central, aumento de nós sinciciais, vasculite, entre outros, associaram-se a COVID-19 durante a gravidez, independentemente da gravidade de doença. (16,18,43,47)

A descrição de 106 placentas de grávidas com infecção por SARS-CoV-2 realizada por *Moresi et al.* foi concordante com estes achados. Apesar da maioria ser assintomática, foram reveladas alterações compatíveis com má-perfusão vascular materna (MVM) e elevada prevalência de intervilosite histiocítica crônica. (49) Por outro lado, o estudo de *Tasca et al.* não evidenciou qualquer alteração morfológica nas placentas de grávidas com doença assintomática ou ligeira no 3ºT. (50)

Alguns autores colocam a hipótese de que um elevado estado inflamatório materno pode contribuir para a permeabilidade e insuficiência da placenta, facilitando a ocorrência de lesões sem a infetar diretamente. (15,18) Estas alterações não implicam necessariamente maior risco de transmissão vertical, porém o dano estrutural causado é capaz de provocar morbidade perinatal, uma vez que a barreira placentária fica comprometida. (47) Deste modo, a inflamação e insuficiência placentária associaram-se ainda a complicações gestacionais como AE e RCF. (40,51)

Existe ainda a noção de que infecções virais que não cursam com transmissão vertical (ou em que esta é rara) têm maior potencial para lesar a placenta, com repercussões no desenvolvimento fetal. Este poderá ser o caso do SARS-CoV-2, com evidência crescente a apoiar a ocorrência de alterações patológicas na placenta em número muito superior ao de RN infetados. (52) Um caso descrito na literatura recente demonstra infecção persistente na placenta associada a PE com características graves. Esta mulher

apresentou infecção assintomática às 8 semanas de IG, com curso benigno e resolução sem complicações. Contudo, às 35 semanas desenvolveu pré-eclâmpsia grave com necessidade de indução do parto 2 dias depois. A análise do plasma materno e cordão umbilical não detetou anticorpos IgG, mas a placenta apresentava RNA viral. Este caso ilustra persistência de RNA viral na placenta por mais de 26 semanas após infecção materna, cujas consequências não são totalmente compreendidas. (48)

Podemos inferir que os efeitos do SARS-CoV-2 na placenta se assemelham à fisiopatologia da PE, pelo que se torna difícil compreender se a maior incidência destas patologias surge como consequência direta do vírus, ou se este desencadeia um síndrome semelhante a pré-eclâmpsia na gravidez. Adicionalmente, outras alterações características da COVID-19 mesmo em doentes não-grávidos (como a hipercoagulabilidade e inflamação sistêmica marcada) estão também presentes na PE (31), sugerindo que estes partilham mecanismos fisiopatológicos além da placenta. Dada a complexidade deste vírus, estudos adicionais são necessários para compreender os mecanismos de infecção da placenta e as suas repercussões, nomeadamente a longo prazo.

Potencial de transmissão vertical

A transmissão vertical de doenças infecciosas compreende a passagem de um patógeno da mãe para o feto ou recém-nascido, podendo ocorrer na vida intrauterina (por via hematogénea transplacentária), durante o parto (por contacto com secreções infetadas) ou através de partículas virais no leite materno. A transferência transplacentária de patógenos está maioritariamente associada a vírus, e ocorre quando partículas virais presentes no sangue materno atingem a placenta através das artérias uterinas. O principal mecanismo para impedir a infecção fetal é a própria placenta, que constitui uma barreira física seletiva entre a mãe e o feto. Conforme explicado anteriormente, fenómenos de hipertensão gestacional e inflamação podem danificar e quebrar as vilosidades, permitindo a transferência de moléculas que em condições normais seriam retidas pela barreira placentária (como IgM, insulina, heparina e patógenos).

Tabela 3. Transmissão Vertical

		n
Total RN *	12500	22
RN testados	10025	
RN + *	247 (2.5%)	

RN = recém-nascido; n = nº de estudos incluídos (16,18,22,24–26,30,31,35,36,42,44,46,49,50,52–57);

* RN de mães com COVID-19;

* RN com infecção SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR até 48h de vida.

Relatos iniciais apontavam para a impossibilidade de transmissão intrauterina do SARS-CoV-2. Esta noção foi já refutada, com extensa evidência publicada a demonstrar que esta é de facto possível, porém improvável com a atual literatura a relatar taxas de transmissão vertical inferiores a 5%, sendo que a maioria ronda os 2% a 3%. (13,21,40,41) Os nossos dados também apoiam esta

hipótese ao revelar que 2.5% (247/10.025) dos RN de mães com infecção durante a gravidez foram positivos para SARS-CoV-2. (Tabela 3) Todos os RN incluídos nesta análise foram testados por RT-PCR até as 48h de vida em amostras de orofaringe ou nasofaringe, de modo a evitar a inclusão de infeções adquiridas no período pós-parto. Apesar de ser possível, a transmissão intrauterina de SARS-CoV-2 não parece estar associada a malformações congénitas, doença grave nos recém-nascidos ou morte perinatal, sendo maioritariamente assintomáticos ou com manifestações respiratórias ligeiras não específicas. (13,26,35)

Os mecanismos de transmissão hematogénea transplacentária não são bem compreendidos atualmente, mas a sua ocorrência parece estar relacionada com um marcado estado inflamatório materno e fetal (46) em conjunto com a tendência trombótica da COVID-19, que favorecem a lesão vascular e insuficiência da placenta. (18,52) Estas lesões causam a disrupção (ainda que parcial) da barreira protetora na interface materno-fetal, permitindo a transferência de partículas virais para a circulação fetal. (46) A expressão de ACE2 e TMPRSS2 também parece ter influência uma vez que estão presentes na placenta e outros produtos da concepção, independentemente do estado de infecção COVID-19. (41) Contudo, apresentam concentrações reduzidas, o que poderá explicar parcialmente a baixa proporção de transmissão vertical evidenciada. (15) Por outro lado, vários autores indicam que não foi possível estabelecer relação entre a gravidade de doença materna e transmissão vertical (54,56), o que seria expectável

encontrar uma vez que a doença grave se correlacionou com maior carga viral, inflamação e afeção da placenta.

Semelhante ao verificado para o vírus *Varicela Zoster*, *Maeda, et al.* identificaram que um menor intervalo temporal entre doença sintomática materna e o parto influenciava a transmissão vertical, sugerindo que o parto seja evitado durante a infecção aguda. (35)

Adicionalmente, foi reportada evidência de RNA viral em todos os compartimentos biológicos maternos a que o feto é exposto, nomeadamente líquido amniótico, cordão umbilical e sincitiotrofoblasto. (13,58) Porém, a quantidade de amostras de líquido amniótico, cordão umbilical e placenta com evidência de RNA viral foi muito superior à de recém-nascidos infetados mesmo em casos de doença materna grave, indicando que a positividade destes produtos não é preditora de infecção neonatal. (21,35,54,58)

Via de parto

Em fases iniciais da pandemia observou-se um aumento marcado na incidência de parto por cesariana em grávidas infetadas, por desconhecimento do risco de transmissão intraparto por contacto com secreções vaginais. Porém, o parto por cesariana é sabido de representar maior morbimortalidade materna que o parto natural (vaginal), (3) podendo contribuir para deterioração do estado materno em alguns casos.

A avaliação das mulheres grávidas ou no pós-parto com infecção por SARS-CoV-2 que faleceram revelou que a maioria (70% das gravidezes de termo) foi submetida a parto por cesariana. É de ressaltar que a elevada prevalência de cesariana aqui identificada se relaciona com a maior gravidade de doença desta amostra. (23) Foi ainda evidenciado num estudo multinacional – INTERCOVID – uma taxa de transmissão vertical de 12.1%, muito superior ao reportado na restante literatura. Contudo, os próprios autores acreditam ter ocorrido contaminação durante os partos por cesariana, visto que neste subgrupo a taxa de positividade de RN foi de 72.2%. (31) Estes achados demonstram que a via de parto por cesariana não está isenta de riscos, com a ressalva de que a elevada prevalência entre falecidas estava ainda relacionada com a gravidade de doença e necessidade de indução do parto.

Estudos mais recentes demonstram que a incidência de cesariana diminuiu para os níveis pré-pandemia e o aumento do número de partos vaginais (em mulheres com doença não-grave) não se refletiu em maior incidência de infecções neonatais, não representando assim maior risco de transmissão. (29)

Amamentação

O leite materno contém múltiplos nutrientes, hormonas, enzimas digestivas e células imunitárias como macrófagos e anticorpos. A amamentação foi comprovada como fator protetor contra diversas patologias infecciosas, cardiovasculares, gastrointestinais, comportamentais, neoplásicas e atópicas, apresentando ainda impacto positivo no neurodesenvolvimento e redução do risco de morte súbita infantil. (7) Não obstante, a amamentação poderá estar contraindicada em circunstâncias específicas, como é o caso de infecção por citomegalovírus (CMV), vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite B onde foi largamente documentado risco elevado de transmissão viral ao recém-nascido através do leite materno. (41)

Apesar de existir alguma evidência de presença de SARS-CoV-2 no colostro, esta é muito escassa, sendo que a esmagadora maioria das amostras de leite materno documentadas na literatura não continha partículas de RNA viral. (41) Em conformidade com estes achados, uma revisão sistemática incluindo 31 artigos procurou determinar o risco de infecção neonatal por esta via, e em nenhuma amostra de leite materno (colhido no pós-parto imediato) foi detetada presença de RNA viral, nem nenhum dos lactentes desenvolveu sintomatologia ou testou positivo para SARS-CoV-2. Relatam ainda um único estudo a detetar RNA viral numa amostra de leite, mas ao avaliar a sua viabilidade constataram que este não apresentava capacidade replicativa. (7)

De modo geral, o aleitamento materno é seguro quando a doença materna o permite (assintomática, ligeira ou moderada) e são cumpridas as medidas de proteção individual contra a transmissão por via respiratória, não representando uma fonte de risco adicional à criança. (34) Vários estudos suportam esta recomendação uma vez que o leite materno providencia benefícios imunitários específicos ao RN, havendo transferência comprovada de IgA e IgG anti-SARS-CoV-2 com capacidade neutralizadora. (7) Também o alojamento

conjunto se demonstrou seguro nestas condições, devendo ser promovido sempre que possível. (25)

Vacinação

Um importante marco na evolução da pandemia por COVID-19 foi o desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV-2, possibilitado após a sequenciação do genoma viral. Existem diversos tipos de formulações, sendo as de RNA mensageiro (mRNA) as mais utilizadas e recomendadas durante a gravidez. Uma vez que o RNA mensageiro se encontra encapsulado em nanopartículas lipídicas e é absorvido por células dendríticas, consegue integrar a célula hospedeira sem a degradar. Esta vai induzir a produção da proteína S do SARS-CoV-2, que ao ser detetada pelo hospedeiro, irá despoletar a produção de anticorpos neutralizadores específicos e memória celular. (7,13)

Apesar de não terem sido incluídas nos ensaios clínicos iniciais, vários autores reportam a segurança das vacinas mRNA nas grávidas e mulheres a amamentar (59,60), tendo sido reportada menor ocorrência de resultados adversos neonatais (61) e risco 5 vezes inferior de desenvolver COVID-19, em comparação com não-vacinadas. (62,63). *Joubert et al.* sublinha que 36 mulheres grávidas foram inadvertidamente inscritas nos ensaios clínicos, 17 das quais receberam uma vacina mRNA. Nenhuma destas grávidas sofreu AE, enquanto 2 das 19 pertencentes ao grupo placebo tiveram perda gestacional. Apesar de limitados, estes dados sugerem que a administração da vacina durante a gravidez não se associa a maior risco de abortamento espontâneo. (13) Adicionalmente, não foi identificada diferença significativa na incidência de efeitos adversos decorrentes da vacinação neste subgrupo, de acordo com os dados dos programas de vigilância *V-safe after vaccination health checker*, *V-safe after pregnancy registry* e *VAERS (vaccine adverse event reporting system)*. (64)

De modo geral, as grávidas e mulheres a amamentar vacinadas com formulações de mRNA apresentaram resposta robusta com produção de níveis elevados de anticorpos séricos, maioritariamente IgG. (65) Os anticorpos maternos são transferidos através da placenta, altamente seletiva para IgG, de modo a conferir imunidade passiva ao feto e esta transferência aumenta ao longo do 2º e 3º trimestre, sendo máxima nas últimas 4

semanas de vida intrauterina. (59) Um estudo realizado por *Gray et al.* em mulheres grávidas e a amamentar revelou que os títulos de anticorpos produzidos em resposta à vacinação foram muito superiores aos produzidos por infecção natural. (66) Após a 1ª inoculação, tanto grávidas como mulheres a amamentar demonstraram resposta semelhante, porém inferior à de não-grávidas. Quando administrada a 2ª dose, a produção de IgG em mulheres a amamentar aumentou substancialmente, equiparando-se à de não-grávidas. Também nas grávidas se evidenciou aumento na produção de anticorpos, contudo inferior às restantes e com dificuldade em produzir anticorpos funcionais. (67)

A transferência de imunidade para o RN foi igualmente superior (68), sendo tanto maior quanto mais tempo decorrido desde a vacinação até o parto e quantas mais doses administradas. (60,67) Além da via placentária, também se verificou transmissão de anticorpos IgG e IgA através do leite materno, (69) com correlação positiva entre maior tempo de amamentação e concentrações de IgG. (47)

Em Portugal, a estratégia de vacinação adotada pela Direção Geral de Saúde (DGS) encontra-se descrita na norma 002/2021 e recomenda a vacinação de grávidas com idade igual ou superior a 16 anos com vacinas mRNA, preferencialmente após as 21 semanas de idade gestacional e realização de ecografia morfológica (porém poderá ser iniciado o esquema vacinal em qualquer momento da gestação, independentemente de ter realizado ecografia morfológica), não sendo necessária declaração médica para o efeito. A única condição reportada é o cumprimento de intervalo de 14 dias entre a administração de outras vacinas. Já a imunoglobulina anti-D poderá ser inoculada concomitantemente ou em qualquer outro momento, não devendo ser adiada. A atualização mais recente desta norma (11/01/2022) aconselha ainda a administração da dose de reforço às grávidas, com evidência a reportar prevenção de doença grave, hospitalização e morte, mesmo perante novas variantes. (70)

Limitações encontradas

Uma limitação importante encontrada foi a discrepância de critérios de testagem entre estudos, limitando o potencial de interpretação e extrapolação dos dados. Muitas

mulheres foram testadas com base em sintomas ou por testagem universal à admissão para o parto, o que implica que infecções assintomáticas de 1º e 2º trimestre sejam sub-representadas. Também a ausência de critérios universais para avaliação histopatológica da placenta dificulta a interpretação da prevalência das alterações encontradas. Outra limitação foi a escassa evidência publicada sobre a infecção neonatal, assim como a ausência de protocolos universais para o momento de testagem dos recém-nascidos e métodos de colheita de amostras, que por vezes impediu a correta interpretação da via de transmissão.

Futuro?

Uma preocupação importante face a um novo patógeno, cuja dinâmica não é ainda totalmente compreendida, é o impacto que este terá a longo prazo. Na população geral, a maioria dos infetados recupera sem sequelas graves, contudo, existe um número considerável de pacientes com sintomas mantidos após a infecção aguda. (71) A OMS emitiu recentemente um consenso onde define a condição de pós-COVID-19 como a persistência ou aparecimento *de novo* de sintomatologia em pacientes com história de infecção SARS-CoV-2 (confirmada ou suspeita), geralmente 3 meses após o início de sintomas com duração superior a 2 meses. (72) As principais manifestações reportadas foram fadiga, cefaleia, dispneia e alterações cognitivas, entre muitas outras identificadas, com impacto no normal funcionamento da vida quotidiana. (73) Vários sistemas de órgãos são afetados, com manifestações respiratórias, cardiovasculares, neurológicas, renais, digestivas e metabólicas descritas, independentemente da idade do paciente ou existência de comorbidades prévias. Além de serem comuns alterações neurológicas cognitivas (como confusão mental, perda de memória, noção de menor capacidade cognitiva, entre outros), foi ainda identificada elevada prevalência de *stress* psicológico, ansiedade e quadros depressivos nestes doentes, particularmente naqueles com doença crítica e submetidos a ventilação mecânica invasiva. (71) A intensidade e persistência temporal destas sequelas não é ainda conhecida, sendo que algumas alterações poderão ser irreversíveis e condicionar cronicamente o doente. Adicionalmente, será importante vigiar a ocorrência de outras sequelas nos próximos anos.

Relativamente à infeção na grávida, a robusta resposta imune evidenciada com eficiente produção de anticorpos levanta a questão da ativação imunitária materna (MIA). (15) Esta hipótese correlaciona a exposição materna a diversos fatores epigenéticos de inflamação durante a gestação (como infeções, obesidade, asma, entre outros) e a ocorrência de perturbações do neurodesenvolvimento na criança, incluindo perturbações do espectro do autismo, hiperatividade, esquizofrenia e défice de atenção ou síndrome de Tourette. A ocorrência de inflamação sistémica marcada durante a gravidez parece então modular a programação epigenética do feto com maior suscetibilidade a perturbações do neurodesenvolvimento. (2,74) A inflamação e exaustão celular evidenciadas nestes doentes poderão também ocasionar sequelas a longo prazo e fenómenos de autoimunidade. *Tallarek, et al.* sugerem que mulheres infetadas durante os seus anos reprodutivos possam sofrer distúrbios imunomediados em gravidezes subsequentes. (37)

O desenrolar da pandemia tem demonstrado que o SARS-CoV-2 apresenta uma elevada capacidade adaptativa, com o aparecimento cada vez mais frequente de novas variantes. Atualmente foram identificadas 5 variantes de preocupação (classificadas como tal por apresentarem maior transmissibilidade, maior virulência, apresentação clínica diferente ou menor eficácia das terapêuticas atualmente disponíveis), das quais a B.1.1.529 (Ómicron) é a mais recente. A Ómicron tem revelado transmissibilidade muito superior, porém doença menos grave. Considerando que a infeção por si só (independentemente da gravidade de doença) se associa a maior risco de morbilidade na gravidez, o surgimento deste tipo de variantes mais indolentes poderá atrasar o diagnóstico de infeção e facilitar a sua propagação. Adicionalmente, poderão estar associadas a piores resultados ou complicações futuras nos descendentes. Será também relevante avaliar a ocorrência de reinfeções e quais as suas repercussões clínicas, particularmente se a primoinfeção durante a gravidez apresenta maior ou menor risco de morbimortalidade, ou se não tem qualquer impacto na gravidade de infeções subsequentes.

Conclusão

A infeção por SARS-CoV-2 na gravidez manifesta-se de forma semelhante à população geral, não tendo sido identificada maior suscetibilidade nestas mulheres. Porém, grávidas com COVID-19 apresentam maior risco de desenvolver doença grave com necessidade de internamento de UCI e suporte ventilatório. Associa-se ainda a piores resultados e complicações obstétricas, em particular patologias hipertensivas da gravidez como pré-eclampsia, eclâmpsia e síndrome HELLP, com maior prevalência em doentes graves. A infeção neonatal é incomum e apresenta curso maioritariamente benigno, com uma taxa de transmissão vertical de 2.5% na nossa análise. Evidenciamos ainda elevada prevalência de alterações histopatológicas da placenta, que se correlacionaram com maior incidência de patologias hipertensivas da gravidez. Existem ainda diversos lapsos na compreensão da dinâmica desta infeção, pelo que investigação adicional a longo prazo é necessária.

A vacinação de mulheres grávidas revelou-se segura e eficaz, com produção de anticorpos neutralizantes e transmissão passiva de imunidade ao feto, em concentrações muito superiores às observadas para infeção natural. Mulheres grávidas e a amamentar devem ser vacinadas contra a COVID-19, sem necessidade de declaração médica em Portugal. Em caso de dúvidas, devem aconselhar-se junto de um profissional de saúde sobre possíveis efeitos secundários e tranquilizadas quanto à segurança e eficácia demonstrada destas vacinas.

Bibliografia

1. Dhama K, Sharun K. Coronavirus Disease 2019 - COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(4):1–48.
2. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2017;17(8):469–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.64>
3. Mendes da Graça L. *Medicina Materno-Fetal*. 5ª edição. Lisboa: Lidel; 2017. 628.
4. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 [Internet]. 2020;1(16-24 February):1–40. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
5. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2021;19(3):141–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
6. Pérez-bermejo M, Peris-ochando B, Murillo-llorente MT. Covid-19: Relationship and impact on breastfeeding—a systematic review. *Nutrients*. 2021;13(9):1–23.
7. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 - Living guidance. 2021. 2021.
8. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update. World Health Organization [Internet]. 2021;(58):1–23. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
9. van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM, et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *Journal of Pathology*. 2021;254(4):307–31.
10. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(6):622–42.
11. Bhardwaj A, Sapra L, Saini C, Azam Z, Mishra PK, Verma B, et al. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. *International Reviews of Immunology* [Internet]. 2021;0(0):1–36. Available from: <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1883600>
12. Joubert E, Kekeh AC, Amin CN. COVID-19 and novel mRNA vaccines in pregnancy: an updated literature review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;(December 2020):1–8.
13. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11(October):1–18.

14. Tallarek AC, Urbschat C, Fonseca Brito L, Stanelle-Bertram S, Krasemann S, Frascaroli G, et al. Inefficient Placental Virus Replication and Absence of Neonatal Cell-Specific Immunity Upon Sars-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2021;12(June):1–13.
15. Joseph NT, Dude CM, Verkerke HP, Irby LS, Dunlop AL, Patel RM, et al. Maternal Antibody Response, Neutralizing Potency, and Placental Antibody Transfer After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Obstetrics and gynecology*. 2021;138(2):189–97.
16. Zhang Z, Ai G, Chen L, Liu S, Gong C, Zhu X, et al. Associations of immunological features with COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):1–9.
17. Celik E, Vatansever C, Ozcan G, Kapucuoglu N, Alatas C, Besli Y, et al. Placental deficiency during maternal SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2022;117(January):47–56.
18. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2021;21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
19. Casanova R, Chuang A, Goepfert A, Hueppchen N, Weiss P. Beckman and Ling's *Obstetrics and Gynecology*. 8th ed. Wolters Kluwer; 2019.
20. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2021;31(5):1–16.
21. Oshay RR, Chen MYC, Fields BKK, Demirjian NL, Lee RS, Mosallaei D, et al. COVID-19 in pregnancy : a systematic review of chest CT findings and associated clinical features in 427 patients. *Clinical Imaging*. 2021;(January):75–82.
22. Karimi L, Makvandi S, Vahedian-Azimi A, Sathyapalan T, Sahebkar A. Effect of COVID-19 on Mortality of Pregnant and Postpartum Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pregnancy*. 2021;2021.
23. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;57(4):573–81.
24. Brito I, Sousa R, Sanches B, Franco J, Marcelino S, Costa A. Rooming-in, breastfeeding and neonatal follow-up of infants born to mothers with COVID-19. *Acta Medica Portuguesa*. 2021;34(7–8):507–16.
25. 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 and gynecology*. 2021;137(4):571–80.

26. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2021;225(1):77.e1-77.e14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1221>
27. Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, Griffin I, Oduyebo T, Sancken CL, et al. Risk Factors for Illness Severity Among Pregnant Women With Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection-Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 22 State, Local, and Territorial Health Departments, 29 March . *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73:S17–23.
28. Chinn J, Sedighim S, Kirby KA, Hohmann S, Hameed AB, Jolley J, et al. Characteristics and Outcomes of Women with COVID-19 Giving Birth at US Academic Centers during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2021;4(8):6–11.
29. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2021;(Cdc):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.1221>
30. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality among Pregnant Women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(8):817–26.
31. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2020;370.
32. Qeadan F, Mensah NA, Tingey B, Stanford JB. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):1–14.
33. Citu C, Neamtu R, Sorop VB, Horhat DI, Gorun F, Tudorache E, et al. Assessing sars-cov-2 vertical transmission and neonatal complications. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(22).
34. Maeda M de FY, Brizot M de L, Gibelli MABC, Ibidi SM, Carvalho WB de, Hoshida MS, et al. Vertical transmission of SARS-CoV2 during pregnancy: A high-risk cohort. *Prenatal Diagnosis*. 2021;41(8):998–1008.
35. 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;21(1):1–11.

36. Badr DA, Picone O, Bevilacqua E, Carlin A, Meli F, Sibiude J, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and pregnancy outcomes according to gestational age at time of infection. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(10):2535–43.
37. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.009>
38. Cosma S, Carosso AR, Cusato J. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;(April):391.e1-7.
39. Kalampokas T, Rapani A, Papageorgiou M, Grigoriadis S, Maziotis E, Anifandis G, et al. The current evidence regarding covid-19 and pregnancy: Where are we now and where should we head to next? *Viruses*. 2021;13(10):1–22.
40. Saadaoui M, Kumar M, Khodor S al. Covid-19 infection during pregnancy: Risk of vertical transmission, fetal, and neonatal outcomes. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(6).
41. Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy with Neonatal Outcomes. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021;325(20):2076–86.
42. Rebutini PZ, Zanchettin AC, Stonoga ETS, Prá DMM, de Oliveira ALP, Dezidério F da S, et al. Association Between COVID-19 Pregnant Women Symptoms Severity and Placental Morphologic Features. *Frontiers in Immunology*. 2021;12(May).
43. Kim DH. Clinical implications of coronavirus disease 2019 in neonates. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2021;64(4):157–64.
44. Hoo R, Nakimuli A, Vento-Tormo R. Innate Immune Mechanisms to Protect Against Infection at the Human Decidual-Placental Interface. *Frontiers in Immunology*. 2020;11(September):1–15.
45. Fenizia C, Biasin M, Cetin I, Vergani P, Mileto D, Spinillo A, et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nature Communications* [Internet]. 2020;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18933-4>
46. Roberts DJ, Edlow AG, Romero RJ, Coyne CB, Ting DT, Hornick JL, et al. A standardized definition of placental infection by SARS-CoV-2, a consensus statement from the National Institutes of Health/Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development SARS-CoV-2 Placental Infection Workshop. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2021;225(6):593.e1-593.e9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.029>
47. Fabre M, Calvo P, Ruiz-Martinez S, Peran M, Oros D, Medel-Martinez A, et al. Frequent Placental SARS-CoV-2 in Patients with COVID-19-Associated Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2021;

48. Moresi S, Dell'Aquila M, Salvi S, Rullo R, Fruci S, Stollagli F, et al. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Clinical Signs, Placental Pathology, and Neonatal Outcome—Implications for Clinical Care. *Frontiers in Medicine*. 2021;8(November):1–8.
49. Tasca C, Rossi RS, Corti S, Anelli GM, Savasi V, Brunetti F, et al. Placental pathology in COVID-19 affected pregnant women: A prospective case-control study. *Placenta* [Internet]. 2021;110(May):9–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.04.002>
50. Kazemi SN, Hajikhani B, Didar H, Hosseini SS, Haddadi S, Khalili F, et al. COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: A systematic review. *PLoS ONE* [Internet]. 2021;16(8 August):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0255994>
51. AbdelMassih A, Fouda R, Essam R, Negm A, Khalil D, Habib D, et al. COVID-19 during pregnancy should we really worry from vertical transmission or rather from fetal hypoxia and placental insufficiency? A systematic review. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2021;69(1).
52. Song D, Prah M, Gaw SL, Narasimhan SR, Rai DS, Huang A, et al. Passive and active immunity in infants born to mothers with SARS-CoV-2 infection during pregnancy: Prospective cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(7).
53. Mourad M, Jacob T, Sadovsky E, Bejerano S, Simone GS de, Bagalkot TR, et al. Placental response to maternal SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports* [Internet]. 2021;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93931-0>
54. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2021;224(1):35-53.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>
55. Sinaci S, Ocal DF, Seven B, Anuk AT, Besimoglu B, Keven MC, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2: A prospective cross-sectional study from a tertiary center. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(10):5864–72.
56. Kumari K, Yadav R, Mittra S, Kumar A, Bajpai PK, Srivastava DK, et al. Pregnancy outcomes and vertical transmission capability of SARS-CoV-2 infection among asymptomatic females: A cross-sectional study in a tertiary care rural hospital. *Journal of Family Medicine and Primary Care* [Internet]. 2021;10(9):3247–51. Available from: <http://www.jfmpc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aulast=Faizi>
57. Rad HS, Röhl J, Stylianou N, Allenby MC, Bazaz SR, Warkiani ME, et al. The Effects of COVID-19 on the Placenta During Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2021;12(September):1–11.
58. Mangat C, Milosavljevic N. BNT162b2 Vaccination during Pregnancy Protects Both the Mother and Infant: Anti-SARS-CoV-2 S Antibodies Persistently Positive in an Infant at 6 Months of Age. *Case Reports in Pediatrics*. 2021;2021:1–5.

59. Shook LL, Fallah PN, Silberman JN, Edlow AG. COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current Research and Gaps in Understanding. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11(September):1–8.
60. Rottenstreich M, Sela HY, Rotem R, Kadish E, Wiener-Well Y, Grisaru-Granovsky S. Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022;129(2):248–55.
61. Bleicher I, Kadour-peero E, Sagi-dain L, Sagi S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
62. Butt AA, Chemaitelly H, al Khal A, Coyle P v., Saleh H, Kaleeckal AH, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in preventing confirmed infection in pregnant women. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(23).
63. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduybo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(24):2273–82.
64. Charepe N, Gonçalves J, Juliano AM, Lopes DG, Canhão H, Soares H, et al. COVID-19 mRNA vaccine and antibody response in lactating women: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):1–9.
65. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2021;225(3):303.e1-303.e17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.023>
66. Atyeo C, DeRiso EA, Davis C, Bordt EA, de Guzman RM, Shook LL, et al. COVID-19 mRNA vaccines drive differential antibody Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and nonpregnant women. *Science Translational Medicine*. 2021;13(617).
67. Kashani-Ligumsky L, Lopian M, Cohen R, Senderovich H, Czeiger S, Halperin A, et al. Titers of SARS CoV-2 antibodies in cord blood of neonates whose mothers contracted SARS CoV-2 (COVID-19) during pregnancy and in those whose mothers were vaccinated with mRNA to SARS CoV-2 during pregnancy. *Journal of Perinatology* [Internet]. 2021;41(11):2621–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-021-01216-1>
68. Falsaperla R, Leone G, Familiari M, Ruggieri M. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating women: a systematic review. *Expert Review of Vaccines* [Internet]. 2021;20(12):1619–28. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1986390>
69. DGS. Norma 002/2021 - Campanha de vacinação contra a COVID-19. 2022.

70. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long covid-19 syndrome: A comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans. *Biomedicines*. 2021;9(8).
71. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J v. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;(October).
72. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* [Internet]. 2021;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
73. Han VX, Patel S, Jones HF, Dale RC. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Neurology* [Internet]. 2021;17(9):564–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-021-00530-8>