

## Mecanismos imunológicos da infecção pelo SARS-CoV-2 nas complicações gestacionais

Immunological mechanisms of SARS-CoV-2 infection in gestational complications

Mecanismos inmunológicos de la infección por SARS-CoV-2 en las complicaciones gestacionales

Recebido: 04/03/2022 | Revisado: 12/03/2022 | Aceito: 16/03/2022 | Publicado: 24/03/2022

**José Jefferson da Silva Cavalcanti Lins**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2804-5879>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [jefferson.lins@upe.br](mailto:jefferson.lins@upe.br)

**Gabriel Soares de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5178-8032>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [gabriel.sodeso@gmail.com](mailto:gabriel.sodeso@gmail.com)

**Estela Maria Dantas de Moraes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3903-4614>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [estela.morais@upe.br](mailto:estela.morais@upe.br)

**Placido de Carvalho Silva Neto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-9536>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [placido.carvalho@upe.br](mailto:placido.carvalho@upe.br)

**Jurandy Júnior Ferraz de Magalhães**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2774-4627>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [jurandy.magalhaes@upe.br](mailto:jurandy.magalhaes@upe.br)

**Valda Lúcia Moreira Luna**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1810-7565>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [valda.moreira@upe.br](mailto:valda.moreira@upe.br)

**Carolina Maria da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2680-9767>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [carolina.silva@upe.br](mailto:carolina.silva@upe.br)

**Pauliana Valéria Machado Galvão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4418-218X>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [pauliana.galvao@upe.br](mailto:pauliana.galvao@upe.br)

**George Alessandro Maranhão Conrado**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6649-577X>

Universidade de Pernambuco, Brasil

E-mail: [george.maranhao@upe.br](mailto:george.maranhao@upe.br)

### Resumo

**Objetivo:** Analisar e sintetizar os principais mecanismos imunológicos relacionados à maior gravidade ou pior desfecho em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistematizada de literatura que realizou buscas no Medline (via PubMed), de outubro de 2021 a janeiro de 2022, com os descritores *Pregnancy complications; Immunological factors; SARS-CoV-2, COVID-19*, que buscou responder ao questionamento: “Quais mecanismos imunológicos estão relacionados à maior gravidade ou pior desfecho em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2?”. Elegeram-se títulos originais, escritos na língua inglesa e publicados a partir de 2020. Excluíram-se revisões ou metanálises, editoriais e títulos duplicados. A busca resultou em 189 artigos, dos quais 11 foram selecionados por preencherem os critérios de elegibilidade. **Resultados:** Foram encontradas alterações no funcionamento imunológico do organismo grávido que podem predispor a gestante a uma maior suscetibilidade ao SARS-CoV-2 e ao curso mais grave da doença. Incluem-se nessas alterações os níveis reduzidos de células Natural Killer e células T auxiliares do tipo 1, além do aumento do estado hiperinflamatório relacionado à ativação excessiva do sistema complemento e aumento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral- $\alpha$ . Além do aumento da enzima conversora de angiotensina 2 na circulação materna, que leva ao aumento da ligação viral na célula hospedeira e da infectividade. **Conclusão:** Devido ao impacto que os mecanismos imunológicos exercem sobre a evolução da COVID-19 na saúde materna, é evidente a importância de identificar a elevação desses biomarcadores imunológicos, que podem auxiliar na predição do prognóstico materno e na definição do tratamento adequado precoce.

**Palavras-chave:** Fatores imunológicos; Complicações na gravidez; COVID-19; Resultado da gravidez.

### Abstract

**Objective:** To analyze and synthesize the main immunological mechanisms related to greater severity or worse outcome in pregnant women infected with SARS-CoV-2. **Methods:** This is a systematic literature review that was performed by searches on Medline (by PubMed), from October 2021 to January 2022, using the descriptors *Pregnancy complications; Immunological Factors; SARS-CoV-2, COVID-19*, which aimed to answer the question: “Which immunological mechanisms are related to greater severity or worse outcome in pregnant women infected with SARS-CoV-2?”. Original manuscripts, written in the English language and published from 2020 onwards, were chosen. Reviews or meta-analyses, editorials, and duplicate titles were excluded. The search resulted in 189 articles, of which 11 were selected for matching the eligibility criteria. **Results:** Changes were found in the immunological functioning of the pregnant organism that may predispose the pregnant woman to a greater susceptibility to SARS-CoV-2 infection and a more severe course of the disease. These alterations include reduced levels of Natural Killer cells and T helper cells type 1, in addition to an increase in the hyperinflammatory state related to excessive activation of the complement system and an increase in pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-6 and  $\alpha$  tumor necrosis factor. Besides, the increase in angiotensin-converting enzyme 2 in maternal circulation leads to increased viral binding in the host cell and infectivity. **Conclusion:** Due to the impact that immunological mechanisms have on the evolution of COVID-19 disease on maternal health, it is evident the importance of identifying the elevation of these immunological biomarkers, which can help in the prediction of maternal prognosis and the definition of appropriate early treatment.

**Keywords:** Immunological factors; Gestational complications; COVID-19; Pregnancy result.

### Resumen

**Objetivo:** Analizar y sintetizar los principales mecanismos inmunológicos relacionados con mayor gravedad o peor evolución en gestantes infectadas por SARS-CoV-2. **Métodos:** Esta es una revisión sistemática de la literatura que realizó búsquedas en Medline (vía PubMed), desde octubre de 2021 hasta enero de 2022, con los descriptores *Complicaciones del embarazo; Factores inmunológicos; SARS-CoV-2, COVID-19*, que buscaba responder a la pregunta: “¿Qué mecanismos inmunológicos se relacionan con mayor gravedad o peor evolución en gestantes infectadas por SARS-CoV-2?”. Se eligieron títulos originales, escritos en inglés y publicados a partir de 2020. Se excluyeron revisiones o metaanálisis, editoriales y títulos duplicados. La búsqueda resultó en 189 artículos, de los cuales 11 fueron seleccionados por cumplir con los criterios de elegibilidad. **Resultados:** Se encontraron cambios en el funcionamiento inmunológico del organismo gestante que pueden predisponer a la gestante a una mayor susceptibilidad al SARS-CoV-2 y a un curso más severo de la enfermedad. Estas alteraciones incluyen niveles reducidos de células Natural Killer y células T helper tipo 1, además de un aumento del estado hiperinflamatorio relacionado con una activación excesiva del sistema del complemento y un aumento de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ . Además del aumento de la enzima convertidora de angiotensina 2 en la circulación materna, lo que conduce a un aumento de la unión viral en la célula huésped y la infectividad. **Conclusión:** Debido al impacto que tienen los mecanismos inmunológicos de la evolución de la COVID-19 en la salud materna, se evidencia la importancia de identificar la elevación de estos biomarcadores inmunológicos, que pueden ayudar en la predicción del pronóstico materno y en la definición de tratamiento temprano.

**Palabras clave:** Factores inmunológicos; Complicaciones gestacionales; COVID-19; Resultado del embarazo.

## 1. Introdução

A doença coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), foi descrita pela primeira vez como uma epidemia na China (Wuhan, Província de Hubei) em dezembro de 2019 (Huang et al., 2020). Apenas três meses depois, o surto foi elevado a uma pandemia global e emergência de saúde pública de interesse internacional, devido à sua natureza altamente contagiosa, e suas taxas de morbimortalidade, ainda desconhecidas àquela época.

Atualmente, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem um papel desencadeador no sistema imunológico (Ferrer-Oliveras et al., 2021) e, desde então, pesquisadores têm se esforçado para entender a diversidade das vias das respostas imunes dos hospedeiros humanos frente à infecção (Fu et al., 2020).

Além disso, a COVID-19 pode acometer pessoas de todas as faixas etárias, dos recém-nascidos (RN) aos mais velhos (Liu et al., 2020). No entanto, o impacto da COVID-19 em mulheres grávidas, embora não tenha sido bem estudado, chama muita atenção devido à morbidade materna, mortalidade e resultados perinatais (Favre et al., 2020; Qiao, 2020).

Nesse sentido, sabe-se que a gravidez é um estado imunológico único, pois o sistema imune materno enfrenta grandes desafios para estabelecer e manter a tolerância para o feto alogênico, preservando a capacidade de proteção contra agentes

microbianos. Uma gravidez bem-sucedida depende de adaptações imunológicas tanto sistemicamente quanto localmente. Em vez de manter supressão imunológica, o estado imunológico materno se adapta ativamente e muda com o crescimento e desenvolvimento do feto em diferentes estágios da gestação. Contudo, esse equilíbrio imunológico pode ser afetado diante de infecções, como pelo SARS-CoV-2 (Mor et al., 2017).

Ainda mais, estudos sugerem que mulheres grávidas com COVID-19 sejam mais suscetíveis à forma grave da doença, ao maior risco de parto prematuro, à maior probabilidade de internação, à necessidade de uso de ventilação mecânica e ao maior risco de morte materna e/ou fetal (Rad et al., 2021) e, possivelmente, esses eventos têm relação com a resposta imunológica materna desproporcional frente à infecção.

Desse modo, há um esforço contínuo para entender de que maneira os mecanismos imunológicos relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2 impactam à gestação e à saúde materna (Cavalcante et al., 2021).

Tal contexto demonstra a importância de estudos que analisem os impactos dos aspectos imunológicos da COVID-19 durante a gestação, pois o conhecimento resultante pode propiciar maior compreensão desses desfechos e de suas causas, além de subsidiar bases teóricas que fundamentem melhor o planejamento de estratégias de prevenção desses eventos. Assim, este manuscrito teve como objetivo analisar e sintetizar as informações acerca dos principais mecanismos imunológicos relacionados à maior gravidade ou pior desfecho em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistematizada da literatura, no período de outubro de 2021 a janeiro de 2022, operacionalizada por meio da implementação de um pressuposto metodológico composto por 6 fases: formulação de questão de pesquisa, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, coleta de dados, avaliação dos estudos selecionados, análise e interpretação dos resultados, e apresentação da síntese do conhecimento.

Para a primeira etapa, foi elaborada a seguinte pergunta norteadora: Quais mecanismos imunológicos estão relacionados à maior gravidade ou pior desfecho em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2?

A busca *online* de publicações indexadas foi realizada empregando a base de dados eletrônicas da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), utilizando-se os descritores controlados advindos dos DeCS/MeSH: “*Pregnancy Complications*”, “*Immunologic Factors*”, “*SARS-CoV-2*” e “*COVID-19*”. Combinaram-se três DeCS/MeSH citados com o operador booleano AND da maneira demonstrada na Tabela 1.

**Tabela 1.** Combinações dos descritores utilizados na estratégia de busca dos artigos.

---

“*Pregnancy Complications*” AND “*Immunologic Factors*” AND “*SARS-CoV-2*”  
“*Pregnancy Complications*” AND “*Immunologic Factors*” AND “*COVID-19*”

---

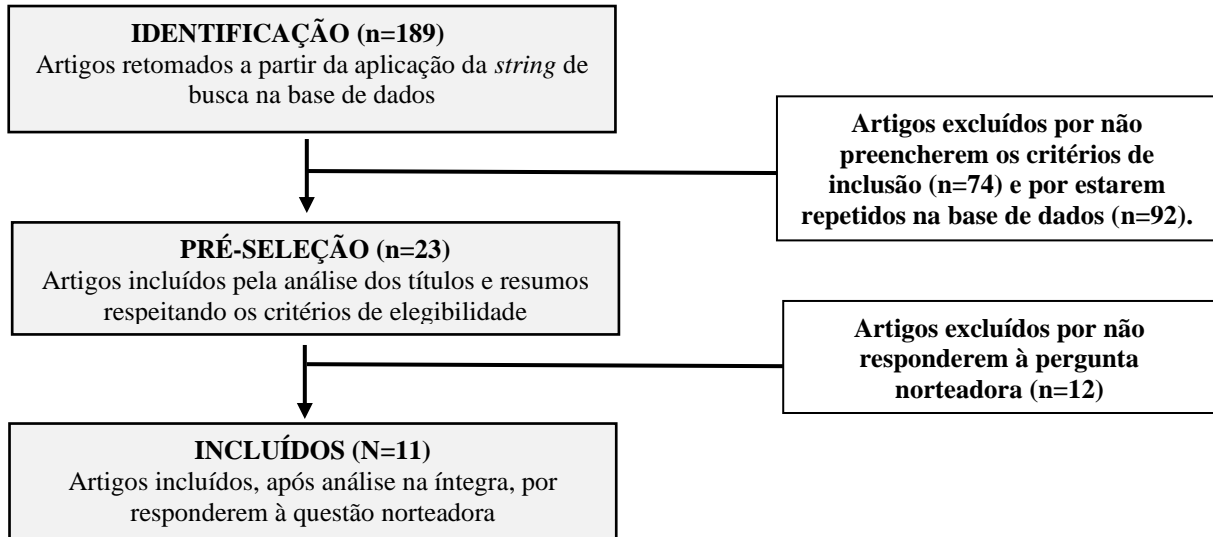
Fonte: Autores (2021).

Foram estabelecidos como critérios para a seleção: artigos completos que abordassem a temática pesquisada, escritos na língua inglesa, publicados a partir de 2020. Não foram incluídos capítulos de livros, editoriais, cartas, recomendações, notas técnicas, relatos de caso e experiência, teses ou dissertações. Também foram desconsiderados os estudos do tipo revisão sistemática e metanálise, uma vez que realizam, respectivamente, a descrição de análise de uma evidência já sumarizada sistematicamente. Foram excluídos os estudos que não respondiam à questão norteadora e os que se repetiram na base de dados.

A busca inicial na literatura resultou em uma coleção de 189 publicações. Após esta etapa, 166 artigos foram excluídos pela análise dos títulos e/ou resumos e por repetição. Assim, à luz dos critérios de elegibilidade, 23 artigos foram

pré-selecionados. Posteriormente, realizou-se a leitura na íntegra dos artigos, dos quais 11 foram incluídos por responderem à questão norteadora e, portanto, compuseram o conjunto final de análise desta revisão. O fluxograma com o detalhamento das etapas de seleção das publicações é apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.



Fonte: Autores (2021).

Para assegurar os aspectos éticos pertinentes a esse estudo, a autoria e as citações de cada publicação foram devidamente respeitadas por meio de sua referência. Cabe salientar, ainda, que por se tratar de um estudo de revisão de literatura e, por conseguinte, sem o envolvimento de seres humanos, é dispensada a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa segundo a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

### 3. Resultados

Os artigos analisados e selecionados tiveram suas principais informações extraídas e sistematizadas em um instrumento elaborado pelos autores, conforme disposto na Tabela 2, sendo os dados organizados de acordo com nome dos autores, ano de publicação, objetivos, resultados e principais conclusões.

**Tabela 2.** Distribuição dos artigos incluídos na revisão sistematizada segundo autores/ano, objetivos, principais resultados e conclusões.

Autores/Ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
CHEN et al. (2021)	Investigar as características clínicas e os resultados neonatais de mulheres grávidas com SARS-COV-2 no Hospital Infantil de Wuhan.	As contagens de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e proteína C reativa (PCR) observadas em mulheres grávidas com SARS-CoV-2 foram semelhantes às de mulheres não grávidas assintomáticas e leves. Em relação aos resultados neonatais, 66,7% dos neonatos foram diagnosticados com hiperbilirrubinemia; 33,3% com lesão miocárdica; 11,1% com enterocolite necrosante e 11,1% com insuficiência respiratória e sepse bacteriana.	Os sintomas clínicos das mulheres grávidas com SARS-CoV-2 foram leves, e os dados laboratoriais mostraram características semelhantes às de mulheres grávidas não infectadas. O único recém-nascido testado positivo para coronavírus aventou a possibilidade de transmissão vertical, embora outras vias de contaminação não puderam ser descartadas.
COSMA et al. (2021)	Avaliar a resposta de anticorpos em mulheres grávidas com COVID-19 durante o primeiro trimestre da gravidez e medir como a titulação de anticorpos varia durante a gravidez, até o parto.	Prevalência de 10,4% de gestantes positivas para SARS-CoV-2. Destas, 94,1% testaram positivo para anticorpos não neutralizantes (nNAb). A análise longitudinal em amostras sequenciais mostrou uma diminuição na resposta do anticorpo IgG (nNAb) ao longo das semanas de gestação. Os anticorpos neutralizantes (NAb) foram detectados apenas em 52,9% da coorte. Os títulos de NAb na coorte do estudo permaneceram estáveis durante a gravidez, enquanto os nNAb diminuíram progressivamente de 12 semanas até o parto.	Muitos indivíduos com COVID-19 assintomático ou leve, sem anticorpos específicos circulantes detectáveis, tinham respostas de células T de memória altamente duráveis dirigidas contra as proteínas internas do nucleocapsídeo viral e a proteína <i>spike</i> , sugerindo que a exposição ao patógeno pode prevenir episódios recorrentes de COVID-19 grave. A baixa titulação de NAb em mulheres levemente sintomáticas parece se relacionar com o fato de que a resposta dos anticorpos neutralizantes se associa com a gravidade da COVID-19.
EDLOW et al. (2020)	Relatar dados biológicos importantes de infecção por SARS-CoV-2 na gravidez em relação à carga viral, resposta imune, transferência transplacentária de anticorpos e desfecho em relação a patologia placentária.	A gravidade da doença materna foi positivamente associada à carga viral respiratória detectável, à concentração sérica de proteína C reativa e da alanina aminotransferase. A gravidade da doença foi negativamente correlacionada com a contagem de leucócitos. Não houve patologia placentária característica nas placentas estudadas expostas à SARS-CoV-2. No entanto, a má perfusão vascular materna foi observada em 36,0% placentas expostas ao SARS-CoV-2.	As chances de lesões de má perfusão vascular materna aumentaram significativamente com a gravidade da doença. A ausência de viremia aponta para o potencial de controle viral materno aprimorado. Esses dados sugerem que as células citotóxicas podem estar prontas para controlar os vírus durante a gravidez, proporcionando uma frente robusta na linha de defesa contra patógenos.
FENIZIA et al. (2020)	Investigar o impacto do vírus na população estudada e o potencial de transmissão vertical do SARS-CoV-2.	As citocinas antivirais pró-inflamatórias e quimiocinas foram reguladas positivamente em duas pacientes dentre as 31 avaliadas (6,5%). Quanto ao plasma materno, a concentração de moléculas pró-inflamatórias estava fortemente aumentada nos recém-nascidos dessas duas pacientes. Uma delas (3,2%) exibiu um perfil pró-inflamatório mais pronunciado. Em particular, a produção de IL-1 $\beta$ e IL-6 foi maior nessa paciente do que em todas as outras.	Uma intensa resposta inflamatória é desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2 em mulheres grávidas e, de maneira preocupante, no plasma do cordão umbilical. Esses resultados sugerem que, embora raro, a transmissão vertical da SARS-CoV-2 pode ser possível.
HE et al. (2021)	Investigar a transmissão vertical do vírus de mãe para filho e sua toxicidade para o desenvolvimento fetal.	Três RN apresentaram anticorpos IgM SARS-CoV-2 elevados e 52,4% dos recém-nascidos eram IgG positivos, ao nascerem. A enzima aspartato aminotransferase (AST) de 81,0% recém-nascidos estava aumentada, a bilirrubina total elevada e a albumina sérica em 91,0% dos neonatos, reduzida. A cistatina C e a $\beta$ 2-microglobulina estavam aumentadas em todos os recém-nascidos.	Sugere-se a possibilidade de transmissão materno-fetal do SARS-CoV-2, devido à presença de anticorpo IgM SARS-CoV-2 no sangue do cordão umbilical e no sangue fetal. Enquanto isso, foram encontrados danos renais precoces nos RN de mulheres grávidas SARS-CoV-2 positivo.
MOURAD et al. (2021)	Utilizar biópsias placentárias para avaliar o efeito da gravidade do COVID-19 na expressão dos fatores de entrada ACE2, TMPRSS2 e furina do SARS-CoV-2. E avaliar a expressão placentária de proteínas transmembrana induzidas por interferon (IFITM).	A taxa de transferência materno-fetal de IgG contra as proteínas virais do nucleocapsídeo (N) ou <i>Spike</i> (S) do SARS-CoV-2 foi baixa. O nível de expressão da placenta ACE2, mas não TMPRSS2 ou furina, foi maior em mulheres com COVID-19 grave. A expressão placentária de IFITM1 e IFITM3 foi maior em participantes com a doença grave.	Sugere-se uma associação entre a gravidade da doença e o processamento do SARS-CoV-2 da placenta e as vias antivirais, implicando em um papel para essas proteínas na resposta da placenta ao SARS-CoV-2.

Autores/Ano	Objetivo	Principais resultados	Conclusões
POON et al. (2021)	Investigar a associação entre carga viral e intervalo infecção-parto pelo coronavírus da SARS-CoV-2, utilizando as concentrações séricas maternas e do cordão umbilical de anticorpos imunoglobulina G anti-SARS-CoV-2 (IgG) e taxa de transferência transplacentária em mulheres grávidas com SARS-CoV-2.	Do total, 75,0% das mulheres possuíram sorologia positiva durante o trabalho de parto. 92,0% dos recém-nascidos que nasceram de mães recuperadas, testaram positivo para o IgG anti-SARS-CoV-2. As concentrações de soro do cordão e de IgG sérica materna no parto foram positivamente correlacionadas. O IgG materno esteve positivamente correlacionado com a curva da carga viral. Houve uma correlação negativa entre o intervalo infecção-parto e concentrações de IgG anti-SARS-CoV-2 na mãe e no cordão.	As concentrações de anticorpo IgG para SARS-CoV-2 no parto aumentaram com o aumento da carga viral durante a infecção e diminuíram com o aumento do intervalo entre infecção e parto. A taxa média de transferência transplacentária de IgG foi de 1,3 e diminuiu com o aumento da carga viral durante a infecção.
SAVIRÓN-CORNUDELL A et al. (2021)	Avaliar a infecção do coronavírus pelo SARS-CoV-2 durante o trabalho de parto e parto, e correlacionar com resultados maternos e perinatais.	A prevalência de infecção por SARS-CoV-2 foi de 5,4%. Todos os recém-nascidos de mães com PCR positivo foram PCR negativos. Os resultados maternos e perinatais adversos foram semelhantes ao comparar mulheres com e sem infecção por SARS-CoV-2. Não houve diferença nos resultados maternos ou neonatais entre os três grupos de mulheres grávidas analisadas (infecção contínua, infecção anterior e mulheres sem evidência de infecção por SARS-CoV-2).	Mulheres grávidas com infecção assintomática por SARS-CoV-2 ou com sintomas leves detectados no trabalho de parto e no parto não têm taxas mais altas de resultados maternos ou perinatais adversos do que mulheres com PCR e testes de imunoglobulina negativos. Os neonatos não foram infectados no útero ou durante o parto pelo SARS-CoV-2.
SHERER et al. (2021)	Avaliar o impacto do quadro agudo grave da infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez nas doenças inflamatórias e respostas humorais em amostras maternas e fetais e comparar as respostas de anticorpos à síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 entre mulheres grávidas e não grávidas.	Mulheres grávidas exibiram uma resposta inflamatória dentro de 14 dias após infecção, e exibiram títulos de IgG anti-S-RBD mais baixos do que mulheres não grávidas, e são menos propensas a ter NAb detectáveis em comparação ao mesmo grupo. As concentrações de proteínas de FcRn placentário, um receptor essencial para transferência materna de anticorpos para o feto, não foram afetadas pela infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação. Durante a gravidez houve um aumento agudo na expressão do RNAm da IL-1 $\beta$ e resposta do anticorpo antiviral reduzida durante a infecção pelo SARS-CoV-2.	Mulheres grávidas com SARS-CoV-2 apresentam concentrações de citocinas e resposta humoral alteradas em comparação às mulheres não grávidas com SARS-CoV-2. A diminuição da IgG anti-S-RBD e NAb nas gestantes com SARS-CoV-2 sugere que a imunidade humoral frente à infecção seja reduzida nessa população quando comparada com mulheres não grávidas. O aumento da ativação de citocinas na interface materno-fetal pode ter implicações adversas para o desenvolvimento fetal.
ZHONG et al. (2021)	Determinar os principais fatores associados à deterioração de pacientes com COVID-19 e as características clínicas diferenciadoras de mulheres grávidas com COVID-19, para interferir na progressão de COVID-19.	A proporção de leucócitos, neutrófilos e a relação entre neutrófilos/linfócitos (RNL) foi maior naquelas com doença grave/crítica do que pessoas com doença leve/moderada. Os níveis plasmáticos de IL-6, IL-10 e a proporção de IL-6 para IL-10 (IL-6/10) aumentaram significativamente em pacientes críticos, em comparação com leves, moderados e graves. Para marcadores de coagulação, os níveis de tempo de protrombina, fibrinogênio, produto de degradação de fibrinogênio e D-dímero aumentaram significativamente na sequência com a progressão da gravidade da doença.	Pacientes com COVID-19 grave e crítico apresentou diminuição de linfócitos, aumento de neutrófilos e da RNL, e níveis crescentes de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, IL-10 e IL-6/10, em além da disfunção de coagulação. A desregulação imunológica foi identificada como uma característica crucial do COVID-19 em pacientes que desenvolveram doença grave ou crítica. Os indicadores imunológicos, de coagulação e fibrinólise podem prever a deterioração da doença para COVID-19 grave.
ZHOU et al. (2021)	Investigar se a infecção pelo SARS-CoV-2 aumenta o risco de complicações no final da gravidez e representa problemas de saúde em fetos e neonatos.	As gestantes com COVID-19 apresentaram resposta imune humoral normal e um alto nível de monócitos durante a fase aguda e de recuperação. Durante o período de recuperação, as pacientes grávidas possuíram mais linfócitos do que antes do estágio inicial de COVID-19. Essas pacientes também tinham elevados níveis de anticorpos IgM e IgG para SARS-CoV-2. A análise comparativa indicou que a contagem de leucócitos dos neonatos com mães positivas para o SARS-CoV-2 eram excepcionalmente maiores do que aqueles de neonatos de mulheres grávidas saudáveis.	As respostas do sistema imunológico funcional no terceiro trimestre contribuíram para a recuperação de COVID-19 em pacientes grávidas. Fetos e recém-nascidos podem sofrer desregulação metabólica e inflamatória enquanto suas mães são infectadas com SARS-CoV-2 durante o final da gravidez. Pode haver uma potencial infecção intrauterina de fetos enquanto mulheres grávidas tiverem alto título de SARS-CoV-2.

Fonte: Autores (2021).

No que se refere ao ano de publicação, 3 (27,3%) estudos foram publicados em 2020 e 8 (72,7%) em 2021, totalizando 11 artigos. Quanto aos países onde os estudos foram realizados, observou-se que 5 (45,5%) ocorreram na China, 3 (27,2%) nos Estados Unidos da América, 2 (18,2%) na Itália e 1 (9,1%) na Espanha.

#### 4. Discussão

Após a análise, os onze artigos foram agrupados em três categorias de acordo com seus principais resultados: mecanismos imunológicos, desfecho materno e transmissão vertical/desfecho perinatal.

##### **Mecanismos imunológicos relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2 na gravidez**

Deve-se compreender a gravidez como um estado complexo de dicotomia imunológica. A interface materno-fetal da decídua fornece tolerância imunológica em relação ao feto alogênico, ao mesmo tempo em que mantém a competência imunológica para eliminar os patógenos invasores (Rangchaikul & Venketaraman, 2021). Este estado é alcançado por meio de uma troca programada de citocinas de resposta T auxiliar 1 (Th1) para T auxiliar 2 (Th2). Em termos práticos, na gravidez, a regulação negativa de Th1 pró-inflamatória altera o meio fisiológico para um estado anti-inflamatório promovido pelo Th2, visando a proteção do feto (Savirón-Cornudella et al., 2021; Sherer et al., 2021). Contudo, essa mudança na cascata de células inflamatórias contribui para o aumento da suscetibilidade materna a patógenos virais, como SARS-CoV-2 (Wastnedge et al., 2021).

De acordo com os achados, a maior parte das mulheres grávidas com diagnóstico de COVID-19 desenvolveram o quadro leve da doença ou permaneceram assintomáticas, com prevalência estimada entre 53,0% e 89,0% (Cosma et al., 2021; Mourad et al., 2021). Tal dado pode ser explicado pelo predomínio de citocinas Th2 promovido pela gravidez, que potencialmente suprime a sintomatologia da infecção nestas mulheres (Novoa et al., 2021). Contudo, é importante atentar que, quando apresentam sintomas, estas gestantes têm mais chances de serem hospitalizadas, necessitarem de ventilação mecânica e de cuidados intensivos, além de permanecerem mais tempo hospitalizadas do que as mulheres não grávidas internadas por COVID-19 (Qeadan et al., 2021).

Para avaliar como as mudanças no corpo da gestante podem afetar o curso da doença COVID-19, é primordial compreender como o sistema imunológico responde ao vírus. O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples transmitido entre pessoas através da via respiratória e infecta, inicialmente, as células pulmonares (Melenotte et al., 2020; Sherer et al., 2021). Para entrar no organismo humano, o novo coronavírus requer a presença da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que se liga ao domínio receptor-obrigatório (RBD) da proteína *spike* (S), permitindo assim uma fusão das membranas para a incorporação do vírus à célula, além desta enzima, as serinoproteases transmembrana II humana (TMPRSS2) também estão envolvidas na entrada e disseminação viral (Benton et al., 2020; Mourad et al., 2021). No caso da COVID-19, o alvo principal dos anticorpos neutralizantes (NAb) é justamente a proteína S (Wastnedge et al., 2021).

Uma coorte que comparou o impacto da gravidez nas respostas humorais ao SARS-CoV-2 entre gestantes e não gestantes, evidenciou uma redução na produção de NAb no subconjunto de mulheres grávidas. Adicionalmente, observou-se que essa redução foi acompanhada pela diminuição das titulações dos anticorpos anti-S-RBD, sugerindo que a imunidade humoral frente à infecção seja reduzida nessa população quando comparada com mulheres não grávidas (Sherer et al., 2021).

Esses anticorpos neutralizantes são capazes de bloquear efetivamente a infecção, via proteína S, impedindo a ligação e entrada do vírus às células e, conseqüentemente, sua replicação dentro do corpo. Contudo, estudos que avaliam a detecção de anticorpos com função neutralizante contra o domínio RBD da proteína S precisam ser avaliados com cautela,

pois os testes de detecção de anticorpos, de forma geral, não pesquisam a função neutralizante, apenas se existe ou não a produção de anticorpo (Marot et al., 2021).

Sabe-se que esses anticorpos são persistentes, no entanto, poucos estudos realizaram um acompanhamento das titulações a longo prazo (Choe et al., 2021; Cosma et al., 2021), sendo questionável se a resposta do anticorpo à infecção pelo SARS-CoV-2 é suficiente para garantir a imunidade durante toda a gestação e limitar o risco de reinfecção.

Uma vez dentro da célula, o SARS-CoV-2 utiliza o maquinário hospedeiro para se replicar e, em seguida, é liberado da célula hospedeira juntamente aos padrões moleculares associados ao dano, que iniciam uma resposta inflamatória. Essa resposta inclui a liberação de interleucina (IL) 6 e interferon (IFN) 1, que recrutam monócitos, macrófagos e células T para o local da infecção, disparando mais sinais pró-inflamatórios em um *looping* de feedback positivo (Rangchaikul & Venketaraman, 2021; Zhong et al., 2021).

Para que não ocorra uma exacerbação da resposta imunológica, os fatores pró-inflamatórios IL-1, IL-6, IL-18, IFN- $\gamma$  e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) são contrabalanceados pelos fatores anti-inflamatórios protetores, NAb, IFN 1, IL-10 e células T regulatórias (Rahimzadeh & Naderi, 2021; Sherer et al., 2021).

Um grande estudo verificou que gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 com quadro grave apresentaram distúrbios imunológicos progressivos caracterizados pela diminuição de linfócitos, aumento de neutrófilos e da relação neutrófilo/linfócito (RNL), e níveis crescentes de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6 e da relação IL-6/10, além de maiores disfunções de coagulação (tempo de protrombina, fibrinogênio e D-dímero), quando comparadas às gestantes com quadros leves/assintomáticos (Zhong et al., 2021). Em especial, o aumento na IL-6 está correlacionado com maior mortalidade na infecção por SARS-CoV-2, sugerindo um estado fisiológico já vulnerável para mulheres grávidas (Darif et al., 2021).

Naturalmente, a gravidez já aumenta os níveis de fibrinogênio e D-dímero, induzindo um estado de hipercoagulabilidade, especialmente durante o terceiro trimestre, para reduzir o sangramento materno durante o parto. Porém, quando consideradas no contexto da COVID-19, a infecção grave por SARS-CoV-2 pode levar à coagulopatia devido a fatores como aumento da angiotensina II, diminuição da angiotensina vasodilatadora e liberação de citocinas. Nessas situações, os níveis de D-dímero servem como marcador hematológico prognóstico para a gravidade da doença (Miesbach & Makris, 2020). A essas pacientes, está indicada a heparina de baixo peso molecular durante o período perinatal (Zhou et al., 2021). Por esse motivo, enfatiza-se a dosagem desses marcadores imunológicos e de coagulação com intuito de prever a deterioração da doença para COVID-19 grave.

O curso da resposta imunológica muda à medida que a gravidez avança. O nível de células T e células *Natural Killers* (NK) diminui principalmente no primeiro trimestre e estabiliza ao longo do segundo e terceiro trimestres. Isso pode apontar para resultados desfavoráveis no início da gravidez com infecção por SARS-CoV-2. Por outro lado, a resposta das células TCD4 e Th1, bem como a taxa de fagocitose, começa a diminuir ligeiramente no primeiro trimestre e continua a diminuir rapidamente no segundo e terceiro trimestres (Zhou et al., 2021). Isso sugere uma maior suscetibilidade ao SARS-CoV-2 e um pior prognóstico para grávidas infectadas no terceiro trimestre (Abu-Raya et al., 2020).

Por fim, entende-se que os casos graves de COVID-19 surgem não como efeito direto da própria replicação viral, mas sim como resultado da resposta inflamatória exagerada do hospedeiro. Esta inflamação excessiva leva ao dano da integridade e função pulmonar. Também pode levar ao início de uma tempestade de citocinas, que pode resultar em síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), falência de órgãos multissistêmicos e um aumento subsequente no risco de mortalidade (Nile et al., 2020; Zhong et al., 2021; Zhou et al., 2021).



## **Desfecho materno**

Para além dos processos imunológicos envolvidos na infecção por SARS-COV-2 em gestantes, esse estudo também objetivou investigar os principais desfechos maternos relacionados a esse fenômeno.

Nesse sentido, um dos artigos analisados, realizado com 8 mulheres grávidas diagnosticadas com COVID-19 e que foram internadas no Hospital Infantil de Wuhan na China, no início da pandemia, revelou que não houve diferença significativa das contagens e porcentagens de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e proteína C reativa (PCR) entre gestantes com COVID-19 assintomática/leve e às não grávidas (Chen et al., 2021). Todavia, esses dados precisam ser analisados dentro das limitações do estudo, pois a amostra foi reduzida.

Um outro achado interessante foi que gestantes do terceiro trimestre infectadas pelo SARS-CoV-2 apresentaram resposta imune humoral normal, porém tiveram uma alta contagem de monócitos durante toda a infecção, e durante o período de recuperação, possuíram mais linfócitos do que o estágio inicial (Zhou et al., 2021), divergindo dos resultados do estudo de Savirón-Cornudella et al. (2021), que evidenciou a presença de leucocitose e linfopenia em metade das gestantes infectadas pelos SARS-CoV-2. A linfopenia é um achado comum em pacientes com a COVID-19 e pode ser explicada pela expressão do receptor ECA2 pelos linfócitos. Desta forma, haveria a infecção direta do SARS-CoV-2 a estas células, levando-as a lise (Xu et al., 2020). A linfopenia tende a ser mais intensa nos pacientes que necessitam de tratamento intensivo do que no grupo em que o curso da doença foi mais brando. Em um artigo recente, observou-se que 35% a 75% dos pacientes desenvolveram linfopenia e que esta foi uma característica frequente identificada entre os pacientes que foram a óbito (Lippi & Plebani, 2020).

Nota-se, então, a relevância de perceber os padrões clínicos e laboratoriais que podem indicar a gravidade dos sintomas entre as gestantes infectadas pelo SARS-COV-2, e assim, definir a conduta adequada. Até o momento, nota-se a predominância de casos assintomáticos e leves (febre, tosse, diarreia e falta de ar menor) em relação aos casos moderados e graves, como influência do predomínio de citocinas Th2 (Novoa et al., 2021). Nenhuma das mulheres grávidas analisadas neste manuscrito necessitou de tratamento intensivo ou internação em departamentos de infectologia (Chen et al., 2021; Savirón-Cornudella et al., 2021; Zhou et al., 2021). O número variável de casos graves pode estar relacionado às diferenças na viremia que, por sua vez, podem aumentar os riscos de lesões por má perfusão vascular (Edlow et al., 2020).

Assim, é possível afirmar que a chave para a definição dos efeitos adversos maternos é a própria gravidade clínica da infecção pelo SARS-CoV-2 e os achados desta revisão apontam que o desfecho gestacional das mulheres com o novo coronavírus mostram características clínicas semelhantes às de mulheres grávidas não infectadas (Chen et al., 2021; He et al., 2021; Savirón-Cornudella et al., 2021).

## **Transmissão vertical e desfecho perinatal**

Embora os desfechos analisados acerca da transmissão vertical do SARS-CoV-2 apresentem resultados divergentes, ora sugerindo a possibilidade da transferência (Fenizia et al., 2020; He et al., 2021; Zhou et al., 2021), ora a inviabilidade (Savirón-Cornudella et al., 2021), apesar de incomum, a transmissão vertical do SARS-CoV-2 já está confirmada (Zhang & Zhang, 2021). Vários fatores, como a carga viral, o tempo entre o início da doença e o parto e o estágio da gravidez, podem regular a transmissão vertical do SARS-CoV-2 (Fenizia et al., 2020; Poon et al., 2021).

Sabe-se que a placenta desempenha um papel importante na prevenção da transmissão materno-fetal de patógenos e essa função protetiva é conferida pelas células trofoblásticas. Contudo, a coexpressão dos ACE2 e das TMPRSS2 na placenta aumenta a susceptibilidade à infecção por SARS-CoV-2 (Mourad et al., 2021), com aumento do risco de infecção para o feto à medida que a gravidez progride, sobretudo devido à produção da angiotensina 1-7 pela ACE2, que facilita a vasodilatação na circulação materno-fetal e favorece à disseminação viral (Li et al., 2020).

Uma das explicações para que os casos de transmissão vertical sejam reduzidos surgiu recentemente em um estudo que comparou a presença da ACE2 nas placentas de dois grupos, o primeiro de mulheres que tiveram gestações normais e sem relato de infecção pelo novo coronavírus e o segundo de mulheres que tiveram COVID-19 durante a gravidez. O trabalho reportou que o ACE2 foi encontrado em menor quantidade na placenta de mulheres com COVID-19 do que nas com teste negativo, acreditando-se que o corpo da gestante elimine tais receptores para diminuir a infectividade e impedir que o feto seja contaminado pelo vírus (Taglauer et al., 2022).

No que se refere ao desfecho perinatal, apesar da concordância entre os estudos desta revisão de que os recém-nascidos de mulheres grávidas com SARS-CoV-2 apresentem resultados favoráveis, sem necessidade de terapia intensiva ou aumento da ocorrência de morte perinatal ou asfixia neonatal (He et al., 2021; Savirón-Cornudella et al., 2021), não se pode descartar a possibilidade de que as respostas inflamatórias possam gerar desregulações metabólicas, em especial, no final da gravidez (Chen et al., 2021).

Dessas, a hiperbilirrubinemia foi observada em três estudos analisados (Chen et al., 2021; He et al., 2021; Zhou et al., 2021). Essa alteração, isoladamente, poderia indicar icterícia fisiológica, mas também foi visto que as enzimas aspartato aminotransferase de 81% recém-nascidos e gama glutamil-transpeptidase (GGT) estavam aumentadas (He et al., 2021; Zhou et al., 2021), e a albumina sérica em 91% dos neonatos, reduzida (He et al., 2021). Esses resultados indicam a possibilidade de lesão hepática neonatal.

Também foi percebido que um prematuro (11,1%) apresentou insuficiência respiratória e sepse bacteriana (Chen et al., 2021) e outros três (33,3%) tiveram lesões menores de infecção nos pulmões, conforme demonstrado por tomografias computadorizadas (He et al., 2021). Essas lesões podem ser o resultado de COVID-19 ou podem ser lesões específicas de outras causas, como atraso na reabsorção do líquido amniótico. Além disso, lesões miocárdicas foram relatadas em três neonatos (33,3%), sem correlação com a infecção pelo SARS-CoV-2 (Chen et al., 2021), porém ZHOU et al. (2021) observaram níveis extremamente elevados de creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH), sendo um potencial para desregulação cardíaca.

Enquanto isso, vale a pena notar que foram encontrados danos renais precoces nos RN de mulheres grávidas SARS-CoV-2 positivo, devido ao aumento da cistatina C e  $\beta$ 2-microglobulina em todos os recém-nascidos. Tanto a cistatina C quanto a  $\beta$ 2-microglobulina são tidos como preditores da função renal no período pós-natal (He et al., 2021).

Tais resultados observados precisam ser interpretados com prudência, pois, apesar das desordens clínicas serem detectadas em neonatos cujas mães estavam infectadas pelo SARS-CoV-2, nenhum dos estudos estabeleceu relações de causa e efeito. Assim, não se pode afirmar que as alterações foram provenientes da infecção viral.

### **Limitações do estudo**

O estudo em tela tem algumas limitações. Devido à natureza inédita do assunto frente à recente pandemia, poucas investigações clínicas de base populacional foram publicadas na literatura determinando os aspectos imunológicos relacionados ao pior desfecho clínico de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão foram estudos observacionais com um pequeno tamanho de amostra e apresentam alto risco de viés por não considerarem fatores de confusão para a análise dos resultados. Desse modo, sugere-se que sejam realizados estudos clínicos longitudinais com amostra representativa, a fim de garantir uma melhor compreensão acerca da relação entre mecanismos imunológicos, COVID-19 e desfechos materno-fetais. Adicionalmente, a maioria dos estudos publicados até o momento avaliou pacientes no terceiro trimestre da gestação, o que impossibilita o entendimento da relação de causa e efeito dos dois trimestres iniciais com o COVID-19.

Apesar de suas limitações, esta revisão realizou uma extensa busca na literatura com critérios bem definidos, que

garantiu a inclusão de estudos publicados em periódicos de alto impacto e contribuiu para sintetizar os achados iniciais sobre o tema e oferecer uma interpretação inicial das publicações até o momento.

## 5. Conclusão

Os mecanismos imunológicos que ocorrem durante a gestação podem ser classificados em duas categorias. A primeira são os fatores que podem impedir a depuração imunológica de SARS-CoV-2 e incluem níveis diminuídos de células NK, células T CD4, Th1 e a diminuição da fagocitose. Em segundo lugar, os fatores que podem exacerbar a morbidade pelo SARS-CoV-2 por meio de estados hiper inflamatórios e incluem o aumento de citocinas, em especial, a IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ . Ainda, o aumento na ACE2 também pode levar ao aumento da ligação viral nas proteínas Spike e aumentar a infectividade.

A partir do levantamento realizado, fica evidente que o controle quantitativo de citocinas inflamatórias poderá ser visto como um dos alvos na tentativa de minimizar os efeitos danosos da COVID-19, além de serem utilizados como marcadores prognósticos da infecção na gestante.

As revisões dos estudos publicados recentemente ainda não permitem construir de forma concreta todas as complicações causadas pelo novo coronavírus em gestantes, no entanto, como relatado pelo presente artigo, não houve diferença entre as manifestações clínicas e laboratoriais de mulheres grávidas quando comparadas às não grávidas acometidas por SARS-CoV-2. As descobertas até agora são favoráveis, porém o risco materno e fetal não deve ser descartado.

Por fim, é notório que a melhor estratégia é a prevenção da infecção materna e conseqüentemente redução da exposição neonatal ao vírus. As pacientes devem ser monitoradas de acordo com *guidelines* de pré-natal, intraparto e pós-parto, viabilizando sempre a individualidade de cada paciente e sendo acompanhada por uma equipe multidisciplinar.

## Referências

- Abu-Raya, B., Michalski, C., Sadarangani, M., & Lavoie, P. M. (2020). Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, *11*, 575197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575197>
- Benton, D. J., Wrobel, A. G., Xu, P., Roustan, C., Martin, S. R., Rosenthal, P. B., Skehel, J. J., & Gamblin, S. J. (2020). Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature*, *588*(7837), 327–330. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0>
- Cavalcante, M. B., Cavalcante, C. T. de M. B., Sarno, M., Barini, R., & Kwak-Kim, J. (2021). Maternal immune responses and obstetrical outcomes of pregnant women with COVID-19 and possible health risks of offspring. *Journal of Reproductive Immunology*, *143*, 103250. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103250>
- Chen, Y., Pang, X., Ding, W., Peng, X., Yang, J., & Zhou, Y. (2021). Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Neonatal Outcomes of Pregnant Women with SARS-COV-2 Infection. *Current Medical Science*, *41*(2), 306–311. <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2347-9>
- Choe, P. G., Kim, K.-H., Kang, C. K., Suh, H. J., Kang, E., Lee, S. Y., Kim, N. J., Yi, J., Park, W. B., & Oh, M. (2021). Antibody Responses 8 Months after Asymptomatic or Mild SARS-CoV-2 Infection. *Emerging Infectious Diseases*, *27*(3), 928–931. <https://doi.org/10.3201/eid2703.204543>
- Cosma, S., Carosso, A. R., Corcione, S., Cusato, J., Borella, F., Antonucci, M., Marozio, L., Revelli, A., Preti, M., Ghisetti, V., Di Perri, G., & Benedetto, C. (2021). Longitudinal analysis of antibody response following SARS-CoV-2 infection in pregnancy: From the first trimester to delivery. *Journal of Reproductive Immunology*, *144*, 103285. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103285>
- Darif, D., Hammi, I., Kihel, A., El Idrissi Saik, I., Guessous, F., & Akarid, K. (2021). The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microbial Pathogenesis*, *153*, 104799. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104799>
- Edlow, A. G., Li, J. Z., Collier, A. Y., Atyeo, C., James, K. E., Boatman, A. A., Gray, K. J., Bordt, E. A., Shook, L. L., Yonker, L. M., Fasano, A., Diouf, K., Croul, N., Devane, S., Yockey, L. J., Lima, R., Shui, J., Matute, J. D., Lerou, P. H., & Alter, G. (2020). Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*, *3*(12), e2030455. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>
- Favre, G., Pomar, L., Musso, D., & Baud, D. (2020). 2019-nCoV epidemic: What about pregnancies? *The Lancet*, *395*(10224), e40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30311-1)

- Fenizia, C., Biasin, M., Cetin, I., Vergani, P., Mileto, D., Spinillo, A., Gismondo, M. R., Perotti, F., Callegari, C., Mancon, A., Cammarata, S., Beretta, I., Nebuloni, M., Trabattoni, D., Clerici, M., & Savasi, V. (2020). Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nature Communications*, *11*(1), 5128. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18933-4>
- Ferrer-Oliveras, R., Mendoza, M., Capote, S., Pratorcorona, L., Esteve-Valverde, E., Cabero-Roura, L., & Alijotas-Reig, J. (2021). Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *304*(1), 39–57. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06061-3>
- Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*, *35*(3), 266–271. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>
- He, Z., Fang, Y., Zuo, Q., Huang, X., Lei, Y., Ren, X., & Liu, D. (2021). Vertical transmission and kidney damage in newborns whose mothers had coronavirus disease 2019 during pregnancy. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *57*(2), 106260. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106260>
- Huang, Y., Tu, M., Wang, S., Chen, S., Zhou, W., Chen, D., Zhou, L., Wang, M., Zhao, Y., Zeng, W., Huang, Q., Xu, H., Liu, Z., & Guo, L. (2020). Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *36*, 101606. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101606>
- Li, M., Chen, L., Zhang, J., Xiong, C., & Li, X. (2020). The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLOS ONE*, *15*(4), e0230295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230295>
- Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, *58*(7), 1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
- Liu, H., Wang, L.-L., Zhao, S.-J., Kwak-Kim, J., Mor, G., & Liao, A.-H. (2020). Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *Journal of Reproductive Immunology*, *139*, 103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>
- Marot, S., Malet, I., Leducq, V., Zafilaza, K., Sterlin, D., Planas, D., Gothland, A., Jary, A., Dorgham, K., Bruel, T., Burrel, S., Boutolleau, D., Schwartz, O., Gorochoy, G., Calvez, V., & Marcelin, A.-G. (2021). Rapid decline of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among infected healthcare workers. *Nature Communications*, *12*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21111-9>
- Melenotte, C., Silvin, A., Goubet, A.-G., Lahmar, I., Dubuisson, A., Zumla, A., Raoult, D., Merad, M., Gachot, B., Hénon, C., Solary, E., Fontenay, M., André, F., Maeurer, M., Ippolito, G., Piacentini, M., Wang, F.-S., Ginhoux, F., Marabelle, A., ... Zitvogel, L. (2020). Immune responses during COVID-19 infection. *Oncotarget*, *9*(1), 1807836. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>
- Miesbach, W., & Makris, M. (2020). COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *26*, 107602962093814. <https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
- Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, *17*(8), 469–482. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.64>
- Mourad, M., Jacob, T., Sadovsky, E., Bejerano, S., Simone, G. S.-D., Bagalkot, T. R., Zucker, J., Yin, M. T., Chang, J. Y., Liu, L., Debelenko, L., Shawber, C. J., Firestein, M., Ouyang, Y., Gyamfi-Bannerman, C., Penn, A., Sorkin, A., Wapner, R., & Sadovsky, Y. (2021). Placental response to maternal SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports*, *11*(1), 14390. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93931-0>
- Nile, S. H., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., & Kai, G. (2020). COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, *53*, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
- Novoa, R. H., Quintana, W., Llancaí, P., Urbina-Quispe, K., Guevara-Ríos, E., & Ventura, W. (2021). Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *39*, 101919. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101919>
- Poon, L. C., Leung, B. W., Ma, T., Yu, F. N. Y., Kong, C. W., Lo, T. K., So, P. L., Leung, W. C., Shu, W., Cheung, K. W., Mounghmaithong, S., & Wang, C. C. (2021). Relationship between viral load, infection-to-delivery interval and mother-to-child transfer of ANTI-SARS-COV -2 antibodies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *57*(6), 974–978. <https://doi.org/10.1002/uog.23639>
- Qeadan, F., Mensah, N. A., Tingey, B., & Stanford, J. B. (2021). 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*, *21*(1), 305. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03772-y>
- Qiao, J. (2020). What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *The Lancet*, *395*(10226), 760–762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
- Rad, H. S., Röhl, J., Stylianou, N., Allenby, M. C., Bazaz, S. R., Warkiani, M. E., Guimaraes, F. S. F., Clifton, V. L., & Kulasinghe, A. (2021). The Effects of COVID-19 on the Placenta During Pregnancy. *Frontiers in Immunology*, *12*, 743022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.743022>
- Rahimzadeh, M., & Naderi, N. (2021). Toward an understanding of regulatory T cells in COVID-19: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, *93*(7), 4167–4181. <https://doi.org/10.1002/jmv.26891>
- Rangchaikul, P., & Venketaraman, V. (2021). SARS-CoV-2 and the Immune Response in Pregnancy with Delta Variant Considerations. *Infectious Disease Reports*, *13*(4), 993–1008. <https://doi.org/10.3390/idr13040091>
- Savirón-Cornudella, R., Villalba, A., Esteban, L. M., Tajada, M., Rodríguez-Solanilla, B., Andeyro-García, M., Zapardiel, J., Rite, S., Castán-Larraz, B., & Pérez-López, F. R. (2021). Screening of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection during labor and delivery using polymerase chain reaction and immunoglobulin testing. *Life Sciences*, *271*, 119200. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119200>

Sherer, M. L., Lei, J., Creisher, P. S., Jang, M., Reddy, R., Voegtline, K., Olson, S., Littlefield, K., Park, H.-S., Ursin, R. L., Ganesan, A., Boyer, T., Elsayed, N., Brown, D. M., Walch, S. N., Antar, A. A. R., Manabe, Y. C., Jones-Beatty, K., Golden, W. C., & Burd, I. (2021). Pregnancy alters interleukin-1 beta expression and antiviral antibody responses during severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(3), 301.e1-301.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.028>

Taglauer, E. S., Wachman, E. M., Juttukonda, L., Klouda, T., Kim, J., Wang, Q., Ishiyama, A., Hackam, D. J., Yuan, K., & Jia, H. (2022). Acute Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Pregnancy Is Associated with Placental Angiotensin-Converting Enzyme 2 Shedding. *The American Journal of Pathology*, S0002944022000116. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.12.011>

Wastnedge, E. A. N., Reynolds, R. M., van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, 101(1), 303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>

Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>

Zhang, H., & Zhang, H. (2021). Entry, egress and vertical transmission of SARS-CoV-2. *Journal of Molecular Cell Biology*, 13(3), 168–174. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjab013>

Zhong, Y., Cao, Y., Zhong, X., Peng, Z., Jiang, S., Tang, T., Chen, H., Li, X., Xia, Y., Cheng, Y., & Zhao, X. (2021). Immunity and coagulation and fibrinolytic processes may reduce the risk of severe illness in pregnant women with coronavirus disease 2019. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(4), 393.e1-393.e25. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.032>

Zhou, J., Wang, Y., Zhao, J., Gu, L., Yang, C., Wang, J., Zhang, H., Tian, Y., Tuo, H., Li, D., Wei, M., & He, B. (2021). The metabolic and immunological characteristics of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 40(3), 565–574. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04033-0>