

## Gestação como fator de risco para complicações por SARS-CoV-2

Pregnancy as a risk factor for complications by SARS-CoV-2

El embarazo como factor de riesgo de complicaciones por SARS-CoV-2

Recebido: 05/09/2022 | Revisado: 18/09/2022 | Aceitado: 20/09/2022 | Publicado: 27/09/2022

### **Luana Kelly Marques Villafuerte**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5704-0853>  
Universidade Salvador, Brasil  
E-mail: [luavillafuerte@gmail.com](mailto:luavillafuerte@gmail.com)

### **Sara Otoni Blanc**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6282-4422>  
Universidade Salvador, Brasil  
E-mail: [saraotoni06@gmail.com](mailto:saraotoni06@gmail.com)

### **Lahyse de Oliveira e Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0285-5208>  
Universidade Salvador, Brasil  
E-mail: [lahyseoliveira@gmail.com](mailto:lahyseoliveira@gmail.com)

### **Ester da Ressurreição Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5596-6097>  
Medicina FTC, Brasil  
E-mail: [estersantos@outlook.com](mailto:estersantos@outlook.com)

### **Luana Otoni Blanc**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-9015>  
Universidade Federal de São Paulo, Brasil  
E-mail: [lob\\_puc@yahoo.com.br](mailto:lob_puc@yahoo.com.br)

### **Juliana Fraga Vasconcelos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4553-0315>  
Medicina FTC, Brasil  
E-mail: [juliana.vasconcelos@ftc.edu.br](mailto:juliana.vasconcelos@ftc.edu.br)

### **Resumo**

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou pandemia pela COVID-19, com aproximadamente 192 milhões de infectados até julho de 2021. Gestantes são uma população de elevada vulnerabilidade para agravamento da doença, porquanto 27% delas apresentaram efeitos adversos, como interrupção da gravidez. Este estudo objetiva analisar os fatores que promovem susceptibilidade à infecção e agravamento pelo SARS-CoV-2 nas gestantes. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada de abril a novembro de 2021. Encontrou-se que, na gravidez, o sistema circulatório apresenta disfunção endotelial e ativação do sistema de coagulação, achado associado ao estado pró-trombótico gerado pelo SARS-CoV-2, favorecendo a ocorrência de patologias como acidente vascular cerebral. O aumento da progesterona na gestação estimula mudanças no sistema respiratório que diminuem a capacidade residual funcional e geram intolerância à hipóxia, permitindo maior susceptibilidade à infecção pelo vírus. Esse aumento hormonal altera o perfil imune Th1 e Th2, desequilíbrio encontrado também na COVID-19, contribuindo para a vulnerabilidade. Quanto às repercussões perinatais, ocorre propagação do vírus pela placenta, desencadeando uma resposta cruzada com o sistema imunológico materno, hipoperfusão placentária e outras complicações. Conclui-se que a soma dos fatores encontrados na gestante infectada pelo vírus torna-a mais vulnerável à forma grave da doença e a complicações fetais.

**Palavras-chave:** Gestação; Fator de risco; Complicações na gravidez; SARS-CoV-2; COVID-19.

### **Abstract**

In March 2020, the World Health Organization declared a COVID-19 pandemic, with approximately 192 million infected by July 2021. Pregnant women are a population of high vulnerability to the worsening of the disease, as 27% of them had adverse effects, such as interruption of pregnancy. This study aims to analyze the factors that promote susceptibility to infection and worsening by SARS-CoV-2 in pregnant women. This is a narrative review of the literature carried out from April to November 2021. It was found that, in pregnancy, the circulatory system presents endothelial dysfunction and activation of the coagulation system, a finding associated with the prothrombotic state generated by SARS-CoV-2, favoring the occurrence of pathologies such as stroke. The increase in progesterone during pregnancy stimulates changes in the respiratory system that decrease functional residual capacity and generate hypoxia intolerance, allowing greater susceptibility to virus infection. This hormonal increase alters the Th1 and Th2 immune profile, an imbalance also found in COVID-19, contributing to vulnerability. As for perinatal repercussions, the virus spreads across the placenta, triggering a cross-response with the maternal immune system, placental

hypoperfusion and other complications. It is concluded that the sum of the factors found in the pregnant woman infected by the virus makes her more vulnerable to the severe form of the disease and to fetal complications.

**Keywords:** Pregnancy; Risk factor; Pregnancy complications; SARS-CoV-2; COVID-19.

### Resumen

En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró una pandemia de COVID-19, con aproximadamente 192 millones de infectados para julio de 2021. Las mujeres embarazadas son una población de alta vulnerabilidad al empeoramiento de la enfermedad, ya que el 27% de ellas presentó efectos adversos, como interrupción del embarazo. Este estudio tiene como objetivo analizar los factores que promueven la susceptibilidad a la infección y empeoramiento por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas. Esta es una revisión narrativa de la literatura realizada de abril a noviembre de 2021. Se encontró que, en el embarazo, el sistema circulatorio presenta disfunción endotelial y activación del sistema de coagulación, hallazgo asociado al estado protrombótico generado por el SARS-CoV-2, favoreciendo la aparición de patologías como el ictus. El aumento de progesterona durante el embarazo estimula cambios en el sistema respiratorio que disminuyen la capacidad residual funcional y generan intolerancia a la hipoxia, permitiendo una mayor susceptibilidad a la infección por el virus. Este aumento hormonal altera el perfil inmunológico Th1 y Th2, un desequilibrio que también se encuentra en COVID-19, lo que contribuye a la vulnerabilidad. En cuanto a las repercusiones perinatales, el virus se disemina a través de la placenta, provocando una respuesta cruzada con el sistema inmunitario materno, hipoperfusión placentaria y otras complicaciones. Se concluye que la suma de los factores encontrados en la gestante infectada por el virus la hace más vulnerable a la forma grave de la enfermedad ya las complicaciones fetales.

**Palabras clave:** Embarazo; Factor de riesgo; Complicaciones del embarazo; SARS-CoV-2; COVID-19.

## 1. Introdução

Em 11 de Março de 2020, a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) foi caracterizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma pandemia causada por um novo coronavírus, o Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), fazendo com que diversos países do globo enfrentassem um verdadeiro caos na saúde (Cucinotta & Vanelli, 2020; Muldoon et al., 2020). Desde o início da pandemia até julho de 2021, a OMS já contabilizava 192.284.207 infectados em todo o mundo, com cerca de quatro milhões de mortes relacionadas à COVID-19 e letalidade global de 2,15% (World Health Organization, 2021). No Brasil, o número de óbitos atingiu 559.607 até agosto de 2021, com taxa de letalidade de 2,8% (Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS, 2022). Já são conhecidos os fatores para maior risco de agravamento da doença e, dentre eles, as gestantes representam uma população de elevada vulnerabilidade em surtos de doenças infecciosas (Dashraath et al., 2020). Na COVID-19, as mulheres grávidas registraram um total 911 óbitos no país até junho de 2021, com taxa de letalidade de 7,2% (Fundação Oswaldo Cruz, 2021).

Quanto à classificação, os coronavírus pertencem à família de RNA vírus envelopados que infectam mamíferos e aves causando doenças respiratórias e gastrointestinais (Cucinotta & Vanelli, 2020). Na espécie humana, a transmissão ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias, que se alojam, primordialmente, no sistema respiratório do hospedeiro, levando ao surgimento de quadro clínico inespecífico na forma leve e comum a diversas outras doenças respiratórias - tosse, febre, dor de cabeça, anosmia, diarreia e mialgia (Moore & Suthar, 2021; Rasmussen et al., 2020).

A COVID-19, de forma geral, pode desencadear patologias como pneumonia, estado hiperinflamatório, hipoxemia grave, estado pró-trombótico e disfunção cardíaca, levando a uma taxa de mortalidade variada e elevada morbidade (Bennett et al., 2021). No entanto, há relato do envolvimento de outros sistemas orgânicos na literatura, como o neurológico, cardiovascular, renal, hepático, endócrino, dermatológico e gastrointestinal (Moore & Suthar, 2021).

Percebe-se, de forma bem fundamentada, que a presença de determinados fatores de risco individuais está relacionada a maior risco de agravamento da doença e, conseqüente, aumento da mortalidade. Dentre esses destacam-se as neoplasias, as doenças hematológicas (anemia falciforme e talassemias), o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), a doença renal crônica, as doenças pulmonares crônicas, as doenças cardiovasculares, a hipertensão arterial, a diabetes mellitus, a obesidade, além de idade avançada, gestação e puerpério (Moore & Suthar, 2021).

Entre os indivíduos com fatores de risco, as gestantes representam um grupo de vulnerabilidade preocupante, haja

vista que 27% das mulheres que desenvolveram a doença apresentaram efeitos adversos durante a gestação, como interrupção da gravidez, parto prematuro e problemas na saúde psicológica (Dubey et al., 2020). O risco existe tanto para infecção viral inicial quanto para a manifestação de formas mais graves da doença e pode, inclusive, evoluir para óbito. A razão pela qual as gestantes estariam mais susceptíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 surge como questionamento principal para esse estudo, bem como o motivo pelo qual a letalidade neste grupo é elevada (7,2%) (Cruz, 2021) e quais seriam as complicações mais prevalentes da COVID-19 nessa população.

## 2. Metodologia

O presente estudo classifica-se como uma revisão narrativa de literatura, com caráter descritivo. Este tipo de revisão constitui-se por uma análise de literatura, sendo uma publicação ampla e apropriada para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou conceitual (Rother, 2007). Ademais, constitui-se de análises de literatura publicadas em livros, periódicos impressos, ou eletrônicos, na interpretação crítica do autor (Rother, 2007).

A revisão foi realizada com o objetivo de investigar as razões da maior susceptibilidade das gestantes à infecção pelo SARS-CoV-2 e ao agravamento da patologia. As variáveis de interesse incluem: as razões da maior susceptibilidade das gestantes a esta infecção, as complicações da COVID-19 mais prevalentes nessa população e consequências perinatais.

A coleta de dados foi realizada entre abril e novembro de 2021, sendo utilizadas as bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Cochrane, para levantamento dos artigos científicos. Para tanto, foram utilizados os descritores COVID-19, SARS-CoV-2, Pregnancy e childbirth e o operador booleano AND. Nesse período, foram encontrados um total de 3.449 artigos nas bases de dados utilizadas. Foram considerados elegíveis artigos originais publicados em qualquer idioma, disponíveis em texto completo, em qualquer das bases de dados citadas, sem restrição de tempo. Foram excluídos os artigos de opinião, artigos incompletos, resenhas e anais de congressos. Após a leitura e exclusão por títulos que não contemplavam o tema e de artigos repetidos, foi realizada a leitura do resumo dos artigos selecionados, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, com a escolha final de 33 artigos para a escrita do presente estudo (Tabela 1).

**Tabela 1.** Artigos incluídos nesta revisão.

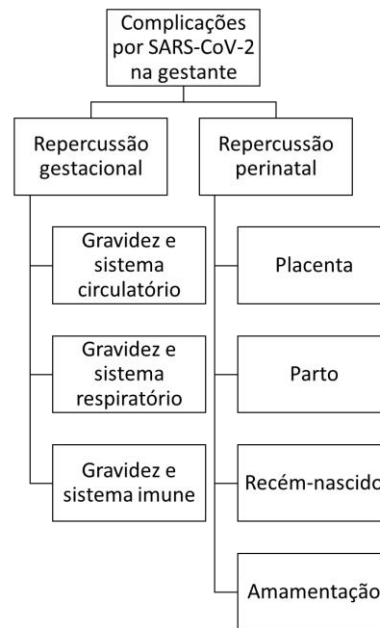
AUTOR/ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO
Liu et al., 2020	Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: a case series	Série de casos
Wang et al., 2020	A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China	Relato de caso
Yu et al., 2020	Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study	Coorte retrospectiva
Rivellese e Prediletto, 2020	ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia	Carta ao editor
Zhao et al., 2020	Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening	Revisão da literatura
Klok et al., 2020	Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19	Coorte retrospectiva
Cheng, Wang e Wang, 2020	Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19	Revisão da literatura
Elshafeey et al., 2020	A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth	Revisão da literatura
Gujski, Humeniuk e Bojar, 2020	Current State of Knowledge About SARS-CoV-2 and COVID-19 Disease in Pregnant Women	Revisão da literatura
Narang et al., 2020	SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review	Revisão da literatura

Kyle et al., 2020	A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic	Revisão da literatura
Kimberlim e Puopolo, 2020	Breast milk and COVID-19: What do we know?	Comentário editorial
Castro et al., 2020	Covid-19 and Pregnancy: An Overview	Revisão da literatura
Silva et al., 2020	Immunological aspects of coronavirus disease during pregnancy: an integrative review	Revisão da literatura
Walker et al., 2020	Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a review and critical analysis	Revisão da literatura
Todros, Masturzo e Francia, 2020	COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia	Expert opinions
Kirtipal, Bharadwaj e Kang, 2020	From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses	Revisão da literatura
Hanna, Hanna e Sharma, 2020	Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease?	Revisão da literatura
Patil et al., 2020	Newborns of COVID-19 mothers: short-term outcomes of colostrum and breastfeeding from the pandemic's epicenter	Estudo transversal retrospectivo
Dang et al., 2020	Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention	Revisão da literatura
Wenling et al., 2020	Pregnancy and COVID-19: management and challenges	Revisão da literatura
Tajbakhsh et al., 2020	COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up	Revisão da literatura
Vinayagam e Sattu, 2020	SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs	Revisão da literatura
Albuquerque, Monte e Araújo, 2020	Implicações da COVID-19 para pacientes gestantes	Revisão da literatura
Brandão et al., 2020	COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica	Revisão da literatura
Jafari et al., 2021	Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis	Revisão da literatura
Jaiswal et al., 2021	COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction	Coorte
Kim et al., 2021	Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19	Revisão da literatura
Wang et al., 2021	Impact of COVID-19 on Pregnancy	Revisão da literatura
Oakes et al., 2021	Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria	Coorte retrospectiva
Mohamadian et al., 2021	COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis	Revisão da literatura
Pikovsky et al., 2021	Euglycaemic ketoacidosis in pregnant women with COVID-19: two case reports	Relato de caso
Silva et al., 2021	Gestação e pandemia da COVID-19: Impactos no binômio materno-fetal	Revisão da literatura

Fonte: Autores (2022).

Na Tabela 1 constam os artigos que estruturaram o presente artigo, todavia, outros trabalhos, os quais constam nas referências, foram utilizados para embasar questões epidemiológicas, fisiológicas e patológicas. Após a seleção dos artigos, foram estruturados os seguintes passos: leitura dos resumos, estudo dos artigos, escolha dos materiais que contemplassem os objetivos deste estudo, análise crítica dos textos, coleta dos dados, discussão e detalhamento para a elaboração da redação. Os artigos foram selecionados de forma que melhor fundamentassem a atual questão de pesquisa e agrupados quanto à semelhança dos assuntos abordados, como no fluxograma representado a seguir (Figura 1).

**Figura 1** – Fluxograma.



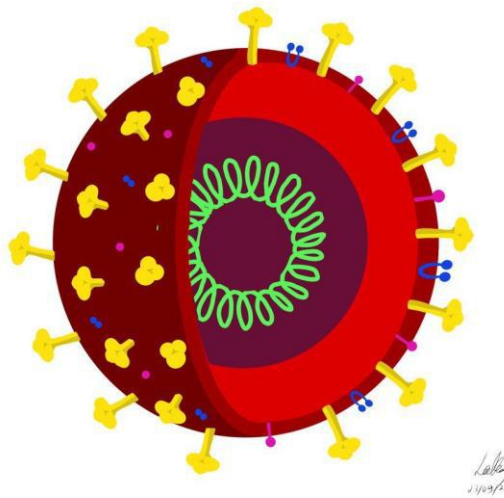
Fonte: Autores (2022).

A Figura 1 demonstra a subdivisão realizada para apresentação dos resultados do presente estudo, classificando as complicações por SARS-CoV-2 na gestante em repercussão gestacional e repercussão perinatal, a fim de facilitar a compreensão dos achados.

### 3. Repercussão Gestacional

SARS-CoV-2 faz parte da família Coronaviridae, vírus envelopados de RNA de fita simples e compostos pelas proteínas estruturais: envelope (E), membrana (M), nucleocapsídeo (N), spike (S) e proteínas acessórias, demonstradas na figura acima (Figura 2). A proteína transmembrana S é responsável por facilitar a ligação do envelope viral com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) presentes na superfície das células do hospedeiro, causando a entrada do vírus por endocitose ou por fusão direta com a membrana plasmática (Kirtipal et al., 2020). Esse receptor está presente principalmente nos pulmões, coração, vasos, trato gastrointestinal e rins (Castro et al., 2020; Mohamadian et al., 2021), além de poder ser encontrado nas grávidas em locais como placenta e útero (Zhao et al., 2020).

**Figura 2** – Componente estrutural do SARS COV 2.



Fonte: Autores (2022).

O receptor ACE2 é responsável por degradar a angiotensina II (ANG II), convertendo-a em angiotensina 1-7 (Dang et al., 2020), um peptídeo vasodilatador que modula e neutraliza a vasoconstrição gerada pela angiotensina II (Zhao et al., 2020). Dessa forma, ao utilizar esses receptores como via de entrada para as células e/ou provocar sua lise, o vírus promove uma regulação negativa de ACE2 que, conseqüentemente, permite uma maior atividade da angiotensina II, originando um estado pró-hipertensivo (Rivellese & Prediletto, 2020). Essa regulação negativa do receptor ACE2 ocasiona uma má perfusão de órgãos e, nas gestantes, isso se reflete também na placenta, sendo prejudicial ao desenvolvimento fetal (Dang et al., 2020).

A ANG II exerce um papel pró-inflamatório (Bernstein et al., 2018), por meio da ativação de células imunológicas, como os macrófagos, que estimulam o aumento de citocinas, a exemplo do IL-6 (Recinos et al., 2007), o qual desencadeia lesões em órgãos por infiltração desse leucócito, sugestivo na origem do dano pulmonar (Forrester et al., 2018; Marshall et al., 2004). Na gestante, essa regulação negativa do receptor ACE2 ocasiona uma má perfusão de órgãos e afeta também a placenta, sendo prejudicial ao desenvolvimento fetal (Dang et al., 2020). Em contrapartida, ao degradar a ANG II, o receptor ACE2 pode exercer efeito protetor para o organismo (Rivellese & Prediletto, 2020), podendo ser uma possibilidade para o tratamento de doenças como a COVID-19 (Cheng et al., 2020). O processo inflamatório fundamenta, assim, a elevada taxa de letalidade entre mulheres grávidas (Cruz, 2021), e a suscetibilidade das mesmas como mencionado anteriormente, quando infectadas pelo SARS-CoV-2.

### 3.1 Gravidez e Sistema Circulatório

Ainda são investigadas as explicações para a vulnerabilidade das gestantes frente ao COVID-19, tendo como possível fator causal a superexpressão dos componentes do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) em grávidas, inclusive do receptor ACE2 (Narang et al., 2020). Essa regulação positiva do ACE2 contribui para diminuição da pressão sanguínea durante a gestação, porém se torna um risco para a infecção pelo SARS-CoV-2 (Todros et al., 2020), o que fomenta a ideia de que as puérperas tem elevado risco de contrair a doença e de apresentarem complicações, quando infectadas pelo SARS-CoV-2.

Na Covid-19 pode ocorrer mecanismo semelhante ao que acontece na pré-eclâmpsia, doença em que há aumento da angiotensina II e diminuição da angiotensina 1-7, ocasionando vasoconstrição e isquemia, componentes da disfunção microvascular (Narang et al., 2020). A disfunção endotelial gerada ativa o sistema de coagulação (Federação Brasileira das



Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2017), uma causa para complicações como acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Comorbidades essas que têm sido comuns durante a pandemia (Klok et al., 2020), e que contribuem com a hipótese da vulnerabilidade das gestantes e regulação negativa do receptor ACE2.

Na gestação, os elementos que compõem a Tríade de Virchow corroboram significativamente para a trombofilia (Febrasgo, 2017). A estase venosa é justificada pelo aumento do útero, que comprime as veias cava e ilíaca comum esquerda e pela diminuição do tônus venoso devido ação relaxante da progesterona (de Oliveira & Marques, 2016). O corpo lúteo, nas primeiras dez semanas de gestação, e a placenta são responsáveis pelo aumento dos níveis de estrogênio (Kodogo et al., 2019), hormônio associado a um aumento da geração de fibrina, diminuição da atividade fibrinolítica e aumento dos fatores de coagulação II, VII, VIII e X, que contribuem para uma hipercoagulabilidade. Ademais, a lesão endotelial é desencadeada pelos processos de nidação, remodelamento das artérias uteroespiraladas e, por fim, pela expulsão placentária. Esses componentes protegem a gestante de hemorragias durante o parto ou o aborto, porém elevam o risco para tromboembolismo venoso (de Oliveira & Marques, 2016; Ministério da Saúde. Conitec., 2019).

Além dos fatores fisiológicos da gestante favoráveis à trombose, o SARS-CoV-2 também se relaciona com um estado pró-trombótico. Na forma mais grave da doença pode ocorrer uma disfunção das células endoteliais, que resulta em maior produção de trombina e diminuição da fibrinólise, fatores associados à condição de hipercoagulabilidade (Vinayagam & Sattu, 2020). Ademais, a hipóxia característica da doença aumenta a viscosidade do sangue, causando a estase sanguínea, outro fator contribuinte para tromboes (Brandão et al., 2020). Laboratorialmente, essas alterações são marcadas por elevação do D dímero, dos produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio (Vinayagam & Sattu, 2020). Dessa forma, é traçado um paralelo entre a exacerbação do estado de hipercoagulabilidade, causado pela fisiologia da gravidez e agravada pelas alterações virais, e a maior mortalidade da doença nas gestantes.

### **3.2 Gravidez e Sistema Respiratório**

Devido a ação da progesterona, ocorrem várias mudanças no sistema respiratório durante a gravidez, inclusive anatômicas, como o relaxamento dos ligamentos das costelas no primeiro trimestre, além da elevação do diafragma à medida que o útero cresce. O ângulo subcostal e o diâmetro transversal da cavidade torácica aumentam no terceiro trimestre (Wise et al., 2006). Essas mudanças anatômicas reduzem a conformidade do tórax, diminuem a capacidade residual funcional, tornando-as intolerantes a hipóxia, além do aumento da taxa de metabolismo, do consumo de oxigênio, do edema na mucosa do trato respiratório e aumento do volume sistólico, fatores favoráveis a infecções respiratórias graves (Castro et al., 2020; Zhao et al., 2020).

Dentre as alterações hormonais que ocorrem durante a gravidez, a elevação da progesterona é responsável pela hiperventilação (Jensen et al., 2007). Por meio dela, há o aumento da pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) e diminui a pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), levando a uma alcalose respiratória leve com excreção renal compensatória de bicarbonato (Pikovskiy et al., 2021), cenário que facilita a oxigenação da placenta, ao desviar a curva de dissociação da oxihemoglobina para direita (Wise et al., 2006). Dessa forma, essas modificações tornam as gestantes mais suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que ocorre uma diminuição da capacidade de compensar o quadro respiratório (Oakes et al., 2021) quando comparadas a outros indivíduos com padrão respiratório normal (Zhao et al., 2020).

### **3.3 Gravidez e Sistema Imune**

A primeira linha de defesa do organismo é a imunidade inata, a qual exerce a função de reconhecer as moléculas liberadas pelas células danificadas ou necróticas através dos padrões moleculares associados ao dano (DAMP, do inglês, damage-associated molecular patterns), além de iniciar o reparo tecidual e a proteção contra micro-organismos (Abbas et al.,

2017). Seus componentes imunológicos incluem, principalmente, macrófagos, células dendríticas, células natural killer (NK) e neutrófilos (Abbas et al., 2019). Dentre esses, macrófagos e células dendríticas secretam citocinas, como interleucina 15 (IL-15), interferon tipo I (IFN I) e IL-12, que estimulam células NK a eliminarem infecções por microrganismos intracelulares obrigatórios, a exemplo dos vírus (Abbas et al., 2017).

No sistema imune celular, os linfócitos T auxiliares CD4+ são um subconjunto de linfócitos que realizam a defesa contra diversas infecções. Essa proteção decorre da diferenciação em dois subgrupos efetores: células T auxiliares tipo 1 (Th1) e células T auxiliares tipo 2 (Th2). Na resposta Th1, o IFN- $\gamma$  é um potente ativador de macrófagos, os quais são responsáveis pelo extermínio de microrganismos intracelulares e pela amplificação de respostas das células (Abbas et al., 2017; Machado et al., 2004). Com ativação dessa via, ocorre a produção de citocinas como IL-12, IL-18 e interferons do tipo 1, sendo o último importante por efeito antiviral direto (Carsetti et al., 2020). Na resposta Th2, além do estímulo à imunidade contra parasitas helmínticos, há ativação alternativa de macrófagos que suprime a resposta microbicida pelas células Th1, e promove o reparo tecidual, o que pode contribuir para fibrose e danos teciduais (Abbas et al., 2017, 2019). Para a via Th2, as citocinas indutoras e efetoras de suas ações incluem a IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (Abbas et al., 2019; Varella & Forte, 2001). A eficiência da resposta imune será determinada pelo equilíbrio entre a resposta Th1 e Th2, assim como a desregulação da via pode exacerbar doenças (de Souza et al., 2010).

Acredita-se que uma das ações da progesterona consiste em suprimir a resposta imune materna a fim de proteger o feto, um “corpo estranho”. Essa alteração do equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 na gestação, aumenta a resposta mediada por Th2, bem como aumenta a susceptibilidade à infecção por patógenos intracelulares, como os vírus (C. R. A. C. Da Silva et al., 2020; Oakes et al., 2021). Assim, essas alterações imunológicas decorrentes da gravidez, ao passo que permitem a manutenção da gravidez (Gujski et al., 2020; Jafari et al., 2021), também acabam por aumentar o risco de infecções virais, por exemplo (Zhao et al., 2020).

Bem como ocorre na gestação, há o desequilíbrio entre o perfil Th1 e Th2 na COVID-19, devido a uma falha na resposta inicial de IFN tipo I e III. Nos casos de maior gravidade (Kim et al., 2020), a falha de resposta Th1 inicial resulta em uma resposta tardia e excessiva, envolvida na gravidade da doença. Com isso, a tempestade inflamatória que ocorre nos casos de maior gravidade da doença, em conjunto com a maior susceptibilidade à infecção encontrada na gravidez, torna esse momento da vida da mulher um período de grande preocupação em relação à COVID-19 (Tajbakhsh et al., 2021), com elevado potencial de comprometer o desenvolvimento fetal (Albuquerque et al., 2020; Yao et al., 2020).

## **4. Repercussões Perinatais**

Dada todas essas modificações no organismo da gestante, concomitantemente à infecção por COVID-19, faz-se necessário o aumento da atenção a essas pacientes, devido ao risco de restrição do crescimento fetal, aborto, pré-eclâmpsia, trabalho de parto prematuro e hemorragia pós-parto (Dang et al., 2020; Jafari et al., 2021).

### **4.1 Placenta**

A propagação do vírus pela placenta ocorre pelos receptores de ACE2, o que pode desencadear uma resposta cruzada com o sistema imunológico materno, possibilitando a transmissão vertical (Hanna et al., 2020). Além disso, existem evidências histopatológicas de hipoperfusão placentária, microtrombos, deposição de fibrina e oclusão das artérias placentárias (Jaiswal et al., 2021). Devido ao grande risco para mãe e bebê, a avaliação do suprimento do cordão umbilical e da placenta é uma medida preventiva pertinente para a saúde de ambos, assim como o controle da pressão arterial e do desenvolvimento fetal (Dang et al., 2020).



#### 4.2 Parto

Não existem evidências de que o parto cesáreo é obrigatório em pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2 (L. T. Silva et al., 2021; Wenling et al., 2020). No entanto, por razões não descritas, esse costuma ser o método de escolha, como demonstrado em um estudo de caso com 13 grávidas, as quais todas realizaram cesariana, sendo metade cesáreas de emergência (Castro et al., 2020). Apesar de ser o método de escolha, de acordo com Walker et al., o parto cesariano apresenta maior porcentagem (5,3%) de exposição ao vírus (Walker et al., 2020). O momento e a via de parto devem ser embasados na gravidade da doença, comorbidades e histórico obstétrico e condições fetais, de forma individualizada (L. T. Silva et al., 2021; Wenling et al., 2020).

#### 4.3 Recém-Nascido

Em dois estudos realizados com mães infectadas por COVID-19 no período perinatal, a maioria dos recém-nascidos testaram negativo ao exame de reação em cadeia de polimerase em tempo real (PCR-RT) e dos que testaram positivo, não apresentaram sintomas e nem complicações (Kyle et al., 2020; Patil et al., 2020). Apenas nasceram prematuros os bebês de mães em estado crítico (Kyle et al., 2020). Como medidas de cuidado, esses recém-nascidos devem ser submetidos a avaliações dos sinais vitais, de forma a monitorar o surgimento de sintomas (Wenling et al., 2020).

#### 4.4 Amamentação

O SARS-CoV-2 não foi detectado no leite materno (Elshafeey et al., 2020), porém a transmissão para o neonato pode ocorrer pelo contato com as partículas respiratórias da mãe durante a amamentação (Rasmussen et al., 2020; S. Wang et al., 2020). Dessa forma, deve ser estimulada a amamentação através do leite ordenhado via bomba (Kimberlin et al., 2021). Caso a mãe deseje amamentar diretamente o bebê, recomenda-se a utilização de máscara e lavagem adequada das mãos (C. L. Wang et al., 2021).

### 5. Conclusão

Houve um grande incremento de dados e estudos publicados sobre a COVID-19, o que permitiu o aumento da compreensão sobre os mecanismos envolvidos na infecção e na interação entre o vírus e as células humanas, incluindo os aspectos da fisiopatologia da doença. Entretanto, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas.

Os dados apresentados resumizam o que está publicado na literatura científica sobre os aspectos que tentam justificar a maior susceptibilidade da gestante à COVID-19. São pontuadas questões relacionadas ao vírus, como indução da redução da ACE2 e aumento de ANG II, e outras alterações relacionadas com a gestação, como disfunção endotelial, diminuição da capacidade respiratória residual funcional e desequilíbrio do perfil imune. A soma de tais fatores encontrados na gestante infectada pelo vírus, torna-a mais vulnerável à forma grave da doença, à maior letalidade e a complicações fetais.

Para consolidar os riscos e as reais consequências para a mãe e para feto, ainda se fazem necessárias mais pesquisas que envolvam grávidas infectadas por SARS-CoV-2. Fator esse limitante do presente estudo, cuja resolução apoiará a produção de guias de condutas e embasamento de práticas clínicas, bem como protocolos assistenciais sobre o manejo da gestante, do parto e do recém-nascido. Vale ressaltar a importância de, em futuras pesquisas, avaliar as consequências do SARS-CoV-2 nas puérperas e nas crianças a longo prazo, com o objetivo de ampliar a população analisada e aprofundar o conhecimento sobre a infecção por COVID-19.

### Referências

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2017). *Imunologia Básica* (5th ed.). Elsevier.

Abbas, A. K., Lichtman, A. J., & Pillai, S. (2019). *Imunologia Celular e Molecular* (9th ed.). Elsevier.

Albuquerque, L. P. de, Monte, A. V. L., & Araújo, R. M. S. de. (2020). Implicações da COVID-19 para pacientes gestantes. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(10), e4632–e4632. <https://doi.org/10.25248/REAS.E4632.2020>

Bennett, T. D., Moffitt, R. A., Hajagos, J. G., Amor, B., Anand, A., Bissell, M. M., Bradwell, K. R., Bremer, C., Byrd, J. B., Denham, A., DeWitt, P. E., Gabriel, D., Garibaldi, B. T., Girvin, A. T., Guinney, J., Hill, E. L., Hong, S. S., Jimenez, H., Kavuluru, R., & Rutter, J. (2021). Clinical Characterization and Prediction of Clinical Severity of SARS-CoV-2 Infection Among US Adults Using Data From the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Network Open*, 4(7), e2116901–e2116901. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.16901>

Bernstein, K. E., Khan, Z., Giani, J. F., Cao, D. Y., Bernstein, E. A., & Shen, X. Z. (2018). Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. In *Nature Reviews Nephrology* (14(5), 325–336). NIH Public Access. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.15>

Brandão, S. C. S., Godoi, E. T. A. M., Ramos, J. de O. X., de Melo, L. M. M. P., & Sarinho, E. S. C. (2020). Severe COVID-19: Understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. In *Jornal Vascular Brasileiro* (Vol. 19, pp. 1–11). <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>

Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. (2022). Coronavírus Brasil. Ministério Da Saúde. <https://covid.saude.gov.br/>

Carsetti, R., Zaffina, S., Piano Mortari, E., Terreri, S., Corrente, F., Capponi, C., Palomba, P., Mirabella, M., Cascioli, S., Palange, P., Cuccaro, I., Milito, C., Zumla, A., Maeurer, M., Camisa, V., Vinci, M. R., Santoro, A., Cimini, E., Marchioni, L., & Locatelli, F. (2020). Different Innate and Adaptive Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection of Asymptomatic, Mild, and Severe Cases. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.610300>

Castro, P., Matos, A. P., Werner, H., Lopes, F. P., Tonni, G., & Araujo Júnior, E. (2020). Covid-19 and Pregnancy: An Overview. In *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* (42(7), 420–426). Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713408>

Cheng, H., Wang, Y., & Wang, G. Q. (2020). Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. In *Journal of Medical Virology* (92(7), 726–730). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>

Cruz, F. O. (2021). Observatório Covid-19 destaca alta mortalidade materna. <https://portal.fiocruz.br/noticia/observatorio-covid-19-destaca-alta-mortalidade-materna>

Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. In *Acta Biomedica* (91(1), 157–160). Mattioli 1885. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>

Da Silva, C. R. A. C., De Oliveira, L. V., Lopes, L. P., Dos Santos, W. A. G., & Agra, I. K. R. (2020). Immunological aspects of coronavirus disease during pregnancy: an integrative review. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66(5), 696–700. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.5.696>

Dang, D., Wang, L., Zhang, C., Li, Z., & Wu, H. (2020). Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention. In *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* (46(10), 1951–1957). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1111/jog.14406>

Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., Choolani, M., Mattar, C., & Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(6), 521. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2020.03.021>

de Oliveira, A. L. M. L., & Marques, M. A. (2016). Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação. In *Jornal Vascular Brasileiro* (15(4), 293–301). <https://doi.org/10.1590/1677-5449.006616>

de Souza, A. W. S., Mesquita, D., Araújo, J. A. P., Catelan, T. T. T., Cruvinel, W. de M., Andrade, L. E. C., & da Silva, N. P. (2010). Immune system - part III the delicate balance of the immune system between tolerance and autoimmunity. In *Revista Brasileira de Reumatologia* (50(6), 665–694). Sociedade Brasileira de Reumatologia. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000600007>

Dubey, P., Reddy, S. Y., Manuel, S., & Dwivedi, A. K. (2020). Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 252, 490. <https://doi.org/10.1016/J.EJOG.2020.07.034>

Elshafeey, F., Magdi, R., Hindi, N., Elshebiny, M., Farrag, N., Mahdy, S., Sabbour, M., Gebri, S., Nasser, M., Kamel, M., Amir, A., Maher Emara, M., & Nabhan, A. (2020). A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. In *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (150(1), 47–52). *Int J Gynaecol Obstet*. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13182>

FEBRASGO. (2017). Avaliação do Risco e Prevenção de Tromboembolismo no Pré-Natal. <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/117-avaliacao-do-risco-e-prevencao-de-tromboembolismo-no-pre-natal?highlight=WYJ0cm9tYm9zZSJD>

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. (2017). Pré-eclâmpsia. Série Orientações e Recomendações FEBRASGO, 56.

Forrester, S. J., Booz, G. W., Sigmund, C. D., Coffman, T. M., Kawai, T., Rizzo, V., Scalia, R., & Eguchi, S. (2018). Angiotensin II signal transduction: An update on mechanisms of physiology and pathophysiology. In *Physiological Reviews* (98(3), 1627–1738). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2017>

Fundação Oswaldo Cruz. (2021). Boletim do Observatório Covid-19 - semanas epidemiológicas 20 e 21 de 2021 - Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz): Ciência e tecnologia em saúde para a população brasileira. Ministério Da Saúde. <https://portal.fiocruz.br/documento/boletim-do-observatorio-covid-19-semanas-epidemiologicas-20-e-21-de-2021>

Gujski, M., Humeniuk, E., & Bojar, I. (2020). Current state of knowledge about SARS-CoV-2 and COVID-19 disease in pregnant women. *Medical Science Monitor*, 26. <https://doi.org/10.12659/MSM.924725>

Hanna, N., Hanna, M., & Sharma, S. (2020). Is pregnancy an immunological contributor to severe or controlled COVID-19 disease? *American Journal of Reproductive Immunology*, 84(5), e13317. <https://doi.org/10.1111/aji.13317>

- Jafari, M., Pormohammad, A., Sheikh Neshin, S. A., Ghorbani, S., Bose, D., Alimohammadi, S., Basirjafari, S., Mohammadi, M., Rasmussen-Ivey, C., Razizadeh, M. H., Nouri-Vaskeh, M., & Zarei, M. (2021). Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. In *Reviews in Medical Virology* (31(5), 1–16). *Rev Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
- Jaiswal, N., Puri, M., Agarwal, K., Singh, S., Yadav, R., Tiwary, N., Tayal, P., & Vats, B. (2021). COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 259, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.049>
- Jensen, D., Webb, K. A., & O'Donnell, D. E. (2007). Chemical and mechanical adaptations of the respiratory system at rest and during exercise in human pregnancy. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 32(6), 1239–1250. <https://doi.org/10.1139/H07-120>
- Kim, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., Kronbichler, A., & Shin, J. Il. (2020). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. In *Theranostics* (11(1), 316–329). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/thno.49713>
- Kimberlin, D. W., Puopolo, K. M., & Kimberlin, D. W. (2021). Breast Milk and COVID-19: What Do We Know? In *Clinical Infectious Diseases* (72(1), 131–132). *Clin Infect Dis*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa800>
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. In *Infection, Genetics and Evolution* (85, p. 104502). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, 191, 145–147. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Kodogo, V., Azibani, F., & Sliwa, K. (2019). Role of pregnancy hormones and hormonal interaction on the maternal cardiovascular system: a literature review. In *Clinical Research in Cardiology* (Vol. 108, Issue 8, pp. 831–846). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01441-x>
- Kyle, M. H., Glassman, M. E., Khan, A., Fernández, C. R., Hanft, E., Emeruwa, U. N., Scripps, T., Walzer, L., Liao, G. V., Saslaw, M., Rubenstein, D., Hirsch, D. S., Keown, M. K., Stephens, A., Mollicone, I., Bence, M. L., Gupta, A., Sultan, S., Sibbles, C., & Dumitriu, D. (2020). A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic. *Seminars in Perinatology*, 44(7), 151286. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151286>
- Machado, P. R. L., Carvalho, L., Araújo, M. I. A. S., & Carvalho, E. M. (2004). Immune response mechanisms to infections. In *Anais Brasileiros de Dermatologia* (79(6), 647–664). Sociedade Brasileira de Dermatologia. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962004000600002>
- Marshall, R. P., Gohlke, P., Chambers, R. C., Howell, D. C., Bottoms, S. E., Unger, T., McAnulty, R. J., & Laurent, G. J. (2004). Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 286(1), 156–164. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00313.2002>
- Ministério da Saúde. Conitec. (2019). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Prevenção de Tromboembolismo Venoso em Gestantes com Trombofilia. 250. <http://conitec.gov.br>
- Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., & Esmaeilzadeh, A. (2021). COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. In *Journal of Gene Medicine* (23(2)). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>
- Moore, K. M., & Suthar, M. S. (2021). Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538, 180–186. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2020.12.064>
- Muldoon, K. M., Fowler, K. B., Pesch, M. H., & Schleiss, M. R. (2020). SARS-CoV-2: Is it the newest spark in the TORCH? *Journal of Clinical Virology*, 127, 104372. <https://doi.org/10.1016/J.JCV.2020.104372>
- Narang, K., Enninga, E. A. L., Gunaratne, M. D. S. K., Ibirogha, E. R., Trad, A. T. A., Elrefaei, A., Theiler, R. N., Ruano, R., Szymanski, L. M., Chakraborty, R., & Garovic, V. D. (2020). SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. In *Mayo Clinic Proceedings* (95(8), 1750–1765). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
- Oakes, M. C., Kernberg, A. S., Carter, E. B., Foeller, M. E., Palanisamy, A., Raghuraman, N., & Kelly, J. C. (2021). Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*, 3(3), 100319. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100319>
- Patil, U. P., Maru, S., Krishnan, P., Carroll-Bennett, R., Sanchez, J., Noble, L., & Wasserman, R. (2020). Newborns of COVID-19 mothers: short-term outcomes of colostrating and breastfeeding from the pandemic's epicenter. In *Journal of Perinatology* (40(10), 1455–1458). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0765-3>
- Pikovsky, M., Tan, M. Y., Ahmed, A., Sykes, L., Agha-Jaffar, R., & Yu, C. K. H. (2021). Euglycaemic ketoacidosis in pregnant women with COVID-19: two case reports. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03928-w>
- Rasmussen, S. A., Smulian, J. C., Lednický, J. A., Wen, T. S., & Jamieson, D. J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (222(5), 415–426). *Am J Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
- Recinos, A., LeJeune, W. S., Sun, H., Lee, C. Y., Tieu, B. C., Lu, M., Hou, T., Boldogh, I., Tilton, R. G., & Brasier, A. R. (2007). Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis*, 194(1), 125–133. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.013>
- Rivellese, F., & Prediletto, E. (2020). ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. In *Autoimmunity Reviews* (19(6), 102536). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102536>

- Rother, E. T. (2007). Systematic literature review X narrative review. In *ACTA Paulista de Enfermagem* (20(2), pp. v–vi). Escola Paulista de Enfermagem, Universidade Federal de São Paulo. <https://doi.org/10.1590/s0103-21002007000200001>
- Silva, L. T., Meurer, N. C., Rodrigues, D. A. C., Rahal, Y. A., Souza, I. A. de, Caran, L. L., Cruz, I. M., Romera, L. de O., Almeida, L. B. de, Ribeiro, I. P. de A., Nunes, T. D. A., Ferracini, G. F., Polizeli, L. B., Gonçalves, F., & Gonçalves, F. da S. (2021). Gestação e pandemia da COVID-19: Impactos no binômio materno-fetal. *Research, Society and Development*, 10(7), e23510716416. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16416>
- Tajbakhsh, A., Gheibi Hayat, S. M., Taghizadeh, H., Akbari, A., Inabadi, M., Savardashtaki, A., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2021). COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. In *Expert Review of Anti-Infective Therapy* (19(3), 345–357). Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>
- Todros, T., Masturzo, B., & De Francia, S. (2020). COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. In *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* (Vol. 253, p. 330). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.007>
- Varella, P. P. V., & Forte, W. C. N. (2001). Citocinas: revisão. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, 24, 146–154. <http://www.sbai.org.br/revistas/Vol244/citocinas.htm>
- Vinayagam, S., & Sattu, K. (2020). SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. In *Life Sciences* (Vol. 260, p. 118431). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118431>
- Walker, K. F., O'Donoghue, K., Grace, N., Dorling, J., Comeau, J. L., Li, W., & Thornton, J. G. (2020). Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. In *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 127, Issue 11, pp. 1324–1336). BJOG. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16362>
- Wang, C. L., Liu, Y. Y., Wu, C. H., Wang, C. Y., Wang, C. H., & Long, C. Y. (2021). Impact of covid-19 on pregnancy. *International Journal of Medical Sciences*, 18(3), 763–767. <https://doi.org/10.7150/IJMS.49923>
- Wang, S., Guo, L., Chen, L., Liu, W., Cao, Y., Zhang, J., & Feng, L. (2020). A case report of neonatal 2019 coronavirus disease in China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 853–857. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa225>
- Wenling, Y., Junchao, Q., Zhirong, X., & Shi, O. (2020). Pregnancy and COVID-19: Management and challenges. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 62, 1–9. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062062>
- Wise, R. A., Polito, A. J., & Krishnan, V. (2006). Respiratory physiologic changes in pregnancy. In *Immunology and Allergy Clinics of North America* (26(1), 1–12). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2005.10.004>
- World Health Organization. (2021). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. In World Health Organization (pp. 1–5). <https://covid19.who.int/>
- Yao, X. H., Li, T. Y., He, Z. C., Ping, Y. F., Liu, H. W., Yu, S. C., Mou, H. M., Wang, L. H., Zhang, H. R., Fu, W. J., Luo, T., Liu, F., Chen, C., Xiao, H. L., Guo, H. T., Lin, S., Xiang, D. F., Shi, Y., Li, Q. R., & Bian, X. W. (2020). A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi = Chinese Journal of Pathology*, 49(5), 411–417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
- Zhao, X., Jiang, Y., Zhao, Y., Xi, H., Liu, C., Qu, F., & Feng, X. (2020). Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. In *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (39(7), 1209–1220). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03897-6>