



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2025/1

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Amanda Lisboa Vilar
Amanda Vieiras Pessini
Antônia Stumpf Martins
Augusto Nicaretta
Beatriz Padoin Camilo
Bruna Fernandes Lau de Oliveira
Bruno Goularte da Silveira
Carlos Jean Panke Oleiniczak
Cesar Augusto Weschenfelder
Cristina Ribeiro Longo
Dalvan Kasper Steffens
Débora R. da Rocha Rodrigues
Débora V. Mendonça Sant'Anna
Denilson Doncatto Filho
Eduarda Souza de Oliveira
Fernanda Mello
Filipe Novaes de Gois
Flora Rodrigues Terra
George O. da Costa Salecker
Giovanni Donelli Costa
Guilherme Costamilan Schlichting
Guilherme Raymundo Müller
Isabel Ghirardi Falkenberg
Isaque Silva Pordeus

Jerônimo Paniago Neto
Júlia Cordeiro Milke
Júlia Kersting Chadanowicz
Laura Fink Wayerbacher
Leonardo Leivas Wagner
Leonardo Vacaro de Fraga
Lorenzo Oliveira Dias
Luan de Jesus Montiel
Luiz Fernandes Luciano Filho
Maria Antonia Torres Arteché
Maria Brazão Lopes
Mariele Luana Horz
Marina Porto Nassif
Maysa Tayane Santos Silva
Patrícia dos Santos Neves da Rosa
Patrícia Ribeiro Rigo
Pedro Angst Maciel
Pedro Augusto Martins Barcellos
Pedro Lavalle Carneiro
Pietra Rosa Carneiro Borges
Pollyanna Biagini Costa
Rafaella Alessio Naibo
Ramon Henrique Auler
Raquel Prates dos Santos
Roberta Moschetta

Rodrigo Silveira Seganfredo
Tadeu Azeredo Azevedo
Thales Smiljanic Carrijo
Verônica Souza Nunes
Wendel Makenzie Vieira Souza
Wily dos Santos Lopes

Monitores PPSM

Ariadne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker de Almeida
Letícia Zanotelli Fernandes

Professores

Alberto Mantovani Abeche
Andréa Pires Souto Damin
Daniela Vettori
Edimárlei Gonsales Valério
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino L. da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
Maria Lúcia da R. Oppermann
Sérgio H.A. Martins Costa
Suzana Arenhart Pessini
Valentino Magno

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde
da Mulher
ATM 2025/1

Porto Alegre 2022
UFRGS

Transmissão vertical e Covid-19: uma revisão sistemática

*Antônia Stumpf Martins
Cesar Augusto Weschenfelder
Lorenzo Oliveira Dias
Maria Antonia Torres Arteche
Marina Porto Nassif
Juliana da Silva Uhlmann
Maria Lúcia da Rocha Oppermann*

O primeiro caso de infecção por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi identificado em 31 de dezembro de 2019, na província de Wuhan, China. Pouco tempo depois, em 11 de março de 2020, a OMS (Organização Mundial da Saúde) declarou status de pandemia à COVID-19 (6). Nesse contexto, as gestantes foram classificadas como grupo de risco, uma vez que outras infecções respiratórias previamente conhecidas, como a síndrome respiratória aguda grave (SARS), a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e a influenza foram associadas a um aumento do risco de morbimortalidade materna e fetal, nascimento prematuro e restrição de crescimento intrauterino (38). Contudo, ainda pouco se sabe a respeito da transmissão vertical do coronavírus 2, além das consequências diretas da disfunção orgânica materna sobre o feto.

A transmissão vertical é definida como a transmissão da infecção da mãe para o bebê por via transplacentária, sangue e secreções vaginais durante o parto e na lactação. A quantidade abundante de receptores ECA2 na superfície da placenta, em especial, no sincitiotrofoblasto, corrobora a hipótese de possível transmissão do COVID-19 da mãe para o feto (38). Por outro lado, curiosamente, há poucos casos relatados de recém-nascidos com teste positivo para o vírus ou manifestaram sintomas da doença, mesmo quando a placenta que foi analisada e era positiva para o SARS-CoV-2 (38). Ademais, a maior parte dos estudos também não identificou transmissão vertical a partir do leite materno (6).

Nesse sentido, o conhecimento sobre a existência ou não de transmissão vertical da COVID-19 pode ser importante

na orientação das gestantes quanto à prevenção da infecção e, principalmente, nas condutas pós-natais, como a amamentação. Desse modo, realizamos uma revisão sistemática, visando responder a pergunta: existe transmissão vertical de COVID-19? Na nossa busca foram incluídos estudos observacionais de quatro bases de dados, MedLine, PubMed, Embase e Lilacs, excluindo-se os artigos repetidos. A estratégia de busca está detalhada na Tabela 1. Revisamos todos os artigos (revisados por pares e pré-impressões) de estudos observacionais que respondessem a nossa pergunta e publicados até dia 1º de janeiro de 2022. Atribuiu-se a um terceiro membro a decisão sobre eventuais discordâncias. Foram incluídos artigos em inglês, português e espanhol.

No período em que o trabalho foi realizado, discutia-se no Brasil a vacinação infantil. Mesmo diante dos resultados da campanha de vacinação nos adultos e principalmente nas gestantes, ainda houve quem defendesse a não vacinação das crianças. Assim, acreditamos que nosso trabalho possa também reforçar a necessidade da imunização desse grupo, além de salientar a importância da imunização das gestantes, num contexto de um Brasil ainda tão desinformado e carente de orientações.

Métodos

Estratégia de busca

Essa revisão sistemática de estudos observacionais é baseada na literatura atual publicada entre janeiro de 2020 até janeiro de 2022 nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e Lilacs. Procuramos por estudos observacionais que respondessem à nossa pergunta “existe transmissão vertical de Covid-19?”. Montamos o mecanismo de busca com base na estratégia PICO (P – população de interesse; E - exposição; C – comparador; O – desfecho). As estratégias de busca estão apresentadas na Tabela 1. No PubMed, acrescentamos o filtro de estudos observacionais da própria base de dados à nossa busca.

Tabela 1. Estratégias de busca.

Base de dados	Estratégia de Busca
PubMed (615 artigos)	(Infectious Disease Transmission, Vertical[mh] OR ((Vertical[tiab] OR Maternal-Fetal[tiab] OR Maternal-Foetal[tiab] OR Mother-to-Child[tiab] OR Fetomaternal[tiab]) AND (Transmission[tiab] OR Infection[tiab]))) AND Covid-19 AND ("Prevalence"[mh] OR "Incidence"[mh] OR "surveys and questionnaires"[mh:NoExp] OR "Health Surveys"[mh:NoExp] OR "Health Status Indicators"[mh:NoExp] OR "Epidemiologic Studies"[mh:NoExp] OR "Case-Control Studies"[mh] OR "Cohort Studies"[mh] OR "Cross-Sectional Studies"[mh] OR epidemiology[sh] OR epidemiolog*[tw] OR observational[tw] OR prevalen*[tw] OR incidence[tw] OR survey*[tw] OR questionnaire*[tw] OR cohort[tw] OR follow-up[tw] OR followup[tw] OR longitudinal[tw] OR prospective[tw] OR retrospective[tw] OR cross-sectional[tw] OR Case control[tw] OR case-crossover*[tw])
Embase (25 artigos)	('mother to child transmission'/exp OR ((Vertical:ti,ab,kw OR Maternal-Fetal:ti,ab,kw OR Maternal-Foetal:ti,ab,kw OR Mother-to-Child:ti,ab,kw OR Fetomaternal:ti,ab,kw) AND (Transmission:ti,ab,kw OR Infection:ti,ab,kw))) AND ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR ('Covid-19' OR 'SARS-CoV-2' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'):ti,ab,kw) AND ('epidemiology'/de OR 'epidemiological data'/de OR 'incidence'/de OR 'prevalence'/de OR 'questionnaire'/exp OR 'health survey'/de OR 'observational study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR 'cross-sectional study'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'follow up'/exp OR 'longitudinal study'/de OR 'prospective study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'case control study'/exp OR epidemiolog*:ti,ab,kw OR observational:ti,ab,kw OR prevalen*:ti,ab,kw OR incidence:ti,ab,kw OR survey*:ti,ab,kw OR questionnaire*:ti,ab,kw OR cohort:ti,ab,kw OR 'follow-up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal:ti,ab,kw OR prospective:ti,ab,kw OR retrospective:ti,ab,kw OR cross-sectional:ti,ab,kw OR Case control:ti,ab,kw OR case-crossover*:ti,ab,kw) AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))

Tabela 1. Estratégias de busca (continuação).

Base de dados	Estratégia de Busca
Lilacs (17 artigos)	(mh:"Infectious Disease Transmission, Vertical" OR (ti:(Vertical OR Maternal-Fetal OR Maternal-Foetal OR Mother-to-Child OR Fetomaternal) AND ti:(Transmiss* OR Infection OR Infeccao OR Infeccion)) OR (ab:(Vertical OR Maternal-Fetal OR Maternal-Foetal OR Mother-to-Child OR Fetomaternal) AND ab:(Transmiss* OR Infection OR Infeccao OR Infeccion))) AND (mh:(COVID-19 OR SARS-CoV-2) OR ti:(2019-nCoV OR "Coronavírus 2019" OR "Coronavírus-19" OR "Novo Coronavírus" OR "Coronavírus de Wuhan" OR "Coronavírus em Wuhan" OR "SARS-CoV-2" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Coronavirus 2 del SARS" OR "nCoV-2019" OR "Nuevo Coronavírus" OR "Coronavirus 2 Causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave" OR "Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave" OR "Coronavírus Causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" OR "Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" OR "Coronavírus de 2019" OR "Wuhan coronavirus" OR "Coronavirus 2 de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus 2 del SARS" OR "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo" OR "Coronavirus SARS 2" OR "Coronavirus Tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "SARS de Tipo 2" OR "Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2" OR "Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave de Tipo 2" OR SRAG-CoV-2 OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV") OR ab:(2019-nCoV OR "Coronavirus 2019" OR "Coronavirus-19" OR "Novo Coronavírus" OR "Coronavírus de Wuhan" OR "Coronavírus em Wuhan" OR "SARS-CoV-2" OR "SARS Coronavirus 2" OR "Coronavirus 2 del SARS" OR "nCoV-2019" OR "Nuevo Coronavírus" OR "Coronavirus 2 Causador de Síndrome Respiratória Aguda Grave" OR "Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave" OR "Coronavírus Causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" OR "Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" OR "Coronavírus de 2019" OR "Wuhan coronavirus" OR "Coronavirus 2 de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus 2 del SARS" OR "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo" OR "Coronavirus SARS 2" OR "Coronavirus Tipo 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante de Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Coronavirus de Tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "SARS de Tipo 2" OR "Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave 2" OR "Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave de Tipo 2" OR SRAG-CoV-2 OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" OR "NCOV" OR "2019 NCOV")) AND (mh:(prevalence OR incidence OR "surveys and questionnaires" OR "health surveys" OR "health status indicators" OR "epidemiologic Studies" OR E05.318.372.500.500* OR E05.318.372.500.750* OR "cross-sectional studies") OR sh:(epidemiology) OR ti:(epidemiolog* OR observational OR observacional* OR prevalence OR prevalencia OR incidence OR incidencia OR survey* OR encuesta* OR inquerito* OR questionnaire* OR cuestionario* OR cuestionario* OR cohort* OR coorte* OR "follow up" OR followup OR seguimiento* OR seguimiento* OR longitudina* OR prospectiv* OR retrospectiv* OR "cross sectional" OR transversa* OR "Case control" OR "casos y controles" OR "casos e controles" OR "case crossover" OR "cruce de casos" OR "cruces de casos" OR "caso cruzado" OR "casos cruzados") OR ab:(epidemiolog* OR observational OR observacional* OR prevalence OR prevalencia OR incidence OR incidencia OR survey* OR encuesta* OR inquerito* OR questionnaire* OR cuestionario* OR cuestionario* OR cohort* OR coorte* OR "follow up" OR followup OR seguimiento* OR seguimiento* OR longitudina* OR prospectiv* OR retrospectiv* OR "cross sectional" OR transversa* OR "Case control" OR "casos y controles" OR "casos e controles" OR "case crossover" OR "cruce de casos" OR "cruces de casos" OR "caso cruzado" OR "casos cruzados")) AND (db:(LILACS"))

Critérios de elegibilidade e seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi feita por meio da avaliação do título e do resumo dos artigos por dois revisores independentes, por meio da plataforma Rayyan. Os casos discordantes foram resolvidos por intermédio de um terceiro membro. Foram excluídos resumos que não disponibilizavam o artigo na íntegra e os relatos de caso. O fluxograma de seleção dos artigos pode ser visto na Figura 1.

Coleta de dados

Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e resumidos pelos autores em um documento compartilhado no Google Docs™. Foram extraídos os seguintes dados: título, autores, população, desenho do estudo e metodologia, ano de publicação, resultados.

Risco de viés

Cada estudo foi analisado quanto às limitações características dos estudos observacionais (seleção e inclusão inadequada de participantes, ausência de cegamento, falhas para controlar adequadamente os fatores de confusão, seguimento incompleto) e os principais vieses de publicação (tempo para publicação, múltipla publicação, local de publicação, citação, idioma, publicação seletiva de desfecho) (8, 9).

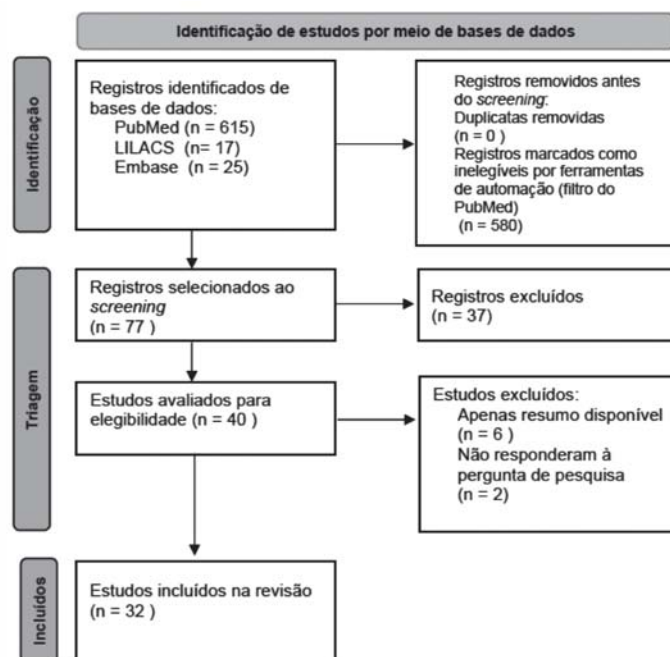


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos.

Resultado

Seleção dos estudos

Ao todo foram selecionados 657 estudos. Após exclusão de artigos com duplicidade e ferramentas de automatização (filtro para estudos observacionais do PubMed) foram eliminados 580 estudos. Após revisão de acordo com os critérios de elegibilidade foram excluídos 33 estudos. Por fim, 40 estudos foram integralmente acessados e lidos e 32 foram incluídos na revisão.

Características dos estudos

A população total avaliada no somatório dos estudos foi de 19418 indivíduos, sendo 9704 neonatos e 9714 gestantes. Os artigos têm tamanhos de amostra que vão de 9 até 8010. A figura 2 mostra a população dos estudos incluídos.

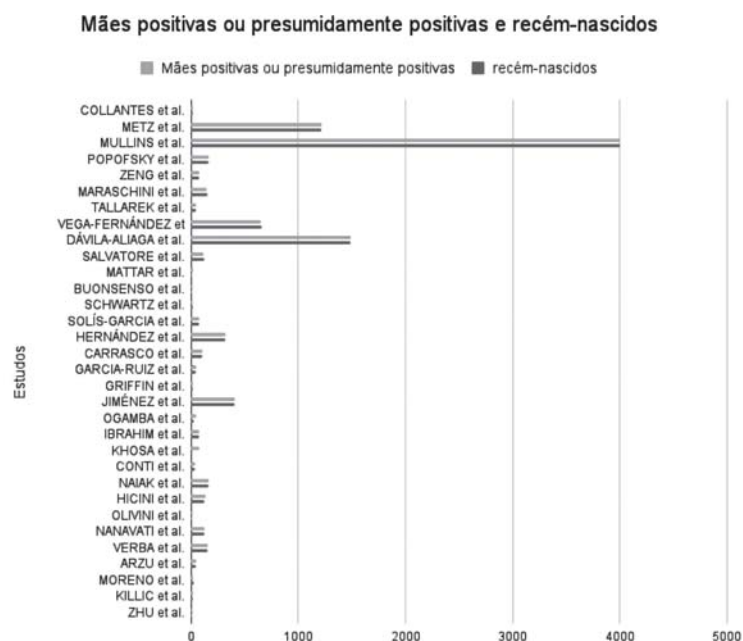


Figura 2. População dos estudos incluídos.

De maneira geral, os estudos foram limitados em avaliar a transmissão vertical da COVID-19. Na maioria, não houve evidência de transmissão vertical (1, 6, 15, 21, 24). Ademais, poucos estudos utilizaram análises sorológicas para avaliar o contágio dos bebês. Um estudo multicêntrico observacional realizado em dois hospitais infantis da província de Hubei (China) testou para COVID-19 os neonatos a partir do método RT-PCR e de análises sorológicas para anticorpos IgM e IgG. Os testes sorológicos foram realizados ao nascimento, no começo da primeira, segunda e quarta semanas de vida. Ao todo 21 bebês foram avaliados para anticorpos contra o SARS-CoV-2, dos quais 6 (29%) testaram positivo ao nascimento. Dentre os neonatos que testaram positivo, 5 tiveram anticorpos IgM detectados. Desse modo, observaram-se baixas taxas de anticorpos IgG transplacentários, o que pode estar associado ao fato de as mães terem sido infectadas no 3º trimestre de gestação. O papel protetor desses anticorpos e a relação da duração no organismo do neonato com os níveis séricos maternos permanecem incertos (7).

Diversos estudos selecionados focaram nas complicações do COVID-19 para mãe (pré-eclâmpsia, síndrome HELLP), e para o bebê (prematuridade, morte fetal, alterações encefálicas) (1, 4, 5, 10, 25, 33, 37). Dentre esses estudos, alguns apresentaram limitações para avaliar a transmissão vertical (4), como a falta de testes disponíveis. Na maioria dos casos, não houve relatos de transmissão vertical (1, 25, 33, 37). No artigo S V et al, foram analisados 149 mães e bebês, dos quais apenas um recém-nascido testou positivo para COVID-19 - situação que foi considerada uma transmissão horizontal.

Por outro lado, alguns desses estudos encontraram casos de transmissão vertical (5, 10). O estudo de Mullins E et al (5) incluiu gestantes com teste positivo para COVI-19 entre 14 dias antes do parto até 3 dias após dar à luz. No total, foram reportadas 4005 mulheres grávidas com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19 (1606 do PAN-COVID e 2399 do APP-SONPM). A infecção de recém-nascidos pelo SARS-CoV-2 ocorreu em 0.9% de todos os nascimentos incluídos no registro PAN-COVID, e em 1.8% dos neonatos do AAP-SONPM. As proporções de bebês testados foram 9.5%, e 87%, respectivamente. No estudo de A Maraschini et al (10), 9 bebês (6% da amostra) testaram positivo para COVID-19, sendo 5 deles no dia no nascimento, o que poderia ser atribuído à transmissão vertical.

No estudo MG C et al. (28) foi detectado um possível caso de transmissão vertical definido pela detecção de sars-cov-2 em swab nasofaríngeo obtido imediatamente depois do nascimento testado com RT-PCR e confirmado com uma série de swabs nasofaríngeos positivos coletados no 3, 7 e 10 dias de vida.

Tivemos 13 artigos com foco maior no tópico de transmissão vertical de Covid-19 (12, 13, 14, 15, 19, 20, 21, 23, 29, 31, 34, 35) e diversos outros abordaram o assunto indiretamente. Testes RT-PCR de swab nasofaríngeo foram utilizados no diagnóstico materno e do recém-nascido. Considerando as vias intrauterina, intraparto e amamentação com leite materno, e amostras de conteúdos perinatais (swab vaginal, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, swab de superfície placentária e do cordão umbilical) nenhum artigo confirmou a transmissão vertical de SARS-CoV-2, apesar de diversos recém-nascidos de mães positivas terem resultados de RT-PCR positivos. Isso é explicado pela impossibilidade de excluir a transmissão horizontal nesses casos. Nos estudos com neonatos com resultados positivos de RT-PCR, a taxa de possível

transmissão vertical variou entre 1,7% (11) a 9,4% (29). Em 7 artigos, todos os neonatos testaram negativos (14, 15, 19, 21, 23, 25, 35). Em contrapartida, tivemos estudos que, por mais que limitados por pequena amostra e indisponibilidade de testagem universal, como Nayak *et al.* e Olvini *et al.* (31), demonstraram grande possibilidade de transmissão vertical. Em Amalia Guadalupe Vega-Fernández *et al.* (12), foi obtida uma amostra relativamente grande, de 656 neonatos nascidos de 647 mães com COVID-19. Destes, 11 testaram positivo, correspondendo a taxa de 1,7% de transmissão. Já em Hernández *et al.* (20), 21 neonatos dos 316 testados, obtiveram resultado positivo no RT-PCR, totalizando uma taxa possível de transmissão vertical de 6%.

Apenas um dos artigos selecionados abordou o tema da transmissão vertical e COVID-19 nos primeiros trimestres da gravidez (27). Esse estudo retrospectivo avaliou 76 mulheres que visitaram centros obstétricos para realizar exames de viabilidade fetal. Foram selecionadas para o estudo 76 pacientes que sofreram aborto espontâneo. O grupo controle era formado de 57 mulheres grávidas com idade gestacional entre 5 e 11 semanas. Das 76 mulheres que sofreram aborto espontâneo, 41 (54%) testaram positivo para COVID-19 e 24 (31,6%) tinham maridos que testaram positivo para COVID-19. Nos outros 11 casos, ambos a gestante e o marido testaram positivo para COVID-19. No grupo controle, a incidência de aborto espontâneo foi 10 (17,5%). O estudo concluiu que a pandemia do COVID-19 afetou significativamente as taxas de aborto espontâneo durante os primeiros trimestres de gravidez, possivelmente devido à transmissão vertical. Entretanto, a análise dos métodos mostrou comparação pouco rigorosa entre os grupos de estudo e controle, sendo a descrição do grupo controle praticamente ausente, exceto pelo "n", e o grupo controle não é comparado ao de estudo, exceto pela idade materna. Os motivos de procura e o nível de complexidade da unidade de saúde também não estão expressos. Não há referência à testagem do material dos abortamentos. As conclusões ficam, portanto, muito enfraquecidas.

Outro aspecto importante abordado por alguns dos estudos selecionados foi a influência da infecção materna por SARS-CoV-2 nas características da placenta, justamente a via de comunicação materno-fetal e previamente hipotetizada como meio de transmissão vertical. Em um primeiro momento, aventou-se a hipótese de transmissão transplacentária por conta da provável presença de receptores para a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) e da

enzima Serino Protease Transmembrana II (TMPRSS2), já conhecidos mecanismos de entrada viral, em tecido placentário. Contudo, como Tallarek *et al.* (11) demonstrou, a replicação do SARS-CoV-2 nesse tecido é, na verdade, bastante ineficiente. Nesse estudo, buscou-se evidência de presença viral - através de RT-PCR e de métodos imunohistoquímicos (IHC) - em placentas obtidas pós-parto de mães sabidamente infectadas durante a gestação. Assim, além de nenhuma amostra fruto de infecção já convalescente ter demonstrado sinais de presença viral, as 5 amostras obtidas em nascimentos ainda sob infecção materna aguda também foram quase todas negativas, à exceção de área pequena de uma das amostras que indicou presença viral mínima através de IHC. Nesse mesmo estudo, os pesquisadores ainda testaram a possibilidade de infecção placentária *in vitro*, na qual inocularam SARS-CoV-2 em diferentes tipos celulares, frutos de placentas saudáveis de mulheres que testaram negativas para COVID-19 durante a gravidez. Todavia, não houve indício de expressão viral. Como o estudo aponta, isso provavelmente se deve a menor presença dos mecanismos para entrada do vírus em células placentárias do que se previamente supunha. Estes resultados estão de acordo com os encontrados em Itziar Garcia-Ruiz *et al.* (22), em que se buscou avaliar a evidência de transmissão vertical através de amostras de placenta, de líquido amniótico, de sangue do cordão umbilical - obtidas de mulheres infectadas durante a gestação - e de RT-PCR nasofaríngeo obtidos logo após o nascimento. Das 45 amostras placentárias analisadas, somente uma resultou positiva, sendo que o PCR materno ainda era positivo, mas o PCR do neonato foi negativo, assim como de todos os outros.

Por outro lado, Schwartz DA *et al.* (17) realizou metodologia diferente: foram buscados relatos de caso em que tanto gestantes quanto neonatos tivessem PCR positivo próximos ao nascimento e em que houvesse presença viral comprovada em tecido placentário derivado do embrião. Apesar dos diversos possíveis vieses, como a ausência de grupo controle ou heterogeneidade da avaliação dos dados, todos os 11 casos analisados apresentaram intervilosite histiocítica crônica com evidência de necrose trofoblástica, um achado patológico incomum, ou até raro, que até então não havia sido repetidamente associado a agente infeccioso. Além disso, alguns dos casos também apresentaram achados de má perfusão materno-fetal, algo corroborado por Najeh Hcini *et al.* (30). Mais estudos, é claro, ainda são necessários para verificar a reprodutibilidade desses dados e avaliar se esse, de fato, pode ser um padrão associado a infecção placentária por SARS-CoV-2.

Alguns dos estudos avaliaram a transmissão de Sars-CoV-2 por meio da amamentação. O estudo Kilic T. et al (36) encontrou evidências de presença de RNA viral de Sars-CoV-2 no leite materno e na garganta de recém-nascidos de 15 mães com diagnóstico de Covid-19. Até então a presença de RNA viral havia sido raramente detectada em amostras de leite materno. O leite foi extraído das mães com precauções para que não houvesse contaminação e foi coletado 2 dias depois do início dos sintomas da mãe para análise. Quando a primeira amostra era negativa, uma segunda coleta era feita. Doze das 15 mães estavam amamentando no peito. RNA viral foi detectado no leite de 4 mães, sendo que três dessas mães estavam amamentando no peito e seguiram amamentando sem separação ou isolamento. Seis neonatos que eram amamentados testaram negativo, sem sintomas, outros 6 desenvolveram sintomas leves e tiveram RNA viral detectado na garganta. Apesar dos achados, a transmissão horizontal ou ambiental não pode ser descartada, pois não houve separação entre a mãe que estava positiva para COVID-19 e os recém-nascidos.

Embora dados indiquem a possibilidade de transmissão do vírus pelo leite, a presença de RNA viral não necessariamente indica viabilidade viral nem infectividade do leite. Portanto, apesar dos resultados sugerirem a possibilidade de infecção a partir do leite materno, o estudo orienta para escolha de amamentar mesmo com diagnóstico de COVID-19. Em Ibrahim, CPH. et al. (26) foram avaliados 73 bebês que nasceram de mães positivas para Covid-19. Quinze foram para a UTI e 58 foram para o alojamento conjunto (apenas um deles não ficou com a mãe) e todos foram amamentados. Dois testaram positivo para Sars-CoV-2 depois do nascimento. Cinquenta e sete pares mãe-bebê fizeram alojamento conjunto e amamentação. Os bebês foram checados por telefone depois de 2 semanas e 4 semanas e nenhum bebê desenvolveu problemas de saúde significativos ou sintomas relacionados ao vírus.

O estudo MG C et al. (28) que abordou a separação da díade mãe-bebê avaliou 37 neonatos nascidos de 37 mães positivas para Covid, com separação precoce e isolamento após o nascimento. A separação teve um impacto negativo na amamentação, apenas 9 recém-nascidos receberam exclusivamente leite humano durante o primeiro mês de vida. De acordo com o estudo, apesar de a separação precoce proteger os bebês de uma possível infecção perinatal do Sars-CoV-2, ela afeta negativamente o aleitamento durante o primeiro mês de vida. Assim como em outros estudos, foi

concluído que propriedades da amamentação, incluindo a prática do contato pele a pele e a transferência de anticorpos maternos protetivos através do leite materno, são benéficas para o neonato, sugerindo uma possível proteção garantida pela mãe para os seus bebês a partir de anticorpos contra Sars-CoV-2 predominada por sIgA detectável no leite humano logo após a infecção.

Discussão

Diante de um cenário global ainda pandêmico, taxas de infecção e transmissão são bastante utilizadas para guiar políticas públicas e individuais de combate à COVID-19. Quanto à possibilidade de transmissão vertical dessa doença, ainda não existem dados ou conclusões oficiais quanto a sua incidência ou até mesmo a sua ocorrência. Contudo, em nossa revisão pudemos estimar que, caso ocorra, esse é um evento bastante incomum, ou até raro. Como visto, provavelmente isso se deve à capacidade viral de difusão transplacentária bastante limitada, seja por apresentação reduzida dos receptores de membrana necessários à infecção, seja por fatores ainda desconhecidos de imunidade fetal. Contudo, vale ressaltar a existência de amostras - com considerável confiança nos resultados - em que proteínas virais estavam sim presentes em células da placenta, tanto do lado materno quanto do lado fetal. O que, entretanto, não está necessariamente relacionado a resultados positivos para RT-PCR nasofaríngeo nos neonatos, pois provavelmente há um intervalo de tempo necessário para que essa progressão ocorra Schwartz *et al.* (17).

Para se atestar a transmissão de mãe para filho, são necessários dois principais fatores: um método confiável para diagnóstico em mães e bebês além de garantias de não contaminação das amostras, como aponta Itziar Garcia-Ruiz *et al.* (22). Grande parte dos estudos selecionados não apresentaram um ou ambos os fatores, sendo, portanto, menos considerados na contabilização de resultados. Ainda, mesmo quando ocorre, a transmissão vertical parece ter prognóstico favorável. É perceptível um aumento na porcentagem de complicações obstétricas e neonatais (1, 4, 5, 12, 26, 34). Em relação à amamentação dos neonatos de mães positivas para Sars-CoV-2, embora os estudos sugiram possibilidade de transmissão do vírus pelo leite, a presença de RNA viral não necessariamente indica viabilidade viral nem infectividade do leite. Em suma, os estudos orientam para a escolha de amamentar mesmo com diagnóstico de COVID-19, pois os benefícios parecem superar os riscos, visto que não houve confirmação de transmissão do vírus por meio do

leite materno. Foi concluído que aspectos da amamentação, como a prática do contato pele a pele e a transferência de anticorpos por meio do leite materno, são benéficas para o neonato, sendo sugerida uma possível proteção garantida pela mãe para os seus bebês a partir de anticorpos contra Sars-CoV-2 no leite.

Poucos estudos realizaram análise sorológica dos bebês. No estudo de Zeng (7), ao total, foram testados 21 bebês, dos quais apenas 6 (21%) foram positivos para IgG. Além disso, 5 neonatos tiveram anticorpos IgM detectados. Portanto, a taxa de anticorpos IgG transplacentários foi baixa, o que talvez esteja relacionado com o momento em que as mães foram infectadas, a maioria no terceiro trimestre de gestação. Por outro lado, um estudo da Universidade da Flórida (3) demonstrou transmissão vertical de anticorpos transplacentários IgG após vacinação materna, o que nos leva a pensar numa possível relação entre a quantidade de anticorpos produzidos e a probabilidade de transmissão para o feto, a qual seria maior com a aplicação do imunizante, uma vez que ele promove uma sensibilização aumentada do sistema imunológico.

O ponto forte da nossa revisão sistemática é, certamente, o tamanho da amostra total e a quantidade de estudos incluídos e avaliados. Cada estudo reúne informações valiosas sobre a possibilidade de transmissão vertical que, quando analisadas em conjunto, geram uma maior clareza sobre o assunto. Além disso, os dados trazidos nessa revisão sistemática podem contribuir com a futura tomada de decisões de equipes de saúde e de núcleos familiares.

Em nossa revisão, apesar de a amostragem populacional total estimada ser considerável, próxima a dez mil díades mãe-bebê, ressaltamos a grande heterogeneidade entre as características e o tamanho das populações de cada estudo, apresentado na figura 2, o qual teve variabilidade de cinco díades à até pouco mais de quatro mil. Outro viés importante e que limita nossa capacidade conclusiva foi as discrepâncias nos critérios diagnósticos em cada artigo: seja pela indisponibilidade ou escassez de exames para detecção viral, seja por falta de aprovação para detecção de COVID-19 em alguns países no momento do estudo, seja pelo próprio teste ter sido feito em momentos distintos - alguns logo após o nascimento e outros em até poucos dias de vida, o que impede a diferenciação de uma transmissão vertical real de outra infecção adquirida pós-parto, horizontal.

Conclusão

Considerando as limitações já apontadas, as evidências disponíveis mostram que a ocorrência de transmissão vertical de Covid-19 é incomum e difícil de ser comprovada, uma vez que existem diversos fatores confundidores e vieses na diferenciação com transmissão horizontal. Em geral, os estudos demonstram que os benefícios da amamentação e do alojamento conjunto superam o risco de transmissão da mãe para o bebê. Nesse sentido, mais estudos se fazem necessários para explorar suas características e particularidades.

Referências

1. Collantes Cubas JA, Pérez Ventura SA, Morillo Montes OE, Terrones Julcamoro G, Huanchuire Aguilar GA, Benites Pajares JM, et al. Características clínicas de gestantes en trabajo de parto con infección SARSCoV-2 en la altura: serie de casos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* [Internet]. julho de 2020 [citado 12 de fevereiro de 2022];66(3).
2. Costa KSF, Ribeiro LM, Jesus JAL de, Costa KN, Fernandes GM, Spilski J, et al. Olfactory sensory evaluation in newborn children of women infected with COVID-19 during pregnancy. *Journal of Human Growth and Development*. agosto de 2021;31(2):192–8.
3. Gilbert P, Rudnick C. Newborn Antibodies to SARS-CoV-2 detected in cord blood after maternal vaccination [Internet]. medRxiv; 2021 [citado 6 de março de 2022]. p. 2021.02.03.21250579. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.03.21250579v1>
4. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 1o de abril de 2021;137(4):571–80.
5. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. abril de 2021;57(4):573–81.
6. Popofsky S, Noor A, Leavens-Maurer J, Quintos-Alagheband ML, Mock A, Vinci A, et al. Impact of Maternal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection on Breastfeeding Due to Infant Separation at Birth. *J Pediatr*. novembro de 2020;226:64–70.
7. Zeng L-K, Zhu H-P, Xiao T-T, Peng S-C, Yuan W-H, Shao J-B, et al. Short-term developmental outcomes in neonates born to mothers with COVID-19 from Wuhan, China. *World J Pediatr*. junho de 2021;17(3):253–62.
8. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014;74.
9. Diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf [Internet]. [citado 5 de março de 2022]. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/ct/PDF/diretrizes_metodologias_estudos_observacionais.pdf

10. A M, E C, M A S, S D. Coronavirus and birth in Italy: results of a national population-based cohort study. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*. 2020;56(3):378–89.
11. A C T, C U, L F B, S S-B, S K, G F, et al. Inefficient Placental Virus Replication and Absence of Neonatal Cell-Specific Immunity Upon Sars-CoV-2 Infection During Pregnancy. *Frontiers in immunology*. 2021;12:698578.
12. A G V-F, B M Z-V, F D P F-F, J C H-P, L M G C-F, S A A-G, et al. Clinical and epidemiological characteristics of mothers with COVID-19 and their neonates: vertical transmission. *Medwave*. agosto de 2021;21(7):e8454.
13. C D-A, E T-M, R P-Z, R H-P, Y E-V, E M-I, et al. Clinical and epidemiological characterization in the follow-up of newborns with COVID-19: a descriptive study. *Medwave*. dezembro de 2021;21(11):e8500.
14. C M S, J Y H, K P A, P T, J J, M B, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *The Lancet Child & adolescent health*. outubro de 2020;4(10):721–7.
15. C N M, S K, S P S, S T, S T, K C T, et al. Pregnancy Outcomes in COVID-19: A Prospective Cohort Study in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. novembro de 2020;49(11):857–69.
16. D B, S C, M S, P C, B P, S M, et al. Neonatal Late Onset Infection with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *American journal of perinatology*. junho de 2020;37(8):869–72.
17. D A S, M B, A B, M B, R R J C, D D L, et al. Chronic Histiocytic Intervillositis With Trophoblast Necrosis Is a Risk Factor Associated With Placental Infection From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Intrauterine Maternal-Fetal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission in Live-Born and Stillborn Infants. *Archives of pathology & laboratory medicine*. maio de 2021;145(5):517–28.
18. Dávila-Aliaga C, Torres-Marcos E, Paucar-Zegarra R, Hinojosa-Pérez R, Espinoza-Vivas Y, Mendoza-Ibáñez E, et al. Clinical and epidemiological characterization in the follow-up of newborns with COVID-19: a descriptive study. *Medwave*. 15 de dezembro de 2021;21(11):e8500.
19. G S-G, A G-V, I P C, E Z-F, S V-V, E R-C, et al. [Epidemiology, management and risk of SARS-CoV-2 transmission in a cohort of newborns born to mothers diagnosed with COVID-19 infection]. *Anales de pediatria*. março de 2021;94(3):173–8.
20. Hernández B O, Honorato S M, Silva G M C, Sepúlveda-Martínez Á, Fuenzalida C J, Abarzúa C F, et al. COVID 19 y embarazo en Chile: Informe preliminar del estudio multicéntrico GESTACOVID. *Rev chil obstet ginecol (En línea)*. 2020;85:S75–89.
21. I C, M M-C, S V-V, D A-A, C H, C S-S, et al. SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. *BMC pregnancy and childbirth*. abril de 2021;21(1):326.
22. I G-R, E S, B S, I F-B, L R-G, D S-NF, et al. Congenital infection of SARS-CoV-2 in live-born neonates: a population-based descriptive study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. outubro de 2021;27(10):1521.e1-1521.e5.
23. I G, F B, C P, Y O, T M, D C, et al. The Impact of COVID-19 Infection on Labor and Delivery, Newborn Nursery, and Neonatal Intensive Care Unit: Prospective Observational Data from a Single Hospital System. *American journal of perinatology*. agosto de 2020;37(10):1022–30.
24. I M J, R S L, E G R, I R de la T, J M G, M L de la C C, et al. Umbilical cord clamping and

skin-to-skin contact in deliveries from women positive for SARS-CoV-2: a prospective observational study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. abril de 2021;128(5):908–15.

25. IO, A K, N R, L C, E P, J P, et al. Initial review of pregnancy and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 infection. *Journal of perinatal medicine*. março de 2021;49(3):263–8.

26. Ibrahim CPH, Lobko FO, Alchamat GA, Swilam WG, Wani SR, Said ST, et al. Management of infants born to mothers with SARS-CoV2 infection: A prospective observational study. *BMJ Paediatr Open* 2020;4(1). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636162781&from=export> U2 - L636162781

27. Khosa F, Naeem M, Sultan Z, Rizwan AS, Sher SJ, Ali N. Impacts of Covid-19 pandemic on the early trimester pregnancies. *Pak J Med Health Sci*. 2021;15(8):2508–11.

28. MG C, F N, I S, R P, G B, C A, et al. Consequences of Early Separation of Maternal-Newborn Dyad in Neonates Born to SARS-CoV-2 Positive Mothers: An Observational Study. *International journal of environmental research and public health* [Internet]. maio de 2021;18(11). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34072815/>

29. MK N, SK P, SS P, S R, A G, NK M. Neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 in a developing country setup. *Pediatrics and neonatology*. setembro de 2021;62(5):499–505.

30. N H, F M, O P, J F C, V L, M M, et al. Maternal, fetal and neonatal outcomes of large series of SARS-CoV-2 positive pregnancies in peripartum period: A single-center prospective comparative study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. fevereiro de 2021;257:11–8.

31. N O, FI CC, V S, MA DI, A S, D A, et al. A neonatal cluster of novel coronavirus disease 2019: clinical management and considerations. *Italian journal of pediatrics*. dezembro de 2020;46(1):180.

32. R N, D M, M G, A H, G N. A single-center observational study on clinical features and outcomes of 21 SARS-CoV-2-infected neonates from India. *European journal of pediatrics*. junho de 2021;180(6):1895–906.

33. S V, C B, NSF A, R L, JS F, NB S, et al. Outcomes of Maternal-Newborn Dyads After Maternal SARS-CoV-2. *Pediatrics* [Internet]. outubro de 2020;146(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737153/>

34. SA A, EC DA, G T, M M. Perinatal outcomes of pregnant women having SARS-CoV-2 infection. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. novembro de 2021;60(6):1043–6.

35. SC M, J T, H C, IM N. Vertical Transmission of COVID-19 to the Neonate. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2020;2020:8460672.

36. T K, S K, NK B, A G, Y E. Investigation of SARS-CoV-2 RNA in milk produced by women with COVID-19 and follow-up of their infants: A preliminary study. *International journal of clinical practice*. julho de 2021;75(7):e14175.

37. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51–60.

38. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics* [Internet]. 2021 Jan 8 [cited 2022 Mar 7];11(1):94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435547>.