



EFEITOS DA COVID-19 NA GESTAÇÃO E INFLUÊNCIA DA GESTAÇÃO NA DOENÇA

EFFECTS OF COVID-19 ON PREGNANCY AND INFLUENCE OF PREGNANCY ON THE DISEASE

Thayla Thompson Côrtes¹, Sofia Boechat Melado¹, Emelyn Alves Linause¹, Vitória Rocha Souza¹, Fábio Ramos de Souza Carvalho², Linda Christian Carrijo-Carvalho³

¹Acadêmico de Medicina do Centro Universitário do Espírito Santo – UNESC. ² Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo. Doutor em Ciências, especialidade Microbiologia, Universidade de São Paulo. Pós-doutorado, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. ³ Pós-Doutorado na Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Pós-Doutorado pelo Centro de Toxicologia Aplicada (CAT/CEPID-FAPESP) do Instituto Butantan. Doutorado em Ciências, especialidade Biotecnologia, pela Universidade de São Paulo (USP). Graduada em Ciências Biológicas (bacharelado e licenciatura plena) pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Professora do Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC.

RESUMO

A COVID-19 tem sido considerada uma doença sistêmica causada pelo novo coronavírus, o que gera preocupações quanto às consequências para a saúde da gestante e do concepto. O conhecimento dos possíveis efeitos na gestação causados pelo vírus e de como as alterações na gestante influenciam o curso da doença pode direcionar intervenções adequadas para o manejo correto em pacientes suspeitas. O artigo traz uma revisão de dados publicados na literatura com o objetivo de identificar possíveis complicações perinatais e obstétricas devido à infecção pelo SARS-CoV-2, observar a transmissão vertical, e analisar os impactos da gestação no curso clínico da COVID-19. As alterações anatômicas e fisiológicas na gestante, como a elevação do diafragma e a imunossupressão, a tornam mais susceptível à infecção. Por outro lado, a imunossupressão pode ser considerada um fator positivo a fim de minimizar o agravamento da síndrome inflamatória multissistêmica associada à “tempestade de citocinas”. Obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes aumentaram o risco de gravidade da doença nas gestantes. A principal consequência observada para o recém-nascido foi a prematuridade. Evidências demonstraram a possibilidade de transmissão vertical e também a imunização passiva do feto. A imunização de gestantes com as vacinas atualmente oferecidas parece ser a principal medida de proteção para a mãe e o feto.

Palavras-chave: Gravidez; prematuro; transmissão vertical; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

COVID-19 has been recognized as a systemic illness caused by the novel coronavirus, prompting concerns regarding its implications for the health of pregnant women and their fetuses. Understanding the potential effects of the virus on pregnancy and how



alterations in pregnant women's physiology may impact the course of the disease is crucial for guiding appropriate interventions in suspected cases. This article reviews literature data to identify potential perinatal and obstetric complications arising from SARS-CoV-2 infection, explores vertical transmission, and assesses the influence of pregnancy on the clinical progression of COVID-19. Pregnant women undergo anatomical and physiological changes, such as diaphragm elevation and immunosuppression, rendering them more susceptible to infections. Conversely, immunosuppression could be viewed as a mitigating factor to reduce the severity of the multisystem inflammatory syndrome associated with the "cytokine storm." Conditions like obesity, cardiovascular disease, and diabetes elevate the risk of severe illness in pregnant women. Prematurity emerges as a prominent consequence for newborns. Evidence suggests the potential for vertical transmission and passive immunization of the fetus. In the context of protecting both mother and fetus, immunization of pregnant women with currently available vaccines appears to be a primary preventive measure. This comprehensive review aims to contribute to the understanding of the intricate dynamics between SARS-CoV-2 infection and pregnancy, providing valuable insights for informed clinical management and public health strategies.

Keywords: *Pregnancy; premature; vertical transmission; SARS-CoV-2.*

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China, foi confirmado o primeiro caso de COVID-19. A partir desse momento, o vírus começou a se espalhar pela China e posteriormente por todo o mundo, se tornando uma pandemia. A COVID-19 é causada por uma nova variante do coronavírus, SARS-CoV-2 (Dana *et al.*, 2020). A doença é caracterizada como uma síndrome respiratória, na qual os principais sintomas são tosse e febre. Sintomas menos frequentes são dispnéia e fadiga (Muhidin *et al.*, 2020). Porém, um número crescente de evidências tem demonstrado os efeitos sistêmicos da COVID-19, acometendo múltiplos órgãos e sistemas, observando-se inclusive lesões no sistema nervoso central (Carvalho *et al.*, 2020; Claudiano *et al.*, 2021; Shantha *et al.*, 2021; Arjmand *et al.*, 2021; Yao *et al.*, 2021; Yang *et al.*, 2021).

O domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* presente no capsídeo viral possibilita a ligação do SARS-CoV-2 à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) presente na superfície de células humanas. ACE2 está presente em diversas células, possibilitando assim a entrada do vírus e sua presença em diferentes sistemas (Barrero-Castillero *et al.*, 2020). A síndrome inflamatória multissistêmica na COVID-19 está associada à produção de altos níveis de citocinas

inflamatórias, caracterizada como “tempestade de citocinas” (Carrijo-Carvalho *et al.*, 2020).

A infecção pelo novo coronavírus em gestantes suscitou preocupação quanto ao agravamento da doença na mulher diante da maior vulnerabilidade inerente à gestação e o aumento do risco à gestante e ao desenvolvimento do feto, devido a infecção. Este artigo apresenta os dados de uma revisão narrativa sobre a COVID-19 na gestação, considerando aspectos do manejo clínico, transmissão vertical, teratogenia e prematuridade. A pesquisa de artigos publicados no período da pandemia, entre 2020 e 2021, foi realizada nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico, com os termos “COVID-19”, “gestação”, “prematuridade”, “manejo” e “transmissão vertical” em português e inglês.

A partir dos resultados, foram considerados os artigos mais relevantes que convergiram com as manifestações clínicas em gestantes e recém-nascidos com o novo coronavírus, referentes às disfunções da placenta e a possibilidade da vacinação da COVID-19 em grávidas. Os critérios de exclusão foram artigos de opinião, diretrizes e artigos pertencendo somente a outros tipos de vírus. Os dados obtidos foram organizados e expostos junto a um embasamento teórico de forma a refletir a análise sobre como a gestação torna a mulher mais susceptível à COVID-19 e, como esta doença por sua vez, pode afetar a gestação.

2 FATORES FISIOLÓGICOS QUE AUMENTAM A SUSCEPTIBILIDADE DE GESTANTES À COVID-19

Em meio à pandemia de COVID-19, uma parcela da população teve maior risco de infecção, incluindo gestantes e puérperas, considerando que a gravidez é um período vulnerável a doenças infecciosas, principalmente a infecções respiratórias, com maior risco de complicações perinatais e obstétricas, causado, em especial, por alterações anatomofisiológicas e da resposta imunológica (Yee *et al.*, 2020).

Ao longo da gravidez, as gestantes sofrem modificações anatômicas no tórax e elevação na posição de repouso do diafragma, proporcionando assim uma diminuição da capacidade pulmonar (Pinto *et al.*, 2015). A expansibilidade pulmonar também fica diminuída, pois, os órgãos do sistema respiratório tendem a aumentar de tamanho, e tal inchaço é causado pelo aumento do nível de estrogênio e progesterona. Logo, essas mulheres tornam-se mais vulneráveis a contrair patógenos respiratórios

e desenvolver problemas respiratórios graves (Figura 1). Além disso, o período gestacional é um estado de hipercoagulação. Portanto, grávidas com SARS-CoV-2 podem ter maior risco para trombose (Liu *et al.*, 2020; Wastnedge *et al.*, 2021).

A gestação é um período em que a mulher se encontra com uma baixa resistência do sistema imunológico (Figura 1). Tal fato ocorre porque a imunidade materna deve ser alterada para tolerar determinados antígenos fetais pela supressão da imunidade mediada por células (Yee *et al.*, 2020). Devido à supressão de mecanismos da resposta imune adaptativa durante a gestação, observa-se diminuição do número de linfócitos B e T (Liu *et al.*, 2020). Como consequência da alteração da imunidade celular, a mulher grávida se apresenta mais susceptível a patógenos intracelulares, como vírus e bactérias, e mais sujeita a um pior prognóstico (Alzamora *et al.*, 2020). O terceiro trimestre de gestação é um período pró-inflamatório, contribuindo para quadros inflamatórios mais severos da doença, caracterizados como “tempestade de citocinas” (Liu *et al.*, 2020).

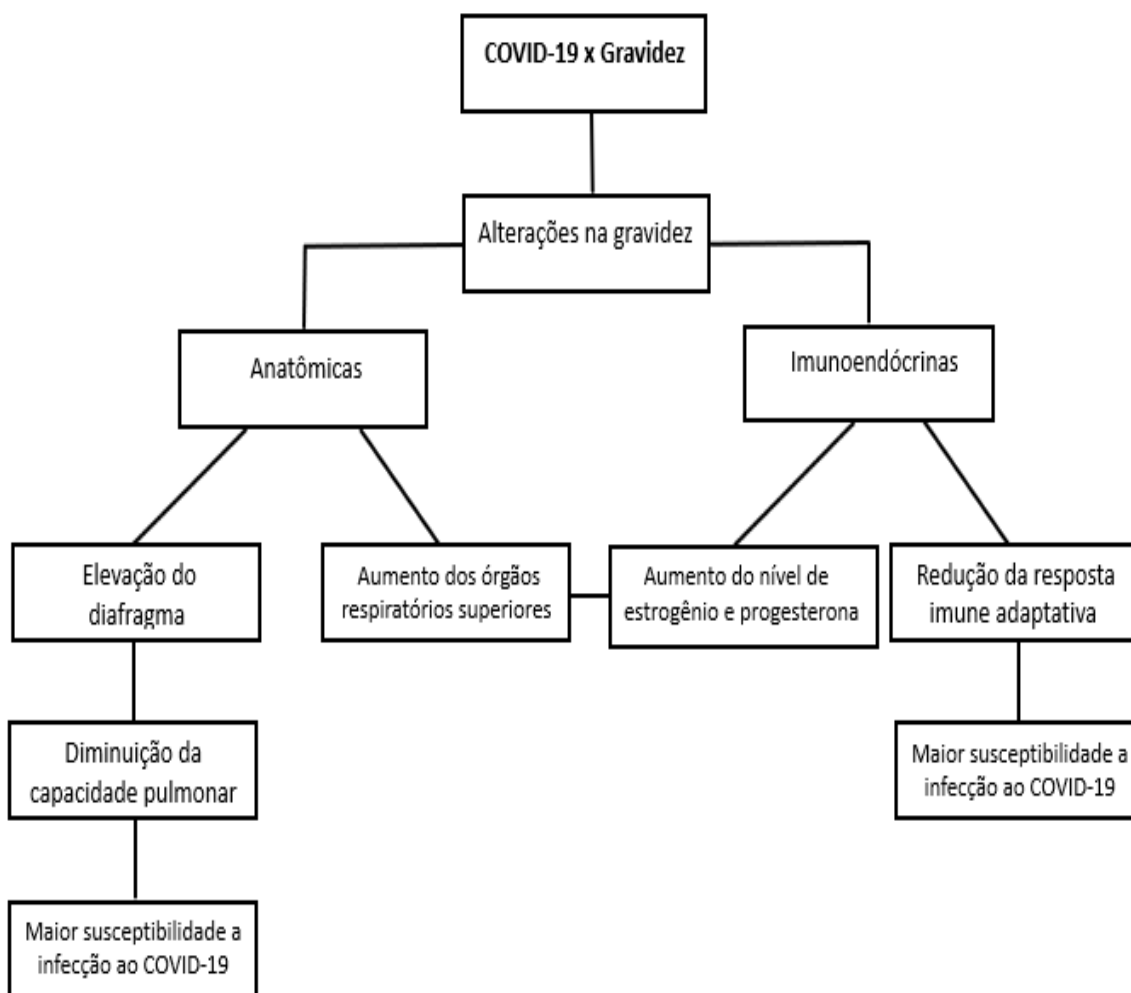


Figura 1. Alterações fisiológicas na gestação e possíveis relações com a COVID-19.

Fonte: Autores.

O terceiro trimestre é o período da gestação em que a mulher tem mais risco de apresentar consequências graves de COVID-19, com necessidade de internação em UTI e uso da ventilação mecânica (Yee *et al.*, 2020; Elizandro *et al.*, 2021; Almeida *et al.*, 2021; Dalfert, 2022). Um estudo no Brasil avaliou gestantes com síndrome respiratória aguda grave que testaram positivo para COVID-19 e mostrou que tiveram alta taxa de hospitalização e óbito, sendo que a comorbidade predominante foi cardiopatia (Godoi *et al.*, 2021). Outros estudos brasileiros apontaram a presença de comorbidade como fator de risco para desfechos mais graves da doença (Brito *et al.*, 2021; Elizandro *et al.*, 2021). Dalfert (2022) observou que as gestantes que foram submetidas à posição prona em UTI, apresentaram índice de massa corporal médio de 33,14 (\pm 4,56) e SAPS III médio de 52,71 (\pm 10,09), sendo que 43% tinham diagnóstico de diabetes mellitus e 29% hipertensão arterial sistêmica. Outro estudo evidenciou que, dentre as gestantes internadas que evoluíram a óbito, 74% apresentaram pelo menos uma comorbidade associada, como doença cardiovascular crônica, diabetes, obesidade, hipertensão e asma (Almeida *et al.*, 2021).

Por outro lado, uma meta-análise revelou que gestantes infectadas com COVID-19 manifestaram sintomas mais brandos com menor prevalência de fadiga, tosse e febre, quando comparadas à população em geral. Porém, discute-se que características sociodemográficas favoreçam essa diferença, pois as gestantes têm idade menor em relação à população em geral, e menor prevalência de comorbidades (Yee *et al.*, 2020). A mesma análise mostrou maior tendência de leucocitose nas mulheres grávidas em relação à população em geral, e menor elevação da proteína C reativa, possivelmente devido às alterações na resposta imune que ocorrem na gestação.

O índice de COVID-19 em gestantes variou geograficamente, relacionando-se com o predomínio do vírus na população. Em uma pesquisa na cidade de Nova York, por exemplo, 20% de 161 grávidas positivaram para SARS-CoV-2, sendo que, 13% foram assintomáticas. Em contrapartida, em Connecticut foi descoberto que 3,9% das mulheres grávidas testaram positivos para o vírus, com 2,9% assintomáticas (Barrero-Castillero *et al.*, 2020). No Brasil, um estudo epidemiológico de Almeida *et al.*, (2021) avaliou 5.182 gestantes e puérperas internadas em vários hospitais que apresentaram teste RT-PCR positivo para COVID-19. A maioria (65%) das gestantes internadas por COVID-19 estava no terceiro trimestre de gestação. Observou-se uma taxa de óbito de 14,8% nas puérperas e 5,6% nas gestantes, sendo 4,0% no primeiro trimestre,

7,9% no segundo trimestre e 5,3% no terceiro trimestre. O uso de esteroides em mulheres que foram infectadas por COVID-19 levou à evolução da doença de forma mais grave (Dana *et al.*, 2020).

3 TRANSMISSÃO VERTICAL DA COVID-19

Para o vírus da COVID-19 estabelecer a infecção, necessita de receptores presentes no organismo humano, sendo esses receptores a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2) e a serinoprotease transmembranar 2. Esses dois receptores do SARS-CoV-2 devem ser encontrados em uma quantidade significativa em células específicas presentes no período gestacional, na interface materno-fetal. Ou seja, pode-se entender que por esses receptores estarem presentes em determinadas células do período gestacional, em maior quantidade, tornam propenso ocorrer a transmissão vertical (Fenizia *et al.*, 2020). Dessa forma, considera-se a existência de um possível risco de transmissão vertical, uma vez que o receptor ACE2 é expresso na placenta (Dashraath *et al.*, 2020).

Embora ainda não se conheça um índice estabelecido para transmissão vertical, alguns estudos sugerem que taxa de transmissão seja pequena. Dentre 338 recém-nascidos, constatou-se que 5 deles foram positivos para COVID-19, indicando a transmissão vertical do SARS-CoV-2 (Yee *et.al.*, 2020). Outra análise mostrou que apenas 1,9% dos bebês nascidos de mulheres positivas ao SARS-CoV-2 tiveram resultado positivo para a COVID-19 (Heath *et al.*, 2020).

Um estudo avaliou a presença de anticorpos IgG e IgM em cinco neonatos que testaram positivo para SARS-Cov-2. Sabe-se que o IgG, pode ser transferido da mãe para o feto através da placenta, porém assume-se que o IgM não consegue cruzar a placenta por ter maior tamanho. O IgM foi observado em um dos recém-nascidos, indicando possível apresentação ao vírus anterior ao parto devido a transmissão vertical (Yee *et.al.*, 2020). Por outro lado, anticorpos IgG e IgM também foram encontrados em amostras de soro de recém-nascidos de gestantes infetadas pelo COVID-19, apesar do SARS-CoV-2 não ter sido identificado pelo teste de PCR (Yee *et al.*, 2020). Tais achados não descartam a possibilidade do desenvolvimento de imunidade ativa no feto pelo contato com antígenos virais durante a gestação, ou mesmo por infecções subclínicas não positivadas laboratorialmente, uma vez que o

teste de PCR apresenta uma janela muito curta de avaliação, possibilitando a detecção do vírus apenas durante poucos dias após a infecção ou início dos sintomas.

Outro aspecto relevante acerca da transmissão vertical relaciona-se à baixa probabilidade da infecção no decorrer de um parto cesariano. Entretanto, o parto normal também não é contraindicado (Alzamora *et al.*, 2020). Além disso, é importante ressaltar que, além da via transplacentária, a transmissão perinatal da COVID-19 pode ocorrer também após o parto pelo contato do neonato com gotículas contendo partículas virais (Barrero-Castillero *et al.*, 2020).

4 CONSEQUÊNCIAS DA COVID-19 PARA A GESTANTE E O NEONATO

Existe a possibilidade de recém-nascidos infectados não apresentarem sintomas, enquanto outros, considerados sintomáticos, podem apresentar febre, intolerância alimentar e desconforto respiratório. Outros sintomas primários reportados em neonatos foram falta de ar, elevação da frequência cardíaca, além de vômitos e erupções na pele após o parto de mães positivas. Entretanto, nenhum desses recém-nascidos testaram positivo para SARS-CoV-2, e os testes de líquido amniótico, sangue presente no cordão umbilical e leite materno das mães infectadas tiveram resultado negativo (Liu *et al.*, 2020).

Achados laboratoriais mostraram, em neonatos infectados, contagem elevada no número de leucócitos, creatina fosfoquinase, proteína C reativa e/ou procalcitonina, e enzimas hepáticas (Barrero-Castillero *et al.*, 2020). O relato de caso de um bebê, com transmissão transplacentária comprovada, reportou achados neurológicos, compreendendo lesão da substância branca na ressonância magnética cerebral, irritabilidade e presença de inflamações no líquido cérebro-espinal (Barrero-Castillero *et al.*, 2020). Mesmo que não seja possível detectar a infecção pelo COVID-19 no feto durante a gestação, recomenda-se uma maior atenção aos filhos de gestantes positivadas, para possíveis riscos de apresentar transtorno de déficit de atenção, hiperatividade devido a inflamação, e anormalidades que possam ser relacionadas ao crescimento dos órgãos e outras alterações maternas em resposta à infecção pelo vírus (Dana *et al.*, 2020).

O manejo também envolve o cuidado na prescrição de fármacos que tenham baixo risco de teratogenia e toxicidade para o feto, considerando os riscos inerentes a cada trimestre de gestação. Gestantes infectadas pelo vírus podem progredir para

complicações perinatais, como prematuridade do feto e morte neonatal (Dana *et al.*, 2020; Smith *et al.*, 2020). Mesmo com sintomas leves da doença, pode haver a necessidade de cirurgia cesariana de emergência. Em alguns casos, mulheres com os sintomas mais graves tiveram como consequência o parto prematuro, neonato com peso inferior a 2,5kg e com complicações gastrointestinais (Smith *et al.*, 2020). Foi relatado um parto prematuro de 34 semanas no qual a gestante era positiva para SARS-COV-2 e o teste de *swab* no recém-nascido também teve resultado positivo. (Fenzia *et.al.*, 2020).

Com a pandemia houve um pequeno aumento nos casos de parto prematuro, sugerindo-se que o isolamento social promove uma elevação da inflamação geral materna e essa inflamação em conjunto com outros processos interferidos pela imunidade levaria ao parto prematuro (Hedermann *et al.*, 2020). A infecção da gestante no terceiro trimestre pode ser fator de risco para o parto prematuro, sofrimento fetal, e ruptura precoce das membranas (MUHIDIN *et al.*, 2020).

5 EFEITOS DA COVID-19 NA PLACENTA

Infecções por COVID-19 na gestação podem estar associadas a concentrações plasmáticas aumentadas de interleucina alfa, IL-7, IL-10, fator estimulador de granulócitos e interferon gama. Nas mulheres grávidas, desde o primeiro até o terceiro trimestre, as citocinas induzidas pelo vírus causam um estado inflamatório grave. Apesar do sinciotrofoblasto viloso, que cobre a superfície placentária, e oferece uma barreira protetora à placenta, infecções virais podem ocorrer, assim como a transmissão vertical. A análise histopatológica da placenta de mulheres infectadas pelo vírus sugeriu dano por hipóxia, com o aumento do sintoma principalmente na hora do parto, podendo acarretar sofrimento fetal (Souza *et al.*, 2021). Entretanto, de acordo com um relato de caso onde foi realizada uma análise histopatológica da placenta, percebeu-se que nela havia presença de inflamação intervilosa crônica aguda e que a reação do RT-PCR no tecido da placenta foi positiva para SARS-CoV-2 (Barrero-Castillero *et al.*, 2020).

6 MANEJO CLÍNICO DA COVID-19 NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

O teste considerado padrão ouro no diagnóstico da infecção por COVID-19 é o RT-PCR, realizado em amostras colhidas por *swab* nasal e nasofaríngeo (Barrero-

Castillero *et al.*, 2020). A condução clínica após infecção por SARS-CoV-2 em recém-nascidos é principalmente de suporte, englobando, assim, o suporte respiratório, terapia com fluidos e eletrólitos, uso de oxigênio, e a utilização de antibióticos em casos de suspeita de coinfeção bacteriana (Barrero-Castillero *et al.*, 2020).

No início da pandemia do COVID-19, optava-se pela separação da mãe e do recém-nascido como medida de prevenção, mas a probabilidade de transmissão perinatal e pós-natal não é conhecida (Barrero-Castillero *et al.*, 2020). Embora inicialmente o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos tenha proposto a separação provisória entre gestantes positivas ou suspeitas de seus recém-nascidos, com quartos separados por uma distância de no mínimo 6 pés, a Academia Americana de Médicos de Família demonstrou que o risco de contágio para os neonatos separados da mãe em relação aos que mantiveram o contato seria o mesmo (Barrero-Castillero *et al.*, 2020). A separação entre mãe e filho pode promover uma redução do vínculo afetivo entre ambos, além de prejudicar a amamentação. Desse modo, preconizou-se posteriormente que as mães com COVID-19 devem ser incentivadas a amamentar, adotando medidas de proteção, como o uso de máscara (Wastnedge *et al.*, 2021).

7 VACINAÇÃO EM GESTANTES E PUÉRPERAS

Considerando a gravidade da pandemia, fez-se necessária a elaboração emergencial das vacinas. Entretanto, é importante avaliar a eficácia das vacinas, aplicação e esquema vacinal durante o período gestacional. Considerando as alterações anatômicas e fisiológicas que ocorrem no corpo da mulher durante a gravidez, além de mudanças nas respostas imunológicas, as reações da vacinação podem ser diferentes daquelas observadas na população não-gestante (Heath *et al.*, 2020; Beigi *et al.*, 2021).

Durante a pandemia, algumas pessoas demonstraram hesitação vacinal, agravando-se ainda mais durante a gestação. As principais dúvidas e questionamentos em relação à vacinação foram se os anticorpos que realizam o reconhecimento da proteína *spike* do SARS-CoV-2 poderiam realizar uma reação cruzada com a proteína que se encontra na placenta, a sincitina 1, e assim, causar um detrimento à placenta (Male, 2021). O processo de imunização da população iniciou, mediante uma hierarquia regressiva de idade, priorizando-se, além dos idosos,

pessoas com comorbidades, tendo em vista a maior susceptibilidade ao vírus. Em um primeiro momento, as gestantes não foram incluídas nos testes clínicos, devido ao desconhecimento de possíveis reações da vacina no organismo. Porém, após a realização de estudos acerca da vacinação em gestantes e considerando os benefícios e riscos, o Comitê Consultivo para Práticas de Imunização do Centro de Controle e Prevenção de Doenças autorizou a vacinação em grávidas nos Estados Unidos (Burd *et al.*, 2021), prática seguida por outros países como o Brasil.

Estudos sugeriram que o fragmento do RNA mensageiro presente na vacina não consegue atravessar a placenta, pois é digerido pelas células musculares na região em que ocorreu a aplicação da vacina. Em contraste, o IgG produzido na mãe após a vacinação é capaz de ultrapassar a placenta e ser transferido ao feto, passando a ser considerado anticorpo anti-SARS-CoV-2 no sangue do recém-nascido por volta de 14 dias da aplicação da primeira dose da vacina. Dessa forma, essa imunoglobulina promove proteção contra o vírus para o neonato nos primeiros meses de vida (Burd *et al.*, 2021).

8 CONCLUSÃO

Gestantes podem ser mais susceptíveis ao COVID-19, especialmente no terceiro trimestre de gestação, devido às alterações anatomofisiológicas, pró-inflamatórias e possível risco de parto prematuro. A presença de comorbidades como obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus aumentam o risco de gravidade da doença nas gestantes. A transmissão vertical pode ocorrer, embora não tenha alta frequência, bem como complicações para o neonato. Destaca-se a imunização passiva do feto por transferência de anticorpos da gestante ao concepto através da placenta.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. P. *et al.* Internações por SRAG e óbitos por COVID 19 em gestantes brasileiras: uma análise da triste realidade. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.3, p. 13446-13460, jun. 2021.

ARJMAND, B. *et al.* COVID-19 Pathology on Various Organs and Regenerative Medicine and Stem Cell-Based Interventions. **Front Cell Dev Biol**, Lausanne, v.9, p.675310, jun. 2021.

ALZAMORA, M.C. *et al.* Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. **Am. J. Perinatol**, v.37, n.08, p.861-865, abr. 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710050.

BARRERO-CASTILLERO, A. *et al.* COVID-19: neonatal-perinatal perspectives. **AJP Rep**, New York, v.41, n.5, p.940-951, may, 2021.

BEIGI R. H. *et al.* The need for inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine trials. **Vaccine**, [s.l.], v. 39, n. 6, p. 868-870, 2021.

BRITO, J. G. E. *et al.* Características clínicas, sociodemográficas e desfechos de gestantes hospitalizadas com COVID-19. **Society and Development**, v.10, n.17, p.e33101723049, dez. 2021.

BURD, I.; KINO, T.; SEGARS, J. The Israeli study of Pfizer BNT162b2 vaccine in pregnancy: considering maternal and neonatal benefits. **J Clin Invest**, New Haven, v.131, n.13, p. e150790, jun. 2021.

CARRIJO-CARVALHO, L. C. *et al.* Fatores imunológicos e genéticos na COVID-19. **UNESC em Revista**, v. 4, n. 2, p. 185-200, 2020.

CARVALHO, F. *et al.* Fisiopatologia da COVID-19: repercussões sistêmicas. **UNESC em Revista**, Colatina, v. 4, n. 2, p. 170-184, 2020.

CARVALHO, F. *et al.* Possíveis hipóteses associadas à ocorrência de COVID-19 em indivíduos jovens imunocompetentes: desafios contemporâneos para a saúde pública e saúde coletiva. **UNESC em Revista**, Colatina, v. 4, n. 2, p. 52-71, 2021.

CLAUDIANO, M. S. *et al.* Manifestações cardíacas na infecção pelo SARS-Cov-2. **UNESC em Revista**, Colatina, v. 4, n. 2, p. 100-114, 2021.

DALFERT, J. **Perfil clínico das gestantes com covid-19 pronadas em um hospital de referência**. 2022. Monografia (Curso de Graduação em Enfermagem) – Centro Universitário FADERGS, 2022.

DASHRAATH P. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, [s.l.], v. 222, n. 6, p. 521-531, 2020.

DANA, P. M. *et al.*, COVID-19 e gravidez: uma revisão do conhecimento atual. **Le Infezioni Medicina**, v. 1, n. 28, p. 46-51, 2020.

ELIZANDRO, D. P. *et al.* Avaliação sociodemográfica de gestantes internadas por Covid-19 a partir de dados públicos. In: XV Mostra de Iniciação Científica do CESUCA, **Anais...** Cachoeirinha, n. 15, 2021.

FENIZIA, C. *et al.* Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. **Nature Communications**, Londres, v. 11, n. 1, 2020.

GODOI, A. P. N. *et al.* Acute respiratory syndrome by COVID-19 in pregnant and postpartum women. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 21, n. 2, p. 471-480, 2021.

HEATH, P.T.; DOARE, K. L.; KHALIL, A. Inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine development. **Lancet Infect. Dis.**, Nova York, v. 20, n. 9, p. 1007-1008, 2020.

HEDERMANN, G. *et al.* Danish premature birth rates during the COVID-19 lockdown. **Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.**, Londres, v. 106, n. 1, p. 93-95, 2021.

LIU, H. *et al.* Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. **J. Reprod. Immunol.**, Amsterdã, v. 139, p. 103-122, 2020.

MALE, V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? **Nat. Rev. Immunol.**, Londres, v. 21, n. 4, p. 200-201, 2021.

MUHIDIN, S.; MOGHADAM, Z.B.; VIZHEH, M. Analysis of Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with 2019-nCoV: a Systematic Review. **Arch. Acad. Emerg. Med.**, Tehran, v. 8, n. 1, p. 49, 2020.

PINTO, A. V. A. *et al.* Avaliação da mecânica respiratória em gestantes. **Fisioter. Pesqui.**, Ponta Grossa, v. 22, n. 4, p. 348–354, 2015.

SHANTHA J. G. *et al.* Retinopathy and Systemic Disease Morbidity in Severe COVID-19. **Ocul Immunol Inflamm.**, Buren, v. 29, n. 4, p 743-750, 2021.

SMITH, V. *et al.* Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: a systematic review. **Plos One**, San Fransisco, v. 15, n. 6, 4 jun. 2020.

SOUZA, A. S. R.; AMORIM, M. M. R. Mortalidade materna pela COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 21, n. 1, p 253-256, 2021.

WASTNEDGE E NA *et al.* Pregnancy and COVID-19. **Physiol Rev**, Washington, v. 101, n. 1, p. 303-318, 2021.

YANG, F. *et al.* Manifestations and mechanisms of central nervous system damage caused by SARS-CoV-2. **Brain Res Bull.**, Phoenix, v. 177, n.1, p 155-163, 2021.

YAO, X. H, *et al.* A cohort autopsy study defines COVID-19 systemic pathogenesis. **Cell Res.**, v.31, n 8 p. 836-846.202, 2021.

YEE, J. *et al.* Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep.**, v. 10, n. 1, p. 18126, 2020.