

GRAVIDEZ EM TEMPOS DE COVID-19 E SUA REAÇÃO IMUNOLÓGICA CONTRA O VÍRUS SARS_COV_2

Data de aceite: 30/08/2023

Tatiana González Sampedro

<https://orcid.org/0000-0002-2833-5975>

Valeria Ostaiza

RESUMO: A gravidez implica uma condição imunológica especial, que permite o desenvolvimento fetal e protege o hospedeiro de infecções patogênicas. Infecções virais durante a gravidez podem alterar a resposta imune e causar efeitos adversos no feto. Nesse contexto, a atual pandemia de Covid-19 tornou-se um grande problema de saúde em todo o mundo. Questiona-se se as alterações imunológicas que ocorrem na gravidez normal exacerbam as manifestações clínicas da Covid-19 em comparação com outras populações e quais seriam os resultados em neonatos cujas mães foram infectadas pelo vírus. O sistema imunológico protege o corpo humano através de mecanismos celulares, que cumprem processos específicos contra infecções virais, responde através da imunidade inata e adquirida com a ajuda de linfócitos B, linfócitos T auxiliares, linfócitos T citotóxicos, linfócitos T reguladores e Natural Killer (NK). linfócitos. As alterações

fisiológicas e imunológicas que ocorrem em uma gravidez normal têm efeitos sistêmicos e aumentariam o risco de complicações por infecções respiratórias graves. Especificamente, na gravidez, o domínio do sistema T-helper 2 (Th2), que protege o feto, deixa a mãe vulnerável a infecções virais, que são mais efetivamente contidas pelo sistema Th1. A resposta imune à infecção por Covid-19 é a ativação paralela de mediadores pró-inflamatórios (Th1) e anti-inflamatórios (Th2), e isso pode não levar a uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias. Os dados relatados mostram que as mulheres que contraíram o vírus durante a gravidez apresentam sintomas semelhantes aos do restante da população, como pneumonia, febre, tosse, dispnéia, mal-estar geral, diarreia, mialgia e dor de garganta. Deve-se notar que aproximadamente 80% das infecções por Covid-19 são leves ou assintomáticas, 15% são moderadas e 5% são críticas.

PALAVRAS-CHAVE: Covid-19, coronavírus, gravidez, gestante, sistema imunológico, imunidade, neonato, biossegurança, transmissão vertical e horizontal.

ABSTRACT: Pregnancy implies a special immune condition, which allows fetal development and protects the host from pathogenic infections. Viral infections during pregnancy can alter the immune response and cause adverse effects on the fetus. In this context, the current Covid-19 pandemic has become a major health problem worldwide. It is questioned whether the immunological alterations that occur in normal pregnancy exacerbate the clinical manifestations of Covid-19 compared to other populations and what would be the results in neonates whose mothers were infected by the virus. The immune system protects the human body through cellular mechanisms, which fulfill specific processes against viral infections, responds through innate and acquired immunity with the help of B lymphocytes, helper T lymphocytes, cytotoxic T lymphocytes, regulatory T lymphocytes and Natural Killer (NK) lymphocytes. The physiological and immunological changes that occur in a normal pregnancy have systemic effects and would increase the risk of complications from severe respiratory infections. Specifically, in pregnancy, dominance of the T-helper 2 (Th2) system, which protects the fetus, leaves the mother vulnerable to viral infections, which are more effectively contained by the Th1 system. The immune response to Covid-19 infection is parallel activation of pro-inflammatory (Th1) and anti-inflammatory (Th2) mediators, and this may not lead to a pro-inflammatory cytokine storm. The reported data show that women who contracted the virus during pregnancy have symptoms similar to those of the rest of the population, such as pneumonia, fever, cough, dyspnea, general malaise, diarrhea, myalgia and sore throat. It should be noted that approximately 80% of Covid-19 infections are mild or asymptomatic, 15% are moderate and 5% are critical.

KEYWORDS: Covid-19, coronavirus, pregnancy, pregnant woman, immune system, immunity, neonate, biosafety, vertical and horizontal transmission.

INTRODUÇÃO

O mundo vive atualmente uma situação difícil, sendo a infecção por SARS-CoV-2 ou Covid-19 a causadora da pandemia que afeta principalmente o sistema respiratório e por vezes causa lesões em vários órgãos, no entanto, o organismo procura naturalmente proteger-se através do reconhecimento de invasores onde as células do sistema imunológico agem assim que os patógenos atravessam as barreiras protetoras.

A primeira barreira ou linha de proteção é a imunidade inata, que é ativada imediatamente após a exposição ao patógeno e produz respostas rápidas. Os principais componentes dessa imunidade são barreiras físicas e químicas, células fagocíticas, células natural killer e proteínas sanguíneas.; por outro lado, a imunidade adquirida é estimulada após a exposição a agentes infecciosos e armazena a memória do tipo de agente que entrou no corpo para que o sistema imunológico reconheça e atue efetivamente em futuras exposições.

Aglomerados ou receber visitas de pessoas fora do círculo familiar, manter comunicação adequada e eficaz com o pessoal de saúde, com o objetivo de ser informado sobre todas as normas de biossegurança no atendimento à gestante, durante a gravidez, parto e puerpério para prevenir o contágio e transmissão de Covid-19, além de receber

educação sobre os cuidados e nutrição adequados dos recém-nascidos.

A questão da imunidade e gravidez é de grande interesse, isso porque não se estuda uma única vida, neste caso estamos falando de dois seres que podem ser acometidos simultaneamente por uma doença. Historicamente, mulheres grávidas têm sido mais severamente afetadas por surtos de origem infecciosa, incluindo doenças respiratórias, em comparação com mulheres não grávidas de faixas etárias semelhantes. Isso foi descrito na pandemia de gripe de 1918, mais conhecida como “gripe espanhola”, na epidemia de gripe asiática de 1957-1958 e, mais recentemente, nas epidemias de H1N1 de 2009 e SARS (SARS-CoV) de 2003. É um coronavírus e compartilha 85% da sequência genômica com SARS-CoV-2). Em todas essas epidemias, as mulheres grávidas apresentaram alta taxa de letalidade, risco aumentado de internação em unidades de terapia intensiva, ventilação mecânica e outras complicações infecciosas. (1)

1 | MECANISMOS IMUNOLÓGICOS EM INFECÇÕES VIRAIS

As principais barreiras de interação entre o corpo e o meio ambiente são responsáveis pela proteção do organismo contra a invasão de patógenos, essas barreiras são a pele, os sistemas digestivo e respiratório, que são revestidos por epitélios contínuos que impedem a entrada de organismos nocivos do meio externo (2), se esses organismos como os vírus conseguem atravessar essa barreira, agem as células do sistema imunológico, que incluem linfócitos e células fagocitárias que estão no tecido linfóide, essas células, chamadas de linfócitos B, linfócitos Helper T, linfócitos T citotóxicos, linfócitos T reguladores e linfócitos Natural Killer (NK) (3), que juntos produzirão respostas defensivas às agressões internas ou externas ao nosso corpo.

Existem vários mecanismos imunológicos que apresentam características como; ser autolimitado e ter ausência de autorreatividade que permitirá ao organismo manter a homeostase, entre os mecanismos de defesa estão: Imunidade inata, que é a primeira barreira ou linha de proteção onde a resposta de defesa atua imediatamente quando exposto a patógenos e Imunidade Adquirida é a resposta que é gerada após a exposição ao patógeno, portanto, tem uma capacidade específica e armazena memória do tipo de agente que reentra no corpo e as células do sistema imunológico podem lutar rápida e eficazmente contra o patógeno .patógeno (4).

1.1 Imunopatogênese de vírus

Os vírus são pequenos agentes infecciosos cujo material genético está encerrado em uma capa protéica, chamada de capsídeo, porém, existem vírus que também possuem uma membrana lipídica, estes últimos são chamados de vírus envelopados, de onde picos de glicoproteína projetam-se do envelope, essas estruturas são melhor vistas na Figura 1 (5).

Os antígenos mais importantes para induzir uma resposta imune são as proteínas do capsídeo para vírus nus e as glicoproteínas para vírus envelopados. Os vírus replicam apenas em células vivas, e o genoma do vírus contém as informações necessárias para comandar e dirigir o ácido nucleico celular do hospedeiro e a maquinaria de síntese de proteínas. Infectando uma ampla variedade de populações de células, através de moléculas normais da superfície celular, como receptores, para entrar nas células. Uma vez dentro da célula, o hospedeiro infectado libera o ácido nucléico do vírus e ocorre a transcrição, síntese de proteínas e replicação do genoma viral, produzindo novas partículas virais que são montadas e liberadas, infectando novas células. Como resultado dessa replicação intracelular, o dano tecidual e a doença podem ocorrer por diferentes mecanismos, dificultando a síntese proteica celular normal, causando lesão celular e, finalmente, morte celular (5).

O destino de qualquer infecção viral é atingir os órgãos-alvo, os mesmos que possuem receptores para os diferentes vírus e causam manifestações características da infecção. Onde a interação dos diferentes fatores leva a infecções virais com diferentes formas de apresentação. (5)

1.2 Imunidade inata a infecções virais

São as células hospedeiras que reconhecem a invasão do vírus e através do seu reconhecimento criarão fortes respostas antivirais. A primeira resposta aos vírus é a imunidade inata, que reconhece os componentes virais através dos Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRR) (9).

Os Receptores de Reconhecimento de Padrão (PRR) do hospedeiro são aqueles que detectam componentes virais como seu DNA genômico, fita simples, fita dupla, com extremidades 5'-trifosfato e proteínas virais, sabe-se que existem três PRRs que participam no reconhecimento de componentes específicos de vírus presentes em células imunes inatas como:

- Receptores Toll-like (TLR)
- Receptores tipo I induzíveis por ácido retinóico (RLR) (RIG-I)
- Receptores do tipo NOD (NLR)

Na detecção de componentes virais por receptores semelhantes a I (RIG-I) (RLR) e receptores semelhantes a Toll (TLR) induzíveis por ácido retinóico em células imunes, eles ativam uma cascata de sinalização intracelular e isso leva à secreção de componentes virais citocinas como os interferons tipo I (Figura 1.2 A), cuja função é inibir a replicação viral e as quimiocinas pró-inflamatórias que são produzidas durante a reação imune ou inflamatória e servem para mobilizar as defesas do organismo, destacando-se as subfamílias CC, CXC e CX3C que influenciam o aumento de coestimuladores como CD40, CD80 e CD89, que são essenciais para ativar células T que levam a reações imunes adquiridas (9).

Os interferons tipo I (IFN tipo I) ativam vias de sinalização intracelular e regulam a expressão de um conjunto de genes (Figura 1.2 B) como a proteína quinase R, que é uma proteína de resposta de RNA de fita dupla que contribui para responder ativamente ao estresse celular e resposta, participa de mecanismos de defesa antivirais induzidos por interferons e 2'5'-oligoadenilato sintase, que é uma enzima que tem a capacidade de sintetizar oligômeros de adenina presentes em ácidos na presença de ATP nucleico, é um intermediário na replicação do vírus genoma através da ativação de uma endonuclease que degrada o mRNA viral, estará envolvido na eliminação de componentes virais de células infectadas por apoptose e conferindo resistência a infecções virais em células que não estão infectadas (9).

1.3 Imunidade adaptativa contra vírus

É mediada por anticorpos, que bloqueiam a fixação e entrada do vírus nas células hospedeiras, e por citotóxicos, que eliminam a infecção, matando as células infectadas (Figura 2B). Os anticorpos mais efetivos são aqueles de alta afinidade produzidos em reações que ocorrem nos centros germinativos dependentes de T e são efetivos contra vírus apenas durante o estágio extracelular da vida desses micróbios (10).

A importância da imunidade humoral na defesa contra infecções virais é apoiada pela observação de que a resistência a um determinado vírus, induzida por infecção ou vacinação, é frequentemente específica para aquele tipo de vírus sorológico (definido por anticorpo). Um exemplo é o vírus influenza, no qual a exposição a um sorotipo não confere resistência a outros sorotipos do vírus. Os anticorpos neutralizantes bloqueiam a infecção viral das células e a propagação do vírus de uma célula para outra, mas uma vez que o vírus entra nas células e começa a se replicar dentro delas, fica inacessível aos anticorpos. Portanto, a imunidade humoral induzida por infecção prévia ou vacinação é capaz de proteger os indivíduos da infecção viral, mas não pode erradicar a infecção estabelecida por si só (10).

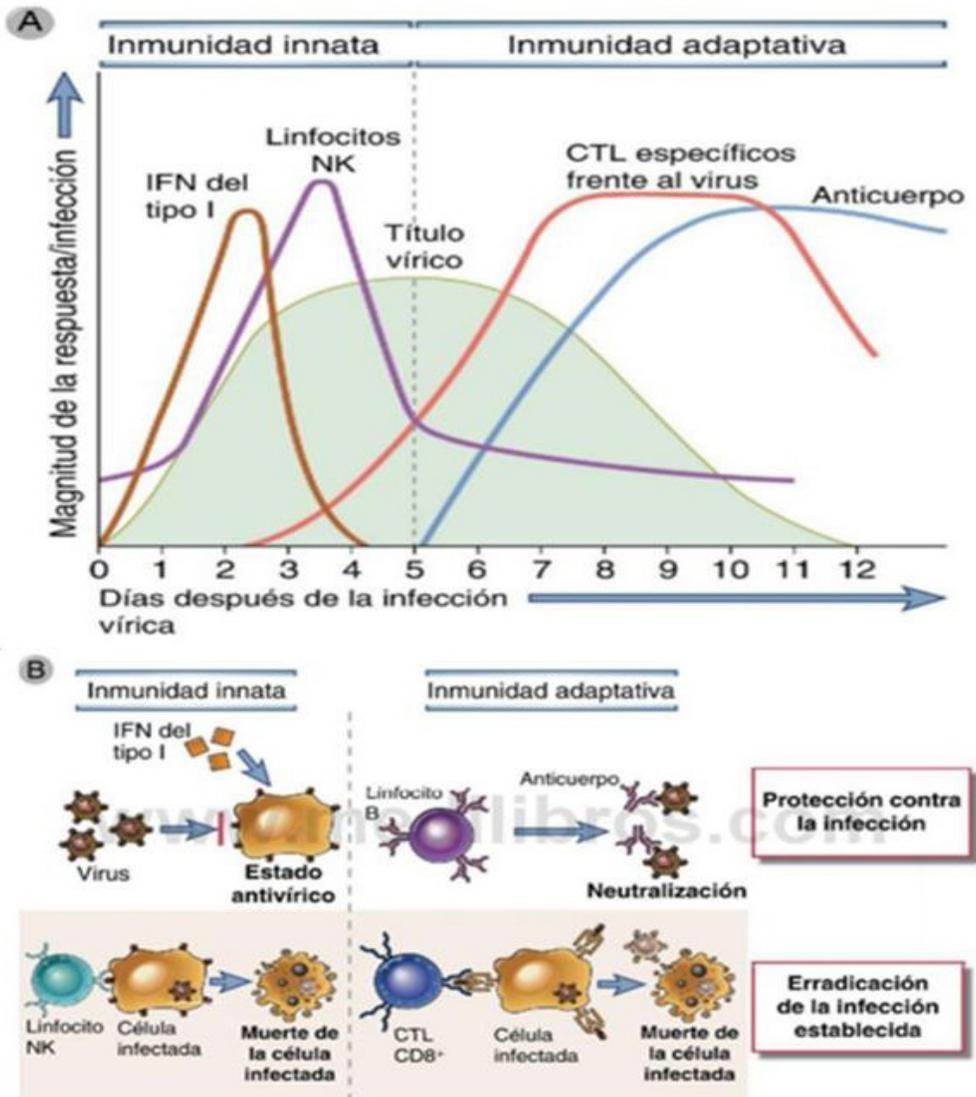


Figura 1. (11) Respostas imunes inata e adaptativa contra vírus. A. Cinética das respostas imunes inatas e adaptativas à infecção viral. B. Mecanismos pelos quais as imunidades inata e adaptativa previnem e erradicam infecções virais. A imunidade inata é mediada pelos interferons tipo I, que previnem a infecção, e pelas células NK, que matam as células infectadas. A autoimunidade adaptativa é mediada por anticorpos e CTL, que bloqueiam a infecção e matam as células infectadas, respectivamente.

- Os vírus podem alterar seus antígenos e, assim, deixar de ser alvos de respostas imunes. Os principais mecanismos de variação antigênica são as mutações pontuais e o embaralhamento do genoma do RNA, o embaralhamento dos genes virais dando origem a grandes mudanças na estrutura antigênica, criando vírus distintos. Devido à variação antigênica, um vírus pode se tornar resistente à imunidade gerada pela população (12).

- Alguns vírus inibem a apresentação de antígenos proteicos citosólicos associados ao MHC de classe I. A inibição e a apresentação do antígeno bloqueiam a montagem e a expressão de moléculas estáveis do MHC de classe I e amostras de peptídeos virais. Como resultado, as células infectadas por tais vírus não podem ser reconhecidas ou mortas por CTLs CD8+ (12).
- Alguns vírus produzem moléculas que inibem a resposta imune, proteínas de ligação a citocinas secretadas podem atuar como antagonistas competitivos de citocinas (12).
- Algumas infecções virais crônicas estão associadas à falha nas respostas CTL, permitindo que os vírus persistam. Em certas doenças, os vírus podem ter evoluído para explorar os mecanismos normais de regulação imune e ativar essas vias de linfócitos T, e isso é conhecido como exaustão (12).
- O vírus pode infectar e matar ou inativar células T imunocompetentes enquanto continua a infectar e matar células CD4+ (12).

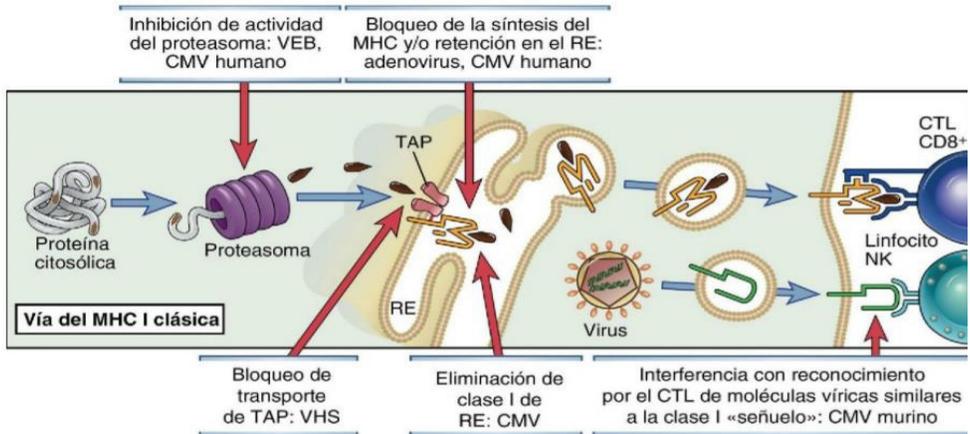


Figura 2. (13) Mecanismos pelos quais os vírus inibem o processamento e apresentação de antígenos. A via de apresentação do antígeno associado ao MHC classe I é mostrada, com exemplos de vírus que bloqueiam diferentes etapas dessa via. Além de interferir no reconhecimento pelos linfócitos T CD8; alguns vírus produzem moléculas "chamariz" do MHC que se ligam a receptores inibitórios nas células NK.

A gestante não é realmente uma pessoa imunocomprometida, mas é sabido que as adaptações fisiológicas pelas quais ela passa a predispõem a uma maior "susceptibilidade" a patógenos intracelulares, especialmente vírus, (19), o viés da gravidez para o predomínio do T O sistema -helper 2 (Th2), que protege o feto, deixa a mãe vulnerável a infecções virais, que são mais eficazmente contidas pelo sistema Th1 (20).

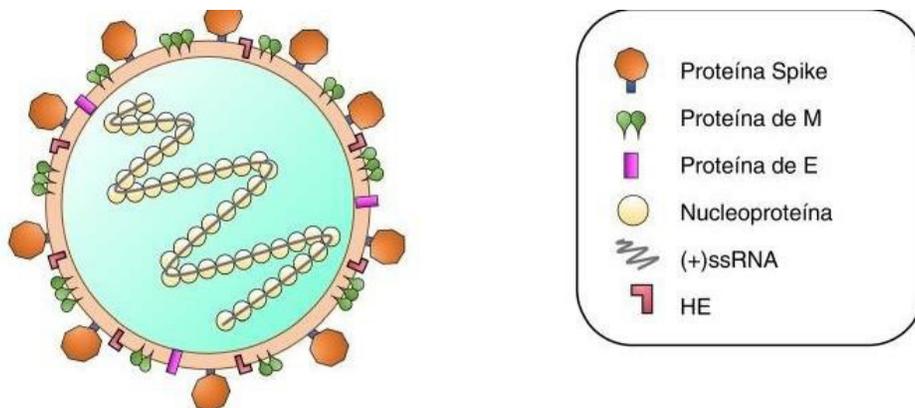


Figure 3 . SARS CoV-2 e proteínas.

Durante a gravidez, alterações fisiológicas e imunológicas podem ser fatores que determinam a evolução da infecção por Covid-19. O vírus SARS-CoV-2 é formado por uma única fita de RNA com polaridade positiva, sequências gênicas e distribuição de adenina, citosina, guanina e timina. (21).

Possui uma cápsula que contém em sua membrana lipídica uma série de proteínas, a proteína M, e nas espigas uma proteína chamada S, que favorece a fusão com o receptor de membrana através do qual invade o hospedeiro (ocorre principalmente no trato respiratório com maior expressão no pneumócito).

O vírus invade a célula, libera o nucleocapsídeo com a proteína S e o DNA com a proteína L, inicia sua replicação até ferir a célula hospedeira, que se rompe e libera mais vírus infectantes. (22)

A resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 é a ativação paralela de mediadores pró-inflamatórios (Th1) e anti-inflamatórios (Th2), e isso pode não levar a uma profunda tempestade de citocinas pró-inflamatórias em mulheres grávidas que já têm Imunidade Th2 (22).

A imunidade celular a esse vírus é limitada antes de invadir a célula, pois a IgA não reconhece o vírus como antígeno, assim como o macrófago alveolar, barreiras físicas como cílios, muco e pH também não são eficientes. Quando o vírus invade a célula, há o reconhecimento de um antígeno inespecífico pelos linfócitos NK, que liberam interferon gama, iniciando a resposta inflamatória severa e inespecífica e, por sua vez, os IL são liberados: 1a e b, 6-8 , e o TNF, toda a resposta imune, desenvolverá os sintomas gerais, e a resposta local é a lesão alveolar que leva ao seu colapso (22).

Em idade precoce, o sistema imunológico possui maior quantidade de IL-10 (anti-inflamatório), sua diminuição desencadeia uma tempestade inflamatória, responsável pela resposta exagerada do hospedeiro, e o impede de distinguir entre o vírus e a célula hospedeira (22).

O estado imunitário da grávida sofrerá alterações que lhe permitirão adaptar-se à gravidez:

1. Um estado pró-inflamatório nos estágios iniciais da gravidez, para ajudar na implantação e na placentação.
2. Um estado anti-inflamatório para o resto da gravidez, para ajudar no crescimento fetal durante o segundo trimestre.
3. Estado pró-inflamatório na preparação para o trabalho de parto e pós-parto.

Prováveis efeitos adversos que ocorrem em gestantes expostas ao Covid-19

As gestantes são acometidas desproporcionalmente por doenças respiratórias, e o organismo da gestante é exposto a adaptações fisiológicas que durante a gestação a predispõem a maior suscetibilidade a patógenos intracelulares, principalmente vírus, bactérias e parasitas, que estão associados ao aumento da morbidade infecciosa e altas taxas de mortalidade materna. Aproximadamente 80% das infecções por Covid-19 são leves ou assintomáticas; 15% são graves e requerem oxigênio suplementar e 5% são críticos que requerem ventilação mecânica (25). Existem dados limitados sobre os resultados após a infecção por Covid-19, durante a gravidez, e nenhuma evidência de que as mulheres grávidas elas correm maior risco de doença grave em comparação com mulheres não grávidas devido a alterações nas respostas imunes. Além disso, sabe-se que as alterações sofridas pelo corpo e pelo sistema imunológico das gestantes são seriamente afetadas por algumas infecções respiratórias (26).

Os sintomas mais comuns da infecção por coronavírus durante a gravidez são pneumonia, febre, tosse, dispneia, mal-estar geral, diarreia, mialgia e dor de garganta. As alterações laboratoriais incluem linfopenia, leucopenia e aumento da PCR. As complicações incluem pneumonia grave, síndrome do desconforto respiratório agudo, anormalidades cardíacas e superinfecção respiratória (27). A admissão em terapia intensiva é comum, pois a infecção por Covid-19 aumenta o risco de resultados obstétricos e fetais adversos. No entanto, recomenda-se continuar com todas as medidas de precaução e medidas de higiene, para proteger contra o Covid-19 (27).

As complicações que podem surgir na gestante devem ser identificadas e tratadas rapidamente, devendo ser considerada a existência de possíveis comorbidades, tais como: Hipertensão Arterial ou Diabetes Pré-Gestacional, doenças cardiopulmonares e renais, imunossupressão (transplantes, infecção por HIV <350 CD4, tratamentos imunossupressores ou tratamento com corticosteroides equivalentes a > 20 mg de prednisona por > 2 semanas) (28).

Não foram encontradas diferenças significativas entre as grávidas com Covid-19 e as que não têm, em relação ao aparecimento de complicações como pré-eclâmpsia grave,

diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, sofrimento fetal, líquido amniótico meconial, prematuridade nascimento ou asfixia neonatal (29).

As mulheres grávidas apresentam alterações nos sistemas cardiorrespiratório e imunológico que ocorrem como um componente normal, mas aumentam a suscetibilidade das mulheres a infecções graves e comprometimento hipóxico, portanto, pode-se especular que as infecções por SARS-CoV-2 têm maior probabilidade de causar hipóxia materna ou necessidades aumentadas de oxigênio (30). Eles também são suscetíveis a pneumonia e trabalho de parto prematuro antes de <37 e 34 semanas de gestação, se a causa é iatrogênica ou relacionada à infecção é desconhecida, restrição de crescimento intrauterino e o risco de aborto espontâneo no início da gravidez pode aumentar (31). Os sintomas clínicos das mulheres grávidas são atípico em comparação com mulheres não grávidas e isso cria dificuldades na detecção precoce do vírus. As taxas de cesariana são muito mais altas do que na população geral de grávidas e por causas ainda desconhecidas (32).

Por outro lado, o aumento do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) durante a gravidez pode aumentar o risco de infecção por SARS-CoV-2. Quando o vírus se liga à enzima conversora de angiotensina 2, pode aumentar a angiotensina II, promovendo vasoconstrição, que pode piorar a disfunção vascular (33); Com os dados encontrados até agora, não há risco aumentado de perda gestacional, nem de ruptura prematura de membranas, nem de pré-eclâmpsia. Por outro lado, não há evidências firmes de transmissão vertical durante a gravidez e pós-parto. No entanto, toda gestante deve ser considerada de alto risco, principalmente no segundo trimestre, devido à alteração da resposta imunológica produzida pela gravidez (34).

Trastornos de la coagulación: Debido al brote actual de Covid-19, los resultados en las mujeres embarazadas se encuentran gravemente comprometidas en el estado de su respuesta, varios médicos han observado resultados en pruebas de laboratorio como son el aumento de los valores de los dímeros D (fragmento de proteína cuando un coágulo de sangre que se disuelve), aumento de fibrinógeno, trombocitopenia y alteraciones en los tiempos de protrombina, causando de tal manera una respuesta inflamatoria exagerada, que ahora comúnmente es llamada tormenta de citocinas. Esta respuesta inflamatoria parece ser proporcional a la gravedad de la enfermedad, como se muestra en pacientes que presentan Covid-19. Estas alteraciones en la coagulación juegan un papel patológico directo, provocando trombos (micro y macro) en varios órganos reduciendo el flujo sanguíneo de los capilares y agravar la lesión local. Es probable que estos fenómenos también se produzcan en los pulmones, el corazón, el cerebro y los riñones y provoquen insuficiencia orgánica múltiple e incluso la muerte (35).

Possíveis consequências no neonato da exposição ao Covid-19

A resposta imune do neonato é imatura, por isso esse período é considerado de alto risco; isso poderia expor o recém-nascido a uma disfunção imunológica e a uma resposta inflamatória que ocorre em mulheres grávidas, o que poderia alterar a função das células fetais (36).

Alguns estudos foram realizados onde o recém-nascido apresenta sintomas e dá positivo para Covid-19, entre esses estudos podemos citar os seguintes:

No estudo de Wissam Shalish e Guilherme Sant'Anna, estão expostos 217 resultados de recém-nascidos de mães com Covid-19 positivo, 210, ou seja, 95% foram negativos para o vírus ou não foram avaliados por não apresentarem complicações. Dos sete bebês restantes, três tiveram resultados de teste duvidosos e quatro tiveram resultados positivos (37).

No entanto, uma vez que os quatro bebês só foram diagnosticados entre 36 e 48 horas após o nascimento usando a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa quantitativa (RT-PCR), é difícil determinar se essas infecções foram adquiridas no útero ou após o nascimento (37).

No primeiro caso, um bebê a termo nascido de parto normal de mãe com Covid-19 confirmada teve evolução pós-natal favorável, exceto pela presença de linfopenia leve e enzimas hepáticas levemente elevadas. Os testes à Covid-19 deram positivo às 36 horas de vida, mas não foi necessário suporte respiratório durante o internamento. No segundo e terceiro casos, dois bebês nascidos a termo com parto sem intercorrências desenvolveram febre e letargia no segundo dia de vida e seu RT-PCR foi positivo aproximadamente 48 horas após o nascimento. Ambos os bebês melhoraram rapidamente e não necessitaram de suporte respiratório. No último caso, um bebê prematuro de 31 semanas de gestação, nascido por cesariana devido a sofrimento fetal, apresentou escores de Apgar baixos, desenvolveu síndrome do desconforto respiratório que requer suporte não invasivo e, posteriormente, desenvolveu bacteremia e coagulopatia. Os testes de Covid-19 também foram positivos aproximadamente 48 horas após o nascimento (37).

Num outro estudo realizado por Lopes, Carvalho e Oliveira, foram analisados 598 recém-nascidos, destes 493 foram avaliados para Covid-19, dos quais 9 recém-nascidos testaram positivo para a doença, 3 testaram positivo logo após o parto mas 24 horas depois testaram positivo para a doença negativa; uma gestante deu à luz um recém-nascido por via vaginal, mas apesar da mãe usar EPI adequado durante o trabalho de parto, o recém-nascido testou positivo, 2 recém-nascidos testaram positivo após serem amamentados por suas mães sem máscara; 1 recém-nascido testou positivo 36h após o parto e 2 recém-nascidos testaram positivo 16h e 53h após o parto (38).

Além disso, 101 recém-nascidos eram prematuros e 28 com baixo peso ao nascer (<2.500), dez mortes neonatais e um aborto espontâneo foram relatados. Também foram

avaliadas 54 amostras de placenta nas quais não foram encontradas evidências da doença. Da mesma forma, em alguns dos recém-nascidos, foram relatados casos de doenças respiratórias, escores de Apgar com pontuação inferior a 7 e pneumonia leve. No entanto, todos os bebês que testaram positivo para a infecção tiveram uma recuperação completa e rápida (38).

Foram encontradas 33 publicações revisadas por Pérez, Gómez e Llorca, que se referem a 553 gestantes e 456 partos em que os recém-nascidos apresentaram prematuridade em 86 de 385, sofrimento fetal em 6 de 56, aborto ou morte fetal tardia em 11 de 245, asfixia neonatal em 6 de 236; da mesma forma, a internação em UTI foi necessária para 82 dos 214 recém-nascidos. Apenas uma morte neonatal de um total de 257 foi relatada e 13 neonatos de um total de 381 foram relatados como tendo COVID-19 (39).

Em outro estudo de Gillian A. Ryan, Nikhil C. Purandare, Fionnuala M. McAuliffe, de seis bebês que nasceram por via vaginal de mães com pneumonia por Covid-19, mostrou que dois dos recém-nascidos testaram positivo para o vírus dois dias após o nascimento, apesar precauções tomadas para prevenir a infecção; portanto, o parto vaginal foi associado a um risco muito baixo de transmissão intraparto. Mais pesquisas são necessárias para determinar o impacto do vírus em bebês durante a gravidez e após o parto (40).

CONCLUSÕES

A gestante com Covid-19 apresenta um estado de defesa imunológica particular. Alterações fisiológicas e imunológicas são componentes normais que se desenvolvem em uma gestante saudável. Quando exposta ao Covid-19, podem ocorrer alterações que aumentam o risco na gestante de apresentar infecções respiratórias, alterações do sistema cardiovascular causando maior perigo para o bem-estar da mãe e do feto, da mesma forma apresentando alterações na coagulação e falência de múltiplos órgãos. Com os dados encontrados até o momento, não há risco aumentado de apresentar perda gestacional, ruptura prematura de membranas ou pré-eclâmpsia.

A resposta imune à infecção por Covid-19 é dada por mediadores pró-inflamatórios: linfócitos T helper 1 (Th1) e mediadores anti-inflamatórios: linfócitos T helper 2 (Th2). Quando o Covid-19 invade a célula há o reconhecimento de um antígeno inespecífico pelos linfócitos Natural Killer (NK), estes liberam interferon, Interleucina (IL): 1a e b, 6 - 8 e Fator de Necrose Tumoral (TNF), toda a resposta imune desenvolverá sintomas gerais, inflamação e lesão alveolar resposta. O estado anti-inflamatório são as células T helper 2 (Th2) e as células T reguladoras (Tg). O efeito anti-inflamatório pode exercer um efeito protetor e a doença causada pela Covid-19 pode ser menos grave nessa população.

Cerca de 80% das infecções por Covid-19 são leves ou assintomáticas, 15% são graves e requerem oxigênio suplementar e 5% são críticas que requerem ventilação

mecânica. As infecções por Covid-19 apresentam manifestações clínicas em gestantes como febre, tosse, dispneia, mal-estar, diarreia, mialgia, dor de garganta e pneumonia, podendo levar a complicações clínicas mais graves como hipóxia materna, síndrome do desconforto respiratório. alterações, superinfecção respiratória e alterações da coagulação causando trombos em vários órgãos reduzindo o fluxo sanguíneo dos capilares agravando a lesão local, da mesma forma na falência orgânica os pulmões, coração, cérebro e rins são afetados, chegando até a morte. Antes das semanas 34 e 37 de gestação, as mães são suscetíveis a pneumonia e trabalho de parto prematuro, não se sabe se a causa está diretamente relacionada à infecção, restrição de crescimento intrauterino e o risco de aborto espontâneo no início da gravidez pode aumentar .

Dos estudos revisados, 493 produtos neonatos de uma gravidez em contato com Covid-19, apenas 9 testaram positivo; dos quais 3 foram detectados imediatamente após o parto, 1 foi detectado apesar da mãe usar equipamento de proteção individual durante o parto, 2 após serem amamentados pelas mães sem máscara, 1 recém-nascido foi detectado 36h após o parto e 2 recém-nascidos detectados 16 a 57h após parto, onde foram encontradas diferentes sequelas como linfopenia leve, enzimas hepáticas ligeiramente elevadas, doenças respiratórias, Apgar com pontuação menor que 7, pneumonia leve, morte de recém-nascidos nos casos mais graves, porém, todos os bebês que testaram positivo para a infecção fez uma recuperação completa e rápida. Em outros estudos revisados, 217 resultados de recém-nascidos de mães com Covid-19 positivo, dos quais 95% são 210 neonatos tiveram resultado negativo ou não foram testados por não apresentarem complicações. Da mesma forma, existem estudos em que pacientes são positivos para Covid-19 e seus bebês apresentam resultados negativos.

RECOMENDAÇÕES

- É fundamental que a gestante tenha um funcionamento adequado do sistema imunológico, levando em consideração a importância da relação que existe entre vírus-hospedeiro-doença, pois isso determina se um vírus tem a capacidade necessária para causar infecção no hospedeiro e assim produzir ou não a doença.
- O reconhecimento precoce da doença é aconselhável para fornecer tratamento imediato em pacientes grávidas graves com Covid-19 e naquelas com comorbidades como: hipertensão arterial, diabetes pré-gestacional, doenças cardiopulmonares, renais ou imunossupressoras, pois aumentam significativamente as complicações na gravidez , por isso é recomendado seguir todas as medidas de biossegurança para evitar a transmissão vertical.
- Deve-se levar em conta que, por se tratar do Covid-19, um vírus de surgimento recente, com poucos estudos realizados, os efeitos descritos na gestante durante esta investigação podem ser afirmados ou variados, da mesma forma que as evidências são escassos quanto aos possíveis efeitos adversos no recém-nascido,

porém é aconselhável que os pais mantenham uma boa comunicação com o pessoal de saúde para que possam receber informações e conselhos constantes sobre os cuidados e alimentação correta do recém-nascido, lembrando-se de não expor a criança a locais públicos e manter rígidos padrões de segurança no contato com o recém-nascido, pois ele possui um sistema imunológico imaturo.

REFERÊNCIAS

1. F A. Scielo. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://scielo.coiacyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262020000200110&lng=es.
2. Perez M YPLCGAPI. Medisur. [Online].; 2016 [cited 2020 Agosto 05. Available from: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3414/2147>.
3. Solla S MH. In biológicas Cpi, editor. Inmunologia de Rojas Decimo. Medellín: 17; 2015. p. 3-5.
4. A C. Universidad Técnica de Machala. In Jorge M, editor. Inmunologia Basica y Clinica. Machala: Utmach; 2015. p. 45-48.
5. Reyes E ROTR. Revista Electrónica. [Online].; 2015 [cited 2020 Agosto 04. Available from: <http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/362>.
6. Collao X FN. Patogenia de las Infecciones Virales I. [Online].; 2019 [cited 2020 Agosto 05. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336350531_Patogenia_de_las_infecciones_virales_I.
7. Collao X FN. Patogenia de Infecciones Virales II. [Online].; 2019 [cited 2020 Agosto 05. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336350304_Patogenia_de_la_Infecciones_Virales_II.
8. Jawetz MyA. Propiedades generales de los virus. In Jawetz MyA. Microbiología médica. 27th ed. México; 2017. p. 398.
9. S AOyS. In S AOyS. Inmunidad innata a la infeccion por virus.; 2017. p. 19.
10. Abbas A LAPS. In Abbas A LAPS. Inmunologia Celular y Molecular. España: Elseiver; 2015. p. 363-364.
11. Abbas A LAPS. Inmunidad frente a los virus. In Abbas A LAPS. Inmunología celular y molecular. Novena ed. Barcelona; 2018. p. 362.
12. Abbas A LAPS. Evasión inmunitaria por parte de los virus. In LAPS AA. Inmunologia Celular y Molecular. Novena ed. España; 2018. p. 365.
13. Abbas A LAPS. Inmunidad frente a virus. In Abbas A LAPS. Inmunología celular y molecular. Novena ed. Barcelona; 2018. p. 365.
14. Abbas A LAPS. Diferenciación y funciones de los Linfocitos T Efectores CD8. In Abbas A LAPS. Inmunología celular y molecular. Octava ed.; 2015. p. 234.

15. D S. Un analisis de 38 mujeres embarazadas con COVID, sus bebes recién nacidos y la transmision materno fetal del SARS-COV 2. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2020-0901-SA>.
16. A H. Celulas colaboradoras Th1, Th2, Th17 y reguladoras Treg, Th3, NKT en la artritis reumatoide. [Online].; 2009 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-celulas-colaboradoras-th1-th2-th17-- articulo-S1699258X09000345>.
17. M S. In M S. Dinamica de la diferenciacion de celulas Th. modelacion con rede booleanas. Mexico; 2011. p. 90.
18. Hernandez A. Celulas colaboradoras Th1, Th2, Th17 y reguladoras Treg, Th3, NKT en la artritis reumatoide. [Online].; 2009 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-celulas-colaboradoras-th1-th2-th17-- articulo-S1699258X09000345>.
19. A G. Embarazo en paciente COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-embarazo-paciente- covid-19-315>.
20. Y B. ¿Que factores protectores inmunologicos y hormonales reducen el riesgo de muertes relacionadas con Covid-19 en mujeres embarazadas? [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165037820301017>.
21. Marañon T MKP,VD. Covid-19 y embarazo. Una aproximacion en tiempos de pandemia. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3121>.
22. Herrera M AJRMBJMC. Embarazo e infeccion por coronavirus. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.flasog.org/static/COVID- 19/FIMMF.pdf>.
23. Marañon T MKP,VD. Covid - 19 y embarazo. Una aproximacion en tiempos de pandemia. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3121>.
24. Abbas A LAPS. Principales Características de algunas células CD. In Abbas A LAPS. Inmunología celular y molecular. España: Elsevier; 2015. p. 495-497.
25. Dashraath P WJXMMLLSBACMMCLL. Enfermedad por coronavirus 2019 pandemia y embarazo. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270569/>.
26. Cuadrado F FCONAIMAJPLYE. Recomendaciones para los profesionales de la salud para el manejo y cuidado de la salud de las mujeres durante el embarazo, parto, puerperio, periodo de lactancia, anticoncepcion y recién nacidos en caso de sospecha o confirmacion de diagnostico de covid. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/07/Recomendaciones-para-manejo-de-mujeres- embarazadas_2020.pdf.
27. Garcia C MVGMCJ. Enfermedad infecciosa por coronavirus en la mujer embarazada y el neonato: impacto clinico y recomendaciones. [Online].; 2019 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.enfermeria21.com/revistas/metas/articulo/81597/>.
28. DU HCSJd. Protocolo: Coronavirus y Gestacion. [Online].; 21 [cited 2020 Agosto 13. Available from: [https://www.sefertilidad.net/docs/covid19/Coronavirus\(COVID- 19\)%20y%20embarazo.pdf](https://www.sefertilidad.net/docs/covid19/Coronavirus(COVID- 19)%20y%20embarazo.pdf).

29. Schwartz D. Un analisis de 38 mujeres embarazadas con COVID, sus bebés recién nacidos y la transmisión materno fetal del SARS-COV 2. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2020-0901-SA>.
30. P D. Enfermedad por coronavirus 2019 pandemia y embarazo. [Online]. [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270569/>.
31. Verma S CEMI. El SARS-COV 2 y el embarazo: ¿Un enemigo invisible? [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404619/>.
32. Zaigham M AO. Resultados maternos y perinatales con COVID-19: Una revisión sistemática de 108 embarazos. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/aogs.13867>.
33. Narang K EEIE. Infección por SARS-COV 2 y COVID-19 durante el embarazo: Una revisión Multidisciplinaria. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(20\)30516-4/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(20)30516-4/fulltext).
34. Delgado J SAOAFBCME. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con Covid-19. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov- China/documentos/Documento_manejo_embarazo_recien_nacido.pdf.
35. Benhamou D KHDA. Cambios en la coagulación y riesgo tromboembólico en pacientes obstétricas con COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211649/>.
36. Torres J ABPMRM. Infección por el virus SARS-COV 2 y sus consecuencias en embarazadas y recién nacidos. *Revista Cubana de Pediatría*. 2020;(92): p. 1-14.
37. Shalish W MPKMSGLS. Covid-19 y cuidado respiratorio neonatal: evidencia actual y enfoque práctico. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7356086/>.
38. Lopes A FHBLSGSEWEADCACIFI. Efecto de la infección por COVID-19 durante el embarazo y pronóstico neonatal: ¿Cuál es la evidencia? [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7313049/#B35-ijerph-17-04176>.
39. Perez C GASTLJ. Infección por Sars-Cov 2 en el embarazo y posibilidad de transmisión al neonato: Una revisión sistemática. *Medicina de familia*. 2020 Agosto; 46: p. 40-47.
40. Ryan G PNMFMHPC. Actualización clínica sobre covid-19 en el embarazo: un artículo de revisión. *Obstetrics and Gynecology*. 2020 Junio 04; 46(8): p. 1235-1245.
41. Torres J ABPMRM. Infección por el virus SARS-COV 2 y sus consecuencias en embarazadas y recién nacidos. *Revista Cubana de Pediatría*. 2020;(92): p. 1-14.
42. Zhang L DLYJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Sars-cov 2) infection during late pregnancy: a report of 18 patients from Wuhan, China. [Online].; 2020 [cited 2020 Agosto 13. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03026-3>.