ANAIS XVI CICURV, 2022,P.X-Y
ISSN: 2179-0574

XVII CICURV
Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Rio Verde

# Mecanismos associados à possível transmissão vertical do SARS-CoV-2

Débora de Sousa Rodrigues[1], Cleverson Rodrigues Fernandes[2]

[1] Graduanda do curso de Medicina, Universidade de Rio Verde. Aluna de Iniciação Científica – PIVIC.
[2] Orientador, Prof. Dr. da Faculdade de Medicina, Universidade de Rio Verde.

**Reitor:**
Prof. Me. Alberto Barella Netto

**Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:**
Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

**Editor Geral:**
Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

**Editor de Seção:**
Profa. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

**Correspondência:**
Débora de Sousa Rodrigues

**Fomento:**
Programa PIBIC/PIVIC UniRV/ CNPq 2021-2022

**Resumo:** A gravidez associada a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser letal para mãe e para o feto, e a prematuridade é mais frequente em pacientes infectadas. Entretanto, a possível transmissão vertical ainda é um assunto divergente no meio científico, onde a veracidade e os possíveis mecanismos ainda não estão completamente estabelecidos. Realizamos uma revisão sistemática, previamente registrada na OSF (https://osf.io/ybt8x/?view_only=b62dc26ca157432dabcc56d40f9cc32a), por meio de descritores DeCS/MeSH e operadores booleanos, nas bases de dados Embase, PubMed e Web of Science, com a seleção pela triagem e leitura do texto completo, objetivando avaliar a ocorrência da transmissão vertical, com foco no desfecho. Constatamos que a expressão do receptor 2 da enzima conversora de angiotensina (ACE2) na interface materno-fetal envolvendo a placenta e a decídua, ainda que mínima, expõe uma situação em que o SARS-CoV-2 pode invadir, danificar e aumentar a permeabilidade placentária, resultando no acometimento infeccioso do feto. A transmissão, quando presente, não é dependente direta da gravidade da progressão da doença, mesmo havendo associação da positividade de IgM anti-SARS-CoV-2 com as anormalidades placentárias e a gravidade da doença materna. Concluímos que há possibilidade de transmissão vertical, ainda que haja controvérsia entre os autores e, também, ressaltam a potencialização das respostas de anticorpos das vacinas, expondo resultados positivos para as gestantes e, até mesmo, para o feto.

**Palavras-chave:** COVID-19. Gravidez. Transmissão Vertical de Doenças Infecciosas. Vacinas contra COVID-19.

## Mechanisms associated with possible vertical transmission of SARS-CoV-2

**Abstract:** Pregnancy associated with SARS-CoV-2 infection can be lethal for mother and fetus, and prematurity is more frequent in infected patients. However, the possible vertical transmission is still a divergent issue in the scientific environment, where the veracity and possible mechanisms are not yet fully established. We conducted a systematic review, previously registered in OSF (https://osf.io/ybt8x/?view_only=b62dc26ca157432dabcc56d40f9cc32a), using DeCS/MeSH descriptors and Boolean operators, in

UniRV
Universidade de Rio Verde

Embase, PubMed and Web of Science databases, with selection by screening and reading the full text, aiming to assess the occurrence of vertical transmission, with a focus on the outcome. We found that the expression of angiotensin-converting enzyme receptor 2 (ACE2) at the maternal-fetal interface involving the placenta and decidua, even if minimal, exposes a situation in which SARS-CoV-2 can invade, damage, and increase placental permeability, resulting in infectious involvement of the fetus. Transmission, when present, is not directly dependent on the severity of disease progression, even though there is an association of anti-SARS-CoV-2 IgM positivity with placental abnormalities and the severity of maternal disease. We conclude that there is a possibility of vertical transmission, even though there is controversy among authors, and also highlight the potentiation of vaccine antibody responses, exposing positive results for pregnant women and even for the fetus.

**Key words:** COVID-19. COVID-19 Vaccines. Pregnancy. Vertical Transmission of Infectious Diseases.

*Translated with www.DeepL.com/Translator (free version).*

## Introdução

A gravidez é um processo natural marcado por mudanças fisiológicas expressas no contexto metabólico, hormonal e físico. Dá-se destaque a dois sistemas corporais mais abrangentes, ao imunológico e ao cardiopulmonar. Neste período há a atenuação da imunidade mediada por linfócitos T auxiliares 1 (Th1) para um ambiente dominante Th2, relacionada com a predisposição à insuficiência respiratória hipoxêmica na gestação, refletindo em um aumento da suscetibilidade materna à patógenos intracelulares respiratórios, de modo a revelar as gestantes como grupo de risco aumentado da doença Coronavírus-19 (COVID-19) (DASHRAATH et al., 2020; ZAIGHAM; ANDERSSON, 2020).

A pandemia causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) tem como agente causal um vírus de RNA que adentra a célula por meio do receptor ACE2 (do inglês: angiotensin converting enzyme 2) associado à protease TMPRSS2 (do inglês: transmembrane protease serine 2). Neste viés, órgãos com maior carga de expressão desta enzima, como o pulmão, são alvos primários da infecção viral, a qual cursa com sintomatologia diversificada, indo desde uma fadiga leve a um acometimento pulmonar grave (LI et al., 2020; JUAN et al., 2020).

Em contrapartida, no decurso da gravidez, alguns parâmetros clínicos são esperados, como um estado hipercoagulável com aumento da produção de trombina e da inflamação intravascular. Princípios como este resultam em risco aumentado de eventos tromboembólicos e implicação direta na patogênese da infecção em questão, pois a COVID-19 possui coagulopatia associada. Sendo assim, as gestantes afetadas pela pré-eclâmpsia, devido à diminuição da resistência vascular do meio ao final da gestação e à disfunção das células endoteliais associadas, refletem um risco particular, caso infectadas, necessitando de uma atenção peculiar (WASTNEDGE et al., 2021; BECKER, 2020).

Os perigos iminentes não se restringem somente à mãe, o feto também pode ser acometido. JAFARI et al. (2021) expuseram que o ACE2 é fortemente expresso na interface materno-fetal envolvendo a placenta e a decídua, e, por ser um mecanismo de entrada na célula, supõe-se que o vírus pode invadir e danificar a placenta e aumentar a permeabilidade da mesma devido à infecção materna. Nesse sentido, relatam, ainda, que dos neonatos que testaram positivo para SARS-CoV-2 a maioria era assintomática ou desenvolveu sintomas leves (JAFARI et al., 2021).

De maneira antagônica, um estudo realizado pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), baseado na análise transcriptômica do material genético da placenta, mostra que o receptor ACE2 e a protease TMPRSS2 são minimamente expressos na placenta humana durante a gravidez. Dessa forma, evidencia probabilidade quase nula de infecção placentária e transmissão vertical de SARS-CoV-2 enquanto expõe meios alternativos, como expressões e interações de outras proteínas e proteases com níveis de priming suficientes para causar a infecção (PIQUE-REGI et al., 2020). O presente estudo teve como objetivo principal avaliar a ocorrência da transmissão vertical, uma vez que os receptores celulares e mecanismos dos quais o SARS-CoV-2 se beneficia ainda se encontram inconclusivos.

## Material e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática com protocolo registrado na OSF (https://osf.io/ybt8x/?view_only=b62dc26ca157432dabcc56d40f9cc32a) com critérios de inclusão baseados em artigos que associassem a gravidez com a COVID-19, evidenciando a epidemiologia, os riscos de contágio, agravamento e complicações obstétricas, e a pos-

sibilidade de ocorrência da transmissão vertical.
Não houve restrição quanto a linguagem e não foram inclusos estudos com resultados inconclusivos, métodos não padronizados, trabalhos que abrangiam superficialmente a fisiopatologia da COVID-19 nas gestantes ou que davam evidências enviesadas acerca da possibilidade de transmissão vertical. A coleta de dados ocorreu entre setembro de 2021 e junho de 2022, tendo o reconhecimento da bibliografia publicada por meio de descritores DeCS/MeSH e operadores booleanos, nas bases de dados Embase, PubMed e Web of Science.
Os estudos apurados foram inseridos no Endnote e selecionados inicialmente pela triagem e depois pelo texto completo, sendo eleitos apenas textos capazes de responder aos objetivos da pesquisa. Posteriormente à seleção dos artigos empregues ao estudo, os dados coletados foram postos, manualmente, a uma tabela gerada pelo programa Microsoft Word 2016©.

## Resultados e Discussão

Foram identificados 1362 artigos nas bases de dados PubMed, Web of Science e Embase, dos quais 396 foram excluídos, por estarem duplicados. Na triagem, 809 artigos foram excluídos, pois não preenchiam os critérios de inclusão, ou, ainda, se adequavam aos critérios de exclusão.
Na segunda fase, por sua vez, 43 artigos foram excluídos, após leitura de texto completo. A presente revisão, por fim, teve 9 artigos inclusos, sendo representados detalhadamente na Tabela 1 e sua seleção na Figura 1.

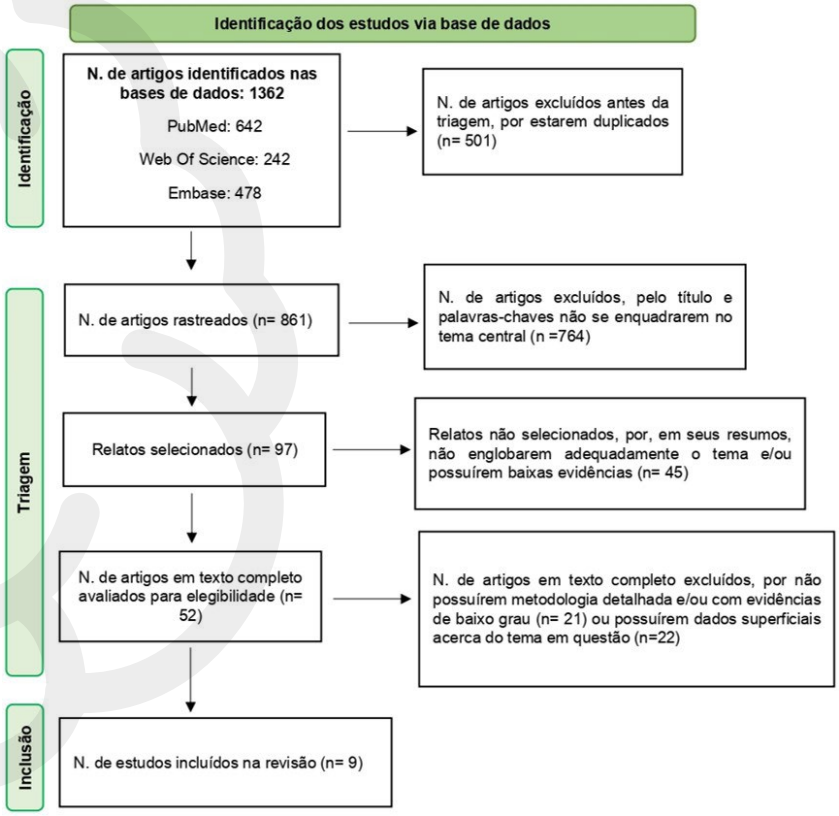
**Tabela 1 - Características gerais dos artigos selecionados.**

| Autor/ ano | Amostra | Delineamento | Objetivo | Desfecho |
|---|---|---|---|---|
| FAURE-BARDON et al., 2021 | 7 placentas e amostras de tecidos humanos pediátricos | Estudo experimental | Avaliar a baixa incidência de infecção perinatal | A expressão placentária do ACE2[a] e sua ausência no âmnio sugerem que a transmissão vertical ascendente pode ocorrer |
| FENIZIA et al., 2020 | 31 mulheres | Estudo multicêntrico prospectivo | Identificar a ocorrência de transmissão vertical e sua relação com uma resposta inflamatória intensa | A transmissão mãe-filho in útero, embora rara, é possível e aparentemente relacionada a um alto estado inflamatório materno e fetal. |
| HALICI-OZTURK et al., 2021 | 223 mulheres grávidas com perda gestacional precoce | Estudo prospectivo | Investigar o risco de transmissão materno-fetal de SARS-CoV-2[b] no início da gravidez (<24 semanas de gestação) | Quanto à gravidez precoce, não há suporte para a possibilidade de transmissão vertical intrauterina de SARS-CoV-2[b] |
| VERMA et al., 2021 | 10 mulheres | Estudo experimental | Identificar a ligação de alterações no SRA[c] com o aumento do risco de pré-eclâmpsia em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2[b] | A infecção em gestantes correlaciona-se com a alteração do SRA[c] placentário, podendo aumentar os resultados hemodinâmicos adversos, como pré-eclâmpsia |
| LYE et al., 2021 | 51 mulheres | Estudo experimental | Identificar se as células imunes desencadeadas pela presença de infecção bacteriana têm potencial de aumentar o risco de infecção placentária e transmissão vertical | As células imunes expressam ACE2[a] e possuem o potencial de transportar vírus para a placenta em casos de infecção concomitante por COVID-19[c], aumentando o risco de infecção placentária |
| BEESLEY et al., 2021 | Tecidos fetais humanos (12 – 20 semanas pós-menstruais de gestação) | Estudo retrospectivo | Explorar a suscetibilidade do feto humano no meio da gestação à infecção por SARS-CoV-2[b] | A presença de vírus associada à viremia materna no líquido amniótico e no canal do parto pode produzir, por meio do TGI[d], um ambiente suscetível à infecção fetal |
| SHOOK et al., 2021 | 68 mulheres | Estudo experimental | Investigar se a expressão placentária de ACE2[a] e TMPRSS2[e] varia de acordo com o sexo fetal na presença e ausência de infecção materna por SARS-CoV-2[b] | Há diferenças sexuais no TMPRSS2[e] placentário, evidenciando possíveis implicações na vulnerabilidade da prole à infecção placentária |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| SIEVERS et al., 2022 | 3 coortes (235 voluntários) | Estudo experimental | Definir os títulos de anticorpos neutralizantes contra as variantes WT (D614), Beta, Delta e Omicron do SARS-CoV-2[b] após a infecção por SARS-CoV-2[b] ou vacinação com mRNA | A suplementação de vacinas baseadas em proteínas de pico com outros antígenos virais mais conservados poderia desenvolver maior amplitude de imunidade e permitir atualizações menos frequentes de vacinas SARS-CoV-2[b] |
| CELIK et al., 2022 | 30 mulheres | Estudo de coorte prospectivo | Avaliar o risco de transmissão vertical de SARS-CoV-2[b] e a passagem placentária de anticorpos anti-Spike | Não se identificou transmissão vertical, mas o anticorpo anti-SARS-CoV-2[b] Spike pode transmitir à RN[g] de mães infectadas independente da IG[h] |

ACE2: Enzima Conversora da Angiotensina 2[a]; SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2[b]; SRA: Sistema-Renina-Angiotensina[c]; COVID-19: Doença Coronavírus-19[d]; TGI: Trato Gastrointestinal[e]; TMPRSS2: Rotease Transmembranar, a Serina 2[f]; RN: recém-nascido[g]; IG: idade gestacional[h]
Fonte: Autoria própria (2022)

**Figura 1 – Identificação da seleção dos estudos via base de dados.**




Fonte: Autoria própria (2022)

Identificamos que o SARS-CoV-2 possui capacidade de atravessar a placenta em qualquer idade gestacional (IG), ainda que a expressão de mRNA de ACE2 na placenta seja mínima (LYE et al., 2021; FENIZIA et al., 2020). O genoma do SARS-CoV-2 e IgM e IgG específicos foram detectados em amostras e tecidos, assim como a expressão proteica de ACE2 (FENIZIA et al., 2020; FAURE-BARDON et al., 2021).

Observamos que a prematuridade é mais frequente em pacientes infectadas, que a placenta pré-termo possui maior probabilidade de infecção mais grave e que o desequilíbrio da via SRA está correlacionado com a redução dos níveis de ACE2 nas placentas infectadas com SARS-CoV-2 (FENIZIA et al., 2020; VERMA et al., 2021).

Verma et al. (2021) expuseram que a infecção por SARS-CoV-2 aumenta a possibilidade de complicações gestacionais, como pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino, com maiores riscos em casos de COVID-19 grave. Neste sentido, estudos demonstraram presença de SARS-CoV-2 em vilosidades placentárias, em especial nos sinciciotrofoblastos (SCBs), nos macrófagos maternos e fetais, membranas coriônicas e amnióticas em diferentes estágios da gestação.

A TMPRSS2 é responsável por preparar a proteína Spike do vírus para se ligar à ACE2 e adentrar a célula hospedeira (SHOOK et al., 2021). Logo, o tropismo viral de maior carga para as células hospedeiras é dependente direto da coexpressão de TMPRSS2 e ACE2, que é componente chave do Sistema Renina-Angiotensina (SRA), encarregado do controle do desenvolvimento fetal, por regular a inflamação (VERMA et al., 2021).

Os receptores de angiotensina possuem suas concentrações alteradas durante a gravidez, assim como os trofoblastos placentários envolvidos. Durante o início da gestação, há expressão de ACE2 e TMPRSS2 na interface materno-fetal em SCBs, citotrofoblastos (CTBs) e células trofoblásticas extravilosas (EVTs) (VERMA et al., 2021).

A presença do vírus associada à viremia materna no líquido amniótico e no canal de parto pode produzir um ambiente suscetível à infecção fetal, por meio do trato gastrointestinal. Essa suscetibilidade pode estar presente no final do segundo trimestre de gestação, e a transmissão de mulheres infectadas para o feto pode ocorrer com baixas taxas de infecção devido a expressão mínima de ACE2 e TMPRSS2 nos tecidos fetais, no início da gravidez (BEESLEY et al., 2021). Este dado encontra-se conflitante entre os estudos, pois Verma et al. (2021) relatam que os níveis de ACE2 diminuem de acordo com a evolução da gestação, e Halici-ozturk et al. (2021) defendem que aumentam de acordo com a idade gestacional.

Por haver expressão de ACE2 concomitantemente pelo sinciciotrofoblasto e pelas células imunes da placenta, tem-se que duas rotas potenciais de transmissão vertical do SARS-CoV-2 podem ocorrer, uma por meio da interação, de maneira direta, entre o vírus no sangue materno e outra pelo influxo viral nas células imunológicas impregnadas (LYE et al., 2021; VERMA et al., 2021). A expressão placentária do ACE2 e sua ausência no âmnio sugerem que a transmissão vertical ascendente pode acontecer, e que seria principalmente após ruptura das membranas amnióticas (FAURE-BARDON et al., 2021).

Faure-bardon et al. (2021) expuseram quanto ao risco de morbidade da infecção perinatal e de malformação congênita, que a ausência de ACE2 no cérebro, pulmões e coração fetal expôs tranquilidade, ainda que a morbidade fetal da placenta necessite de mais investigações (FAURE-BARDON et al., 2021). Fenizia et al. (2020), em seu estudo, concluiu que a transmissão de mãe para filho in útero, ainda que seja rara, é possível, e está associada a um elevado estado inflamatório materno e fetal.

Halici-ozturk et al. (2021) evidenciam que grande parte dos dados de transmissão vertical são de gestantes no terceiro trimestre, devido a expressão aumentada de ACE2 e TMPRSS2 nos tecidos placentários e fetais à medida que a IG progride. Por outro lado, Verma et al. (2021) expuseram que há uma redução significativa no nível de expressão de ACE2 após a infecção por SARS-CoV-2, de modo que a infecção grave está relacionada com uma diminuição ainda maior. Dessa forma, tem-se que a placenta, além de expressar o receptor ACE2, também responde à infecção de forma ativa, resultando em sua regulação negativa, indicativo de caso infeccioso propriamente dito e, posteriormente, desregulando a via SRA, o que pode desencadear disfunção endotelial e pré-eclâmpsia.

De modo antagônico, Celik et al. (2022), ao realizarem um estudo prospectivo, não identificaram transmissão vertical e/ou infecção placentária. As placentas a termo analisadas não possuíam genoma do SARS-CoV-2 detectável, mas anticorpos anti-SARS-CoV-2 S foram constados no sangue do cordão umbilical. Tais anticorpos, juntamente com o IgM, foram correlacionados com a ocorrência de COVID-19 materna grave. Identificou-se, também, anticorpos IgG, os quais possivelmente cruzaram a placenta no útero.

A indução de potentes respostas de anticorpos neutralizantes foi comprovada, ainda, nas vacinas de mRNA, autorizadas para mulheres grávidas, com eficácia dependente do grau de deriva antigênica nas variantes do SARS-CoV-2. A magnitude dos títulos neutralizantes contra Delta, Beta e Omicron foram todos reduzidos em relação a D614. O estudo em questão demonstrou títulos ligeiramente mais baixos em amostras coletadas de indivíduos grávidas, o que evidencia uma necessidade de compreender o momento ideal durante a gravidez para a realização das doses de reforço (SIEVERS et al., 2022).

## Conclusão

A presença de SARS-CoV-2 em vilosidades placentárias e sua associação à viremia materna no líquido amniótico e no canal de parto aumenta a perspectiva da suscetibilidade da infecção adquirida. A concentração de ACE2 e TMPRSS2 na placenta, correlacionada com a idade gestacional, estabelece um padrão oscilante entre os estudos, mas que ainda assim sugerem transmissão. Conclui-se, então, a possibilidade de transmissão vertical, ainda que haja controvérsia entre os autores e, também, ressalta-se a potencialização das respostas de anticorpos das vacinas, expondo resultados positivos para as gestantes, de modo a gerar indução de resposta imune para a mãe e, até mesmo, para o feto.

## Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde e ao Programa de Iniciação Científica que aprovaram o projeto.

## Referências Bibliográficas

BECKER, R. C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, 15 maio 2020.

BEESLEY, M. et al. COVID-19 and vertical transmission: assessing the expression of ACE2/TMPRSS2 in the human fetus and placenta to assess the risk of SARS-CoV-2 infection. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 129, n. 2, p. 256–266, 18 nov. 2021.

CELIK, E. et al. Placental deficiency during maternal SARS-CoV-2 infection. **Placenta**, v. 117, p. 47–56, jan. 2022.

DASHRAATH, P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 222, n. 6, p. 521–531, jun. 2020.

FAURE-BARDON, V. et al. Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2, a SARS-CoV -2-specific receptor, in fetal and placental tissues throughout gestation: new insight for perinatal counseling. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 57, n. 2, p. 242–247, fev. 2021.

FENIZIA, C. et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, 12 out. 2020.

HALICI-OZTURK, F. et al. Investigating the risk of maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in early pregnancy. **Placenta**, v. 106, p. 25–29, mar. 2021.

JAFARI, M. et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 5, p. 1–16, 2 jan. 2021.

*JUAN, J. et al. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 56, n. 1, p. 15–27, jul. 2020.

LI, Y. et al. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. **Pharmacological Research**, v. 157, p. 104833, 1 jul. 2020.

LYE, P. et al. ACE2 Is Expressed in Immune Cells That Infiltrate the Placenta in Infection-Associated Preterm Birth. **Cells**, v. 10, n. 7, p. 1724, 8 jul. 2021.

PIQUE-REGI, R. et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? **eLife**, v. 9, 14 jul. 2020.

SHOOK, L. L. et al. Placental Expression of ACE2 and TMPRSS2 in Maternal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Are Placental Defenses Mediated by Fetal Sex? **The Journal of Infectious Diseases**, v. 224, n. Supplement_6, p. S647–S659, 22 jul. 2021.

SIEVERS, B. L. et al. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection or mRNA vaccines have reduced neutralizing activity against Beta and Omicron pseudoviruses. **Science Translational Medicine**, 13 jan. 2022.

VERMA, S. et al. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system. **Med**, v. 2, n. 5, p. 575-590.e5, maio 2021.

WASTNEDGE, E. A. N. et al. Pregnancy and COVID-19. **Physiological Reviews**, v. 101, n. 1, p. 303–318, 1 jan. 2021.

ZAIGHAM, M.; ANDERSSON, O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 99, n. 7, p. 823–829, 20 abr. 2020..