

# RISCO POTENCIAL DE DANOS CEREBRAIS E DE ALTERAÇÕES DE DESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS EXPOSTAS AO SARS-COV-2 NO PERÍODO PRÉ-NATAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Potential risk of brain damage and poor developmental outcomes in children prenatally exposed to SARS-CoV-2: a systematic review

Marcio Leyser<sup>a\*</sup> , Fernanda Jordão Pinto Marques<sup>b</sup> , Osvaldo José Moreira do Nascimento<sup>b</sup> 

## RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura para analisar os dados existentes sobre os efeitos neurológicos do coronavírus em recém-nascidos.

**Fontes de dados:** Esta revisão seguiu as diretrizes dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (*Preferred Reporting Items for Systematic Review* – PRISMA) e dos Protocolos dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* – PRISMA-P), pesquisando as plataformas PubMed e Embase pelas palavras-chave [*brain damage* (dano cerebral) OU *pregnancy* (gravidez) OU *developmental outcomes* (alterações de desenvolvimento)] e [*coronavirus* (coronavírus) OU SARS-CoV-2 OU SARS-CoV OU MERS-CoV] entre 1º de janeiro de 2000 e 1º de junho de 2020.

**Síntese dos dados:** Vinte e três relatos descreveram a evolução de mulheres grávidas expostas ao SARS-CoV-2, SARS-CoV ou MERS-CoV durante o período gestacional, oito ao SARS-CoV-2, oito ao SARS-CoV e sete ao MERS-CoV. Não foram encontrados dados sobre anormalidades no desenvolvimento cerebral ou sobre uma ligação direta entre o vírus e alterações neurológicas no embrião, feto ou crianças. Abortamento espontâneo, morte fetal e interrupção da gravidez foram algumas das complicações relacionadas à infecção por SARS/MERS-CoV. Até o momento, o SARS-CoV-2 não está associado a complicações no período gestacional.

**Conclusões:** Não há dados na literatura que associem a exposição ao coronavírus durante a gravidez com malformações cerebrais e distúrbios do neurodesenvolvimento. No entanto, apesar da

## ABSTRACT

**Objective:** To perform a systematic literature review to analyze existing data on the neurological effects of coronavirus on newborns.

**Data sources:** We followed the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P), and searched the PubMed and Embase platforms for the keywords [brain damage OR pregnancy OR developmental outcomes] and [coronavirus OR SARS-CoV-2 OR SARS-CoV OR MERS-CoV] between January 1, 2000 and June 1, 2020.

**Data synthesis:** Twenty-three reports described the course of pregnant women exposed to SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV during the gestational period, eight to SARS-CoV-2, eight to SARS-CoV, and seven to MERS-CoV. No data were found on abnormalities in brain development or on a direct link between the virus and neurological abnormalities in the human embryo, fetus, or children. Spontaneous miscarriage, stillbirth, and termination of pregnancy were some complications connected with SARS/MERS-CoV infection. SARS-CoV-2 is not currently associated with complications in the gestational period.

**Conclusions:** The literature has no data associating exposure to coronavirus during pregnancy with brain malformations and neurodevelopmental disorders. However, despite the lack of reports, monitoring the development of children exposed to SARS-CoV-2 is essential given the risk of complications

\*Autor correspondente: E-mail: [marcio-leyser@uiowa.edu](mailto:marcio-leyser@uiowa.edu) (M. Leyser).

<sup>a</sup>University of Iowa, Iowa City, Iowa, Estados Unidos.

<sup>b</sup>Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Recebido em 18 de outubro de 2020; aprovado em 6 de dezembro de 2020.

falta de relatos, o monitoramento do desenvolvimento de crianças expostas ao SARS-CoV-2 é essencial devido ao risco de complicações em gestantes e às potenciais propriedades neuroinvasivas e neurotrópicas encontradas em cepas anteriores.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; SARS-CoV; MERS-CoV; Gravidez; Lesão cerebral; Coronavírus.

in pregnant women and the potential neuroinvasive and neurotropic properties found in previous strains.

**Keywords:** SARS-CoV-2; SARS-CoV; MERS-CoV; Pregnancy; Brain injuries; Coronavirus.

## INTRODUÇÃO

Com o surgimento de uma nova cepa do coronavírus (SARS-CoV-2) em Wuhan<sup>1</sup> que alarmou a comunidade científica internacional, as lições aprendidas com a epidemia sem precedentes de Zika (ZIKV)<sup>2</sup> deveriam inevitavelmente induzir os pesquisadores a levantar a seguinte questão: *Os bebês nascidos de mães infectadas pelo SARS-CoV-2 durante o período pré-natal têm risco de morte fetal, prematuridade, dano cerebral e alterações de desenvolvimento associados?*

Até a chegada do SARS-CoV-2, apenas seis cepas conhecidas de coronavírus (CoV) foram capazes de infectar humanos, incluindo as que causaram a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), com primeiro surto em 2002, e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), com primeiro surto em 2012.<sup>3</sup> Quando este artigo foi submetido, segundo o último relatório Situacional da Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgado em 18 de outubro de 2020, aproximadamente 39.596.858 de casos foram confirmados no mundo, particularmente na América.<sup>4,5</sup>

Os CoVs são conhecidos por provocarem sintomas tanto respiratórios quanto extrapulmonares em humanos.<sup>1</sup> O SARS-CoV-2 tem um RNA de fita simples senso positivo que pertence à subfamília *Coronavirinae*, família *Coronaviridae*, ordem *Nidovirales*. Dos quatro principais gêneros (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*), o sequenciamento revelou que o SARS-CoV-2 se relaciona com o grupo de *Betacoronavirus*.<sup>6</sup> Como no SARS-CoV e no MERS-CoV, o genoma do SARS-CoV-2 codifica proteínas não estruturais (como a protease do tipo 3-quimotripsina, a protease do tipo papaína, a helicase e a replicase de RNA), proteínas estruturais (como a glicoproteína espiculada) e proteínas acessórias.<sup>7</sup>

O espectro da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) varia de infecção assintomática a pneumonia leve a grave que resulta em insuficiência respiratória, choque séptico, falência de múltiplos órgãos e morte. A maioria dos casos apresenta febre (98%), febre com tosse (83%) e dificuldade respiratória (72%).<sup>3</sup>

Como o conhecimento desta cepa de CoV ainda é incipiente, não há uma resposta definitiva para a pergunta acima até o momento. Contudo, pode-se, ao menos, provocar os pesquisadores, convidando-os a levantar questões-chave adicionais

que possibilitariam antecipar diretivas sobre como a comunidade científica deveria adaptar os próximos passos investigativos. Esta revisão propõe algumas ideias para pesquisas inovadoras sobre o risco teratogênico do SARS-CoV-2, incluindo as afinidades com doenças congênitas por vírus neurotrópico, como observado na infecção por ZIKV.<sup>2</sup> As questões a seguir podem ajudar a orientar os pesquisadores no delineamento de estudos futuros sobre este assunto:

O SARS-CoV-2 é capaz de atravessar a barreira placentária e levar a transmissão materno-fetal?

As mães infectadas pelo SARS-CoV-2 têm maior risco de complicações gestacionais que podem levar a abortamentos, prematuridade e até a problemas neurológicos e de desenvolvimento secundários em seus filhos em comparação com outros vírus respiratórios?

O SARS-CoV-2 é um vírus fortemente neurotrópico que pode, imediatamente (por atividade viral direta) ou indiretamente (pelas respostas imunes do hospedeiro), causar dano cerebral fetal nos estágios iniciais da gravidez ou alterar as redes cerebrais fetais em estágios posteriores da gestação, consequentemente afetando os resultados do desenvolvimento?

Apesar da falta de estudos específicos sobre a interação entre o SARS-CoV-2 e o crescimento e desenvolvimento fetais, incluindo a interferência viral no desenvolvimento e maturação do cérebro fetal, sugere-se que a melhor maneira de responder às questões acima seria por meio de revisão sistemática e bibliográfica. Este artigo analisou os dados existentes da pandemia atual e de epidemias prévias de coronavírus sobre os efeitos em gestantes. Além disso, mesmo que outros vírus – como o ZIKV e o citomegalovírus (CMV) – derivem de diferentes classificações taxonômicas e características fenotípicas, o fato de poderem provocar lesões cerebrais graves durante a vida embrionária fetal também justifica uma analogia com o SARS-CoV-2 do ponto de vista fisiopatológico. Abaixo, são apresentados exemplos organizados em torno das perguntas acima.

## MÉTODOS

Para a realização da pesquisa sistemática da literatura, foram aplicadas as diretrizes dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (*Preferred Reported Items for*

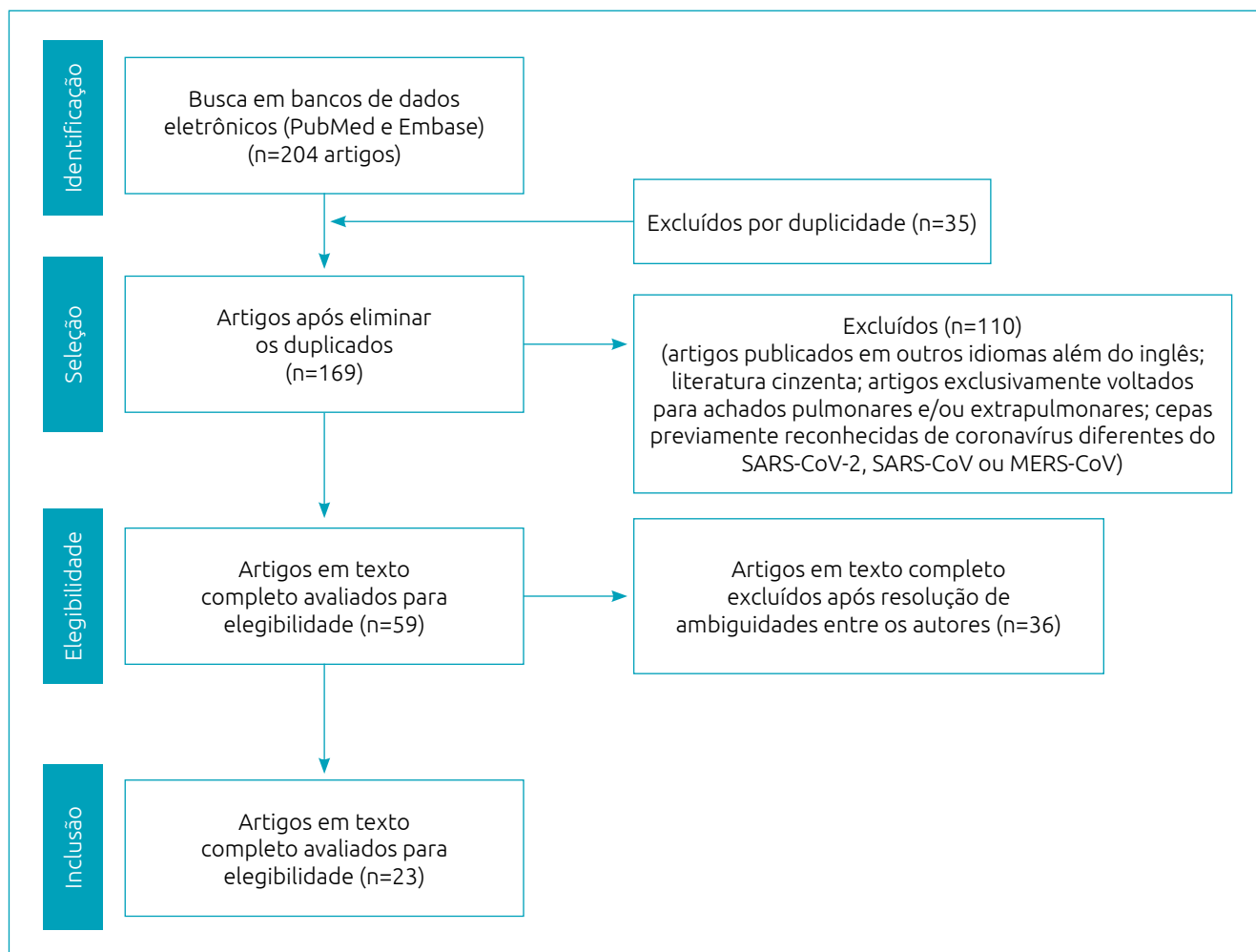
*Systematic Review* – PRISMA) e dos Protocolos dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* – PRISMA-P) (Figura 1). As pesquisas foram conduzidas nos bancos de dados PubMed e Embase, buscando resumos e textos completos de ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados controlados, revisões sistemáticas e relatos de caso contendo as palavras-chave [*brain damage* (dano cerebral) OU *pregnancy* (gravidez) OU *developmental outcomes* (alterações de desenvolvimento)] e [*coronavirus* (coronavírus) OU SARS-CoV-2 OU SARS-CoV OU MERS-CoV], publicados entre 1º de janeiro de 2000 e 1º de junho de 2020.

Os artigos produzidos em línguas diferentes do inglês e a literatura cinzenta não foram considerados nas avaliações seguintes. Os títulos/resumos foram examinados para identificar artigos de interesse. Em seguida, o conjunto original de artigos para inclusão foi avaliado. Discussões entre os revisores resolveram quaisquer discordâncias ou ambiguidades restantes.

Também foi realizada uma busca aleatória no PubMed e Embase por revisões, relatórios e cartas recentes relativos às propriedades biológicas do SARS-CoV-2 e do ZIKV para uma avaliação mais profunda e para comparar se os riscos potencialmente maiores de neurotropismo do SARS-CoV-2 poderiam contribuir para danos cerebrais e alterações de desenvolvimento, como observado com o ZIKV.<sup>2</sup>

Os critérios de inclusão foram estudos que descreveram gestantes que contraíram o SARS-CoV-2, SARS-CoV ou MERS-CoV; ou o desenvolvimento cerebral ou dano cerebral ou alterações neurológicas diretamente mediadas por vírus no embrião, feto ou crianças causadas por SARS-CoV-2, SARS-CoV ou MERS-CoV.

Os critérios de exclusão foram artigos publicados em outros idiomas além do inglês; literatura cinzenta; artigos exclusivamente voltados para achados pulmonares e/ou extrapulmonares; cepas previamente reconhecidas de coronavírus diferentes do SARS-CoV-2, SARS-CoV ou MERS-CoV.



**Figura 1.** Fluxograma dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* – PRISMA).

## RESULTADOS

Com base nos critérios de inclusão estabelecidos para esta revisão sistemática, foram encontrados oito artigos<sup>8-15</sup> que relatam a evolução de grávidas que contraíram o SARS-CoV durante o período gestacional. Sete artigos<sup>16-22</sup> descreveram grávidas expostas ao MERS-CoV e oito artigos<sup>23-30</sup> relacionaram a COVID-19 ao período gestacional. Não foram identificados artigos sobre anormalidades associadas nos estágios embrionários ou fetais de desenvolvimento cerebral ou relatando uma ligação direta entre o vírus e alterações neurológicas no embrião, feto ou crianças causadas por SARS-CoV, MERS-CoV ou SARS-CoV-2. Esses estudos estão resumidos nas Tabelas 1, 2 e 3.

## DISCUSSÃO

### O SARS-CoV-2 é capaz de provocar danos placentários?

Os dados sobre o MERS-CoV ou o SARS-CoV durante a gravidez — e seus possíveis impactos negativos em termos de morte fetal, parto prematuro ou desenvolvimento e maturação cerebral fetal devido à insuficiência placentária — permanecem escassos.<sup>15,18</sup> Como observado com o SARS e o MERS, não há casos confirmados de transmissão intrauterina do SARS-CoV-2 de mães com COVID-19 a seus fetos. Em relação ao SARS-CoV-2, uma revisão sistemática recente publicada por Juan et al.<sup>23</sup>, que incluiu séries de casos e relatos de casos avaliando 266 gestantes, revelou que a transmissão vertical do

**Tabela 1.** Características de estudos relacionados ao SARS-CoV.

SARS-CoV	Autor/ano	População do estudo	Delineamento e intervenção do estudo	Desfechos medidos	Conclusões
	Ng et al., 2004 <sup>8</sup>	n=12 gestantes infectadas por SARS-CoV.	Revisão	Quatro grávidas morreram; duas tiveram abortamento espontâneo e interrupção da gravidez; nenhum neonato foi infectado por SARS-CoV.	É pouco provável que o coronavírus seja transmitido pela via intrauterina.
	Lau et al., 2004 <sup>9</sup>	n=1 mulher de 32 anos.	Relato de caso	Incidência de convulsões generalizadas com RT-PCR positivo para SARS-CoV no líquido cefalorraquidiano.	O SARS-CoV pode infectar vários sistemas orgânicos e o SNC pode ser afetado.
	Yudin et al., 2005 <sup>10</sup>	n=1 gestante de 33 anos.	Relato de caso	O trabalho de parto ocorreu espontaneamente a termo, com o nascimento de uma neonata saudável.	Não há evidência de transmissão perinatal.
	Stockman et al., 2004 <sup>11</sup>	n=2 casos de pacientes grávidas infectadas por SARS.	Carta	Nenhuma das duas gestantes apresentou desfechos negativos graves.	Poucos casos foram estudados para definir claramente os riscos de gestantes infectadas por SARS-CoV.
	Robertson et al., 2004 <sup>12</sup>	n=1 gestante de 36 anos.	Relato de caso	Nascimento de uma bebê saudável sem complicações no parto.	É necessário o seguimento a longo prazo de bebês para caracterizar os riscos relacionados à gravidez.
	Lam et al., 2004 <sup>13</sup>	n=10 pacientes grávidas e 40 não grávidas.	Caso-controle	Quatro necessitaram de intubação endotraqueal e seis foram admitidas na unidade de terapia intensiva (UTI). Três óbitos no grupo de gestantes.	Grávidas com SARS apresentam pior evolução clínica e piores desfechos em comparação a mulheres não grávidas.
	Shek et al., 2003 <sup>14</sup>	n=5 nascidos vivos.	Série de casos	Sem manifestações ou evidências radiológicas, hematológicas ou bioquímicas sugestivas de SARS.	Recém-nascidos de mães com SARS não desenvolveram a doença.
	Li et al., 2005 <sup>15</sup>	n=12 gestantes infectadas por SARS-CoV incluídas nesta revisão.	Revisão	Nenhuma evidência sugere que o vírus seja transmitido por via transplacentária.	Não foi observada transmissão vertical do SARS-CoV de mães infectadas para seus recém-nascidos.

Tabela 2. Características de estudos relacionados ao MERS-CoV.

MERS-CoV	Autor/ano	População do estudo	Delineamento e intervenção do estudo	Desfechos medidos	Conclusões
	Assiri et al., 2016 <sup>16</sup>	n=5 gestantes.	Relato de caso	Duas pacientes morreram, dois casos resultaram em óbito perinatal, uma gravidez levou à morte fetal intrauterina e um neonato faleceu após cesariana de emergência.	O MERS-CoV pode representar sérios riscos para a saúde tanto das mães como das crianças durante a gravidez.
	Alfaraj et al., 2019 <sup>17</sup>	n=2 gestantes.	Relato de caso	As pacientes não entraram em trabalho de parto durante a internação, levando a gestação a termo com o nascimento de bebês saudáveis.	O desfecho foi favorável na maioria das gestações associadas a casos de MERS-CoV.
	Jeong et al., 2017 <sup>18</sup>	n=1 gestante de 39 anos.	Relato de caso	Evolução materna benigna que resultou em recuperação completa e subsequente parto a termo, com o nascimento de neonato saudável.	Outros estudos com maior tamanho amostral ampliarão o conhecimento da fisiopatologia e do desfecho perinatal.
	Alserehi et al., 2016 <sup>19</sup>	n=1 gestante de 33 anos.	Relato de caso	Parto prematuro de um bebê masculino sem complicações.	A gravidez teve um desfecho favorável para o recém-nascido.
	Malik et al., 2016 <sup>20</sup>	n=1 mulher de 32 anos.	Relato de caso	Parto prematuro de um neonato masculino sem complicações. A mãe apresentou piora progressiva do quadro clínico, levando ao óbito.	A infecção por MERS-CoV e a gravidez foram uma combinação fatal neste caso.
	Park et al., 2016 <sup>21</sup>	n=1 mulher de 39 anos.	Relato de caso	Descolamento da placenta; cesárea urgente.	A gravidez teve um desfecho favorável para a mãe e o recém-nascido.
	Payne, 2014 <sup>22</sup>	n=1 gestante de 39 anos.	Relato de caso	Morte fetal no segundo trimestre de gravidez de uma mulher infectada por MERS-CoV.	A infecção por MERS-CoV durante a gravidez pode representar sérios riscos para a saúde tanto da mãe quanto do feto.

SARS-CoV-2 continua controversa, sendo necessários mais dados para chegar a uma conclusão quanto a esse ponto.

Recentemente, Shanes et al.<sup>31</sup> relataram a patologia placentária de 16 pacientes infectadas por SARS-CoV-2 e não identificaram características patognomônicas. Entretanto, foi documentada maior incidência de corangiose. Esse achado é fundamentado pelas propriedades pró-inflamatórias do SARS-CoV-2, que também são responsáveis por complicações multissistêmicas.<sup>32</sup> Embora sejam necessárias maiores séries de casos para uma análise mais aprofundada dos danos placentários, o acompanhamento pré-natal para mulheres diagnosticadas com SARS-CoV-2 é justificada pelo risco da gravidez e por desfechos perinatais adversos.

**As mães infectadas pelo SARS-CoV-2 têm maior risco de complicações gestacionais que podem levar a abortamentos, prematuridade e até a problemas neurológicos e de desenvolvimento secundários em seus filhos em comparação com outros vírus respiratórios?**

As infecções por coronavírus em grávidas causadas por SARS-CoV e MERS-CoV estão associadas a complicações gestacionais, especialmente em mães com casos graves da doença,

e a taxas de mortalidade significativas.<sup>28</sup> De 12 gestantes que desenvolveram SARS durante a epidemia, 3 morreram durante a gravidez (25%). A infecção por MERS-CoV foi relatada em 11 gestantes; entre elas, 10 (91%) apresentaram associação direta com uma variedade de desfechos clínicos adversos.

Por outro lado, a COVID-19 não levou a mortes maternas ou complicações clínicas significativas para as mães até o momento. Atualmente, a literatura descreve apenas dados de gestantes no terceiro trimestre da gravidez; coortes maiores serão necessárias para análises mais detalhadas.<sup>23</sup>

O estado das citocinas e a hiperinflamação encontrados em grávidas infectadas por SARS-CoV-2 podem, teoricamente, aumentar o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento em neonatos.<sup>33</sup> De fato, como ainda não há comprovação de uma correlação direta entre o vírus e os mecanismos de ação da resposta imune do hospedeiro e os danos ao desenvolvimento de células progenitoras neurais do embrião ou feto nos estágios iniciais da gravidez, a hipóxia materna grave provocada pelo SARS-CoV-2 deve, em teoria, ser considerada um fator de risco potencial para prematuridade, morte fetal ou dano cerebral fetal.

**Tabela 3.** Características de estudos relacionados ao SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2	Autor/ano	População do estudo	Delineamento e intervenção do estudo	Desfechos medidos	Conclusões
	Juan et al., 2020 <sup>23</sup>	n=266 gestantes.	Revisão sistemática	Um caso de asfixia perinatal e um de óbito neonatal. Os relatos de casos descreveram duas mortes maternas entre gestantes com COVID-19.	As características clínicas de gestantes com COVID-19 são semelhantes às de adultas não grávidas com COVID-19.
	Egloff et al., 2020 <sup>24</sup>	n=179 recém-nascidos testados para SARS-CoV-2 ao nascer.	Revisão	Suspeita de transmissão em oito casos, cinco positivos para SARS-CoV-2 em RT-PCR nasofaríngeo e três com IgM contra SARS-CoV-2.	Os dados atuais indicam que a transmissão materno-fetal é muito rara, mas eles são bastante incompletos.
	Lamouroux et al., 2020 <sup>25</sup> Alzamora et al., 2020 <sup>26</sup>	n=68 partos e 71 neonatos com infecção materna. n=1 gestante de 41 anos COVID-19.	Relato de caso	Infecção neonatal foi diagnosticada dentro de 48 horas de vida em quatro casos. O resultado do <i>swab</i> nasofaríngeo neonatal foi positivo para SARS-CoV-2.	São necessárias evidências mais definitivas para aconselhar as gestantes quanto ao risco de infecção congênita. A transmissão vertical continua controversa.
	Karimi-Zarchi et al., 2020 <sup>27</sup>	n=31 gestantes infectadas.	Revisão	Nenhuma infecção por COVID-19 foi detectada nos neonatos ou placentas. Duas mães morreram de complicações respiratórias relacionadas à COVID-19 após o parto.	Não existem indícios de transmissão intrauterina. As mães podem ter maior risco de complicações respiratórias graves.
	Schwartz et al., 2020 <sup>28</sup>	n=38 gestantes.	Revisão	Não houve óbitos entre as 38 gestantes. Nenhum caso de transmissão intrauterina do SARS-CoV-2 foi confirmado.	Não existem evidências de transmissão intrauterina ou por via transplacentária.
	Chen et al., 2020 <sup>29</sup>	n=9 gestantes.	Revisão retrospectiva	Nenhuma paciente desenvolveu pneumonia grave relacionada à COVID-19 ou morreu. Não foi observada asfixia perinatal entre os recém-nascidos.	As características clínicas de pneumonia em gestantes foram semelhantes às descritas em pacientes adultas não grávidas.
	Lu et al., 2020 <sup>30</sup>	n=1 gestante de 22 anos.	Relato de caso	O teste de ácido nucleico para COVID-19 teve três resultados negativos no recém-nascido.	Pode não haver infecção intrauterina causada por transmissão vertical.

O SARS-CoV-2 é um vírus fortemente neurotrópico que pode, imediatamente (por atividade viral direta) ou indiretamente (pelas respostas imunes do hospedeiro), causar dano cerebral fetal nos estágios iniciais da gravidez ou alterar as redes cerebrais fetais em estágios posteriores da gestação, consequentemente afetando os resultados do desenvolvimento?

Desforges et al.<sup>34</sup> revelaram que os coronavírus respiratórios de humanos são naturalmente neuroinvasivos e neurotrópicos. Os autores afirmam que potenciais consequências neuropatológicas podem ocorrer em indivíduos suscetíveis geneticamente ou de outra forma, independentemente da presença de agressões ambientais adicionais.

Apesar de menos comum que os sintomas respiratórios, o comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é possível

e já foi descrito.<sup>35</sup> A fisiopatologia do comprometimento do SNC provocado pelo MERS-CoV inclui a dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) como receptora de ligação e acesso celular.<sup>3</sup> O MERS-CoV pode obter acesso ao SNC humano ao interferir na barreira hematoencefálica por meio de vasos linfáticos ou de vias alternativas, onde células que expressam DPP-4 podem suportar a replicação viral.<sup>36</sup> Sabe-se que o SARS-CoV é responsável por complicações neurológicas decorrentes da infecção viral direta das células neuronais no córtex e no hipotálamo.<sup>9</sup> Contudo, a patogênese do comprometimento neurológico anterior causado pelo SARS-CoV não é clara. Alguns candidatos, como a quimiocina MIG, podem estar envolvidos na imunopatologia cerebral, atraindo células efetoras imunes para o local da infecção viral.<sup>37</sup>

O SARS-CoV-2 utiliza a enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) como um receptor, contribuindo para a infecção de



células humanas. O perfil de expressão de RNA da ECA2 no trofoblasto parece ser baixo entre 6 e 14 semanas; portanto, a transmissão materno-fetal de SARS-CoV-2 durante o primeiro trimestre é improvável.<sup>28</sup> Como o receptor ECA2 aparece em muitos tecidos biológicos, incluindo o cérebro, ele pode funcionar como parte de um mecanismo biológico e levar a complicações neurológicas.<sup>38</sup> Wan et al. analisaram as linhas de células neurais de espécimes humanos e de ratos que expressaram níveis imperceptíveis de ECA2 devido à replicação do SARS-CoV dentro das células. Este achado pode explicar algumas complicações neurológicas relacionadas ao vírus.<sup>39</sup>

### SARS-CoV-2, ZIKV, suas propriedades biológicas e riscos comparativos para o neurotropismo

A transmissão viral intrauterina é uma das complicações gestacionais mais graves. Por exemplo, ela pode ocorrer em outras doenças infecciosas congênitas, tais como rubéola, citomegalovírus, herpes, vírus Zika e vírus Ébola.<sup>28</sup>

Não há documentação de transmissão do SARS-CoV e do MERS-CoV ocorrida durante a gravidez, embora infecções causadas por esses coronavírus tenham resultado em pneumonia materna grave, mortes maternas e abortamentos espontâneos precoces.

Curiosamente, por mais de 50 anos, o ZIKV foi um agente responsável por uma doença leve em humanos, com alguns subgrupos na Ásia e África. Hoje, após as epidemias recentes, ele é reconhecido como um agente responsável por complicações neurológicas, notadamente em bebês expostos ao vírus durante o período embrionário. Além disso, os bebês expostos ao ZIKV durante o período gestacional têm risco de deficiências no desenvolvimento devido ao intenso neurotropismo do vírus.<sup>2</sup>

O ZIKV é composto de um genoma de RNA envolto por uma membrana rica em lipídios dentro de uma estrutura proteica em forma de icosaedro. Este genoma está organizado em uma fita simples de RNA que codifica três proteínas estruturais (C, prM/M e) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5). A maior proteína é a NS5, responsável pelo encapsulamento e pela síntese do RNA viral. Ademais, as proteínas NS5 demonstraram inibir a sinalização de interferon tipo I (IFN) para evitar a defesa antiviral do hospedeiro<sup>40</sup> e, conseqüentemente, neutralizar as respostas imunes ao vírus.

O sequenciamento revelou que o SARS-CoV-2 tem a estrutura genômica comum dos CoVs e pertence ao grupo de *betacoronavirus*. Ele é constituído por um RNA de fita simples senso positivo e utiliza o RNA genômico para codificar proteínas não estruturais (nsps) e formar um complexo de transcrição e replicação em vesículas de membrana dupla. Os homotrímeros da proteína S compõem a espícula na superfície das partículas do vírus, e este é o principal mecanismo de ligação viral com o hospedeiro

receptor. A proteína M tem três domínios transmembranares e dá formato aos virions. Ela necessita da proteína E para a patogênese. Ainda, a proteína N é antagonista do interferon e supressora viral de RNA de interferência (RNAi), o que facilita a replicação viral.

Com base nas propriedades biológicas do SARS-CoV-2, o vírus pode, teoricamente, neutralizar a resposta imune materna ao afetar a expressão do IFN, como o ZIKV. Esta ideia precisa de ser mais bem esclarecida. Como tanto o CoV quanto o ZIKV têm mecanismos fisiopatológicos que interferem na expressão do interferon, a disseminação do vírus poderia ser viável, indicando um fator de risco para o neurotropismo do CoV e, como resultado, um risco de danos às células progenitoras do cérebro.

### Limitações do estudo

Este artigo apresenta várias limitações. Claramente, o aspecto mais significativo é que mesmo após duas epidemias importantes de coronavírus, incluindo dois surtos expressivos de doenças respiratórias,<sup>14,15</sup> a literatura consta basicamente de relatos de caso ou séries de casos, o que diminui a credibilidade em termos de qualidade das evidências. Não foi possível encontrar estudos transversais, observacionais e de coorte de crianças cujas mães tenham sido afetadas pelo SARS-CoV-2, SARS-CoV e/ou MERS-CoV. Além disso, a estratégia de busca da revisão sistemática foi restrita a apenas duas fontes de bancos de dados de literatura biomédica. Embora uma pesquisa mais ampla envolvendo mais fontes pudesse ter encontrado uma quantidade maior de artigos, com base na amostra coletada nas duas plataformas de banco de dados mencionadas acima, concluiu-se que, ainda que alguns relatos de caso pudessem ter sido localizados, incluindo os de outros idiomas além do inglês, as distinções na qualidade dos delineamentos dos estudos não teriam sido significativamente melhores neste momento.

Apesar do SARS-CoV-2 se assemelhar biologicamente aos seus predecessores SARS-CoV e MERS-CoV e dos dados serem escassos e inconclusivos quanto à consistência de seus potenciais desfechos negativos primários e secundários em crianças expostas ao SARS-CoV-2 no período pré-natal, o monitoramento e acompanhamento do desenvolvimento dessas crianças durante o ciclo epidêmico são altamente recomendados. As indicações para avaliações sistemáticas extensivas de neuroimagem e os encaminhamentos para avaliações aprofundadas de desenvolvimento ainda precisam ser mais bem elucidados. Neste momento, eles devem continuar a ser realizados caso a caso em neonatos a termo expostos ao SARS-CoV-2, de acordo com alterações nos sinais neurológicos e nos exames físico-neurológicos. Quanto aos bebês prematuros, a aplicação de protocolos estabelecidos para esta população deve continuar a orientar a extensão das investigações neurológicas e de desenvolvimento.

Ademais, há que se buscar uma explicação melhor para a sua diversidade viral e para os fatores ecológicos, tendo em vista

a vigilância e gestão futuras de zoonoses emergentes. Tal como anteriormente proposto para a problemática do Zika, talvez uma estrutura de pesquisa multinível<sup>41</sup> pudesse ajudar ainda mais os pesquisadores na análise das informações multifacetadas sobre esse novo vírus e no aprimoramento do conhecimento durante o enfrentamento deste e de muitos outros desafios complexos e emergentes relacionados.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Sr. Paul Casella, mestre em belas artes, pela revisão editorial.

## REFERÊNCIAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Marques FJ, Teixeira MC, Barra RR, Lima FM, Dias BL, Pupe C, et al. Children born with congenital Zika syndrome display atypical gross motor development and a higher risk for cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2019;34:81-5. <https://doi.org/10.1177/0883073818811234>
- Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213:712-22. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020.
- Johns Hopkins University [homepage on the Internet]. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University [cited 2020 Oct 23]. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome, structure, replication and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92:418-23. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:149-50. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
- Ng PC, Leung CW, Chiu WK, Wong SF, Hon EK. SARS in newborns and children. *Biol Neonate*. 2004;85:293-8. <https://doi.org/10.1159/000078174>
- Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:342-4. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030638>
- Yudin MH, Steele DM, Sgro MD, Read SE, Kopplin P, Gough KA. Severe acute respiratory syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;105:124-7. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000151598.49129.de>
- Stockman LJ, Lowther SA, Coy K, Saw J, Parashar UD. SARS during pregnancy, United States. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1689-90. <https://doi.org/10.3201/eid1009.040244>
- Robertson CA, Lowther SA, Birch T, Tan C, Sorhage F, Stockman L, et al. SARS and pregnancy: a case report. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:345-8. <https://doi.org/10.3201/eid1002.030736>
- Lam CM, Wong SF, Leung TN, Chow KM, Yu WC, Wong TY, et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG*. 2004;111:771-4. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00199.x>
- Shek CC, Ng PC, Fung GP, Cheng FW, Chan PK, Peiris MJ, et al. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics*. 2003;112:e254. <https://doi.org/10.1542/peds.112.4.e254>
- Li AM, Ng PC. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in neonates and children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90:F461-5. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.075309>
- Assiri A, Abedi GR, Al Masri M, Bin Saeed A, Gerber SI, Watson JT. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia. *Clin Infect Dis*. 2016;63:951-3. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw412>
- Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52:501-3. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.04.005>
- Jeong SY, Sung SI, Sung JH, Ahn SY, Kang ES, Chang YS, et al. MERS-CoV infection in a pregnant woman in Korea. *J Korean Med Sci*. 2017;32:1717-20. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.10.1717>
- Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016;16:105. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1437-y>



20. Malik A, El Masry KM, Ravi M, Sayed F. Middle east respiratory syndrome coronavirus during pregnancy, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:515-7. <https://doi.org/10.3201/eid2203.151049>
21. Park MH, Kim HR, Choi DH, Sung JH, Kim JH. Emergency cesarean section in an epidemic of the middle east respiratory syndrome: a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69:287-91. <https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.3.287>
22. Payne DC, Iblan I, Alqasrawi S, Al Nsour M, Rha B, Tohme RA, et al. Stillbirth during infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis.* 2014;209:1870-2. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu068>
23. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effects of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcomes: a systematic review of 266 pregnancies. *medRxiv.* 2020;2020.05.02.20088484. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20088484>
24. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 2020;128:104447. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104447>
25. Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:91.e1-91.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.039>
26. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37:861-5. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710050>
27. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020;39:246-50. <https://doi.org/10.1080/15513815.2020.1747120>
28. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144:799-805. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
29. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395:809-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
30. Lu D, Sang L, Du S, Li T, Chang Y, Yang XA. Asymptomatic COVID-19 infection in late pregnancy indicated no vertical transmission. *J Med Virol.* 2020;92:1660-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25927>
31. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.05.08.20093229. <https://doi.org/10.1101/2020.05.08.20093229>
32. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e741. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000741>
33. Martins-Filho PR, Tanajura DM, Santos HP, Santos VS. COVID-19 during pregnancy: Potential risk for neurodevelopmental disorders in neonates?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;250:255-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.015>
34. Desforgues M, Le Coupance A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Tablot PJ. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014;194:145-8. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.011>
35. Ireland DD, Stohlman SA, Hinton DR, Kapil P, Silverman RH, Atkinson RA, et al. RNase L mediated protection from virus induced demyelination. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000602. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000602>
36. Law HK, Cheung CY, Sia SF, Chan YO, Peiris JS, Lau YL. Toll-like receptors, chemokine receptors and death receptor ligands responses in SARS coronavirus infected human monocyte derived dendritic cells. *BMC Immunol.* 2009;10:35. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-10-35>
37. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1089-96. <https://doi.org/10.1086/444461>
38. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020;94:e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
39. Yamashita M, Yamate M, Li GM, Ikuta K. Susceptibility of human and rat neural cell lines to infection by SARS-coronavirus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334:79-85. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.061>
40. Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science.* 2016;352:467-70. <https://doi.org/10.1126/science.aaf5316>
41. Leyser M, Marques FJ, Nascimento OJ. A multilevel-based research framework on congenital Zika syndrome. *Pediatr Res.* 2019;85:745-6. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0349-0>