SAÚDE DA MULHER
Epidemiologia, Intervenções, Casos Clínicos e Políticas de Saúde.
Edição 13

Capítulo 9

A IMPORTÂNCIA DA IMUNIZAÇÃO DE GESTANTES CONTRA A COVID-19 VISANDO IMPEDIR A PROGRESSÃO PARA QUADROS CLÍNICOS GRAVES

EDUARDA GREGOVSKI RIBEIRO DA SILVA[1]
YASMIN DAIANA GAMBARRA DA SILVA[1]

2. Discente – Biomedicina em Centro Universitário Unifacear, Araucária, Paraná, Brasil

Palavras-chave: *SARS-CoV-2; COVID-19; Gravidez; Anomalias Congênitas; imunobiológicos*

doi 10.59290/978-65-6029-049-5.9

INTRODUÇÃO

No fim do ano de 2019, o primeiro caso no mundo de uma infecção por uma nova espécie de Coronavírus (CoV), sendo um vírus comumente encontrado em morcegos, foi registrado e nomeado como *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV-2) ou *Coronavirus Disease-19* (COVID-19). Esse novo agente etiológico possui como característica uma alta taxa de transmissão por vias respiratórias, o que o tornou uma preocupação para a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo que em 11 de março de 2020, uma nova pandemia na história da humanidade foi declarada (TO *et al*., 2021). Até 08 de Junho de 2022, foram registrados 533 milhões de casos confirmados e 6,3 milhões de óbitos no mundo.

O SARS-CoV-2 ao infectar o corpo humano, causa diversos sinais e sintomas e/ou manifestações clínicas, podem ser observados: (i) leves a moderados, podendo ser assintomático ou desenvolver sintomas como febre, cansaço; tosse seca; perda de olfato e paladar, disenteria; dor de garganta; dor de cabeça; (ii) graves, com o desenvolvimento de uma pneumonia e/ou Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA); e (iii) críticos, principalmente nos grupos considerados de risco para óbitos, como: (a) idosos; (b) portadores de comorbidades, como: diabetes, hipertensão, obesidade, doenças cardiovasculares; e (c) gestantes (TSAI *et al*., 2021). As gestantes geraram preocupação, pois essa infecção interfere diretamente no desenvolvimento do feto, podendo desencadear anomalias congênitas, além de ocorrer uma transmissão vertical gerando um grande problema na gestação. O SARS-CoV-2 desenvolve respostas imunológicas, com isso, levando a complicações (HOTT, 2022). Os dados do Ministério da Saúde do Brasil registraram alta mortalidade de gestantes com a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, causados pela COVID-19, sendo que as grávidas estavam no primeiro e terceiro trimestre de gestação (MARQUES-SANTOS *et al*., 2020).

O genoma do SARS-CoV-2 codifica diversas proteínas, entre elas a Spike (S), responsável por reconhecer o receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) nas células epiteliais do: (a) pulmão; (b) rins; e (c) vasos sanguíneos; sendo assim o mecanismo de entrada e infecção (JACKSON *et al*., 2022). Esse mecanismo de invasão é baseado nos efeitos inflamatórios e imunológicos, a regulação negativa de ACE-2 e o desequilíbrio entre sistema renina angiotensina (RAS) e ACES/ angiotensina- (1-7) MAS contribui para invasão de múltiplos órgãos em fase pós infecção. A doença do SARS-Cov-2 interrompe o equilíbrio ACE/ACE2 e a ativação da RAAS, que eleva a progressão da doença, principalmente se indivíduo possui comorbidades associada (BEYERSTEDT; CASARO; RANGEL, 2021).

É de suma importância e essencial o diagnóstico correto e rápido da doença, pois favorece planos de emergência e políticas de saúde pública, permitindo que os profissionais desses setores possam atuar de maneira eficiente no controle e disseminação da doença (LIMA *et al*., 2020) Esse diagnóstico é realizado através dos seguintes testes de: (i) RT-PCR, essa técnica de coleta por meio de *swabsnaso* faringeose que analisa a presença do material gênico do vírus; (ii) sorológico considerado um teste simples, analisando o perfil das imunoglobulinas IgG, IgM e IgA; (iii) exames de imagens, como o raio-X e tomografia computadorizada, para avaliar o comprometimento pulmonar dos indivíduos; e (iv) testes rápidos, para detecção fácil das imunoglobulinas IgM e IgG em fluídos corporais (RAI, 2021). Dentre os profissionais da saúde envolvidos nessa etapa, podemos destacar os da ciência biomédica, os quais atuam em diferentes requisitos em frente a pandemia,

que vai desde a:(i) detecção; (ii) investigação; (iii) controle; e (iv) prevenção; da doença (SREEPADMANABH; SAHU; CHANDE, 2020).

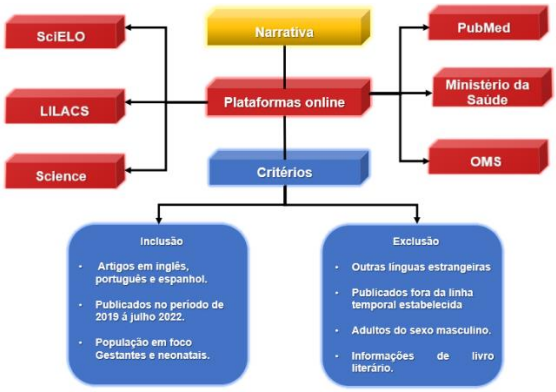
Desde que a pandemia foi declarada, autoridades sanitárias mundiais orientam a população a realizarem medidas preventivas, visando evitar o contágio pelo vírus, através do: (i) uso de máscaras faciais e/ou *faceshield*; (ii) lavagem de mãos com água e sabão + uso de álcool em gel 70%; (iii) manter o distanciamento social; (iv) Lockdown parcial ou total dos comércios, considerados não essenciais; e (v) vacinação em massa (TSANG *et al*., 2021). As vacinas são imunobiológicos, responsáveis por prevenção e controle de diversas doenças, sendo que antes de serem distribuídas para a população em geral, passam por um longo e necessário processo pelos ensaios pré-clínicos e clínicos, considerados indispensáveis para determinar a segurança e a eficácia. Os imunizantes mais aplicados mundialmente são: (i) inativados, como a CoronaVac; (ii) vetoriais não replicantes, como: (a) Oxford/AstraZeneca; (b) Janssen; e (c) Sputnik V; e (iii) RNA mensageiro, como a Pfizer e Moderna; sendo que essas vacinas e as futuras que ainda estão em desenvolvimento, são fundamentais para o fim da pandemia, promovendo mais segurança à população, principalmente nos grupos considerados de risco (RAZZAGHI *et al*., 2021).

As vacinas contra o SARS-CoV-2 fazem com que o sistema imunológico dos indivíduos vacinados reaja contra o patógeno. A relevância da imunização da população, com foco nas gestantes, visa evitar a evolução da doença nesse grupo de indivíduos e possíveis agravamentos neonatais, destacando a importância do conhecimento sobre os: (i) impactos positivos da imunização; (ii) diagnóstico precoce; e (iii) riscos. A COVID-19 eleva os riscos potencialmente podendo gerar uma transmissão vertical, afetando o feto diretamente e trazendo consequência na gestação, esse tema chamou atenção dos profissionais de saúde devido as gestantes terem alterações: (i) anatômicas; (ii) fisiológicas e (iii) imunológicas; durante a exposição do vírus. As gestantes são mais propensas em desenvolver doenças graves, devidos a problemas de saúde já existente, as comorbidades aumentam os riscos internamentos em unidades intensivas, passaram a incluir uma preocupação a proteção ao olhar a dupla mãe e bebê contra coronavírus. A saúde da mãe materna gera: (i) partos prematuros, onde a infecção leva uma cessaria; (ii) mulheres em primeiro trimestre de gestação com sintomas graves resulta em óbitos; e (iii) abortos espontâneos. O objetivo desse estudo é destacar a importância da imunização das gestantes contra a COVID-19, visando evitar a evolução das manifestações clínicas graves e possíveis anomalias congênitas ao feto.

MÉTODO

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, buscando artigos científicos de autores pertinentes, publicados em plataformas online:(i) SciELO *(Scientific Electronic Library Online)*; (ii) PubMed; (iii) Science; (iv) Organização Mundial da Saúde (OMS); (v) Ministério da Saúde (MS); e (vi) Literatura Latino-Americana e do caribe em ciência da saúde (LILACS). Serão utilizados artigos publicados, com os seguintes critérios de: (i) inclusão, (a) idiomas em inglês, português e espanhol; (b) entre os anos de 2019 a 2022; (c) dentro da temática estabelecida; (ii) exclusão: (a) outras línguas estrangeiras; (b) publicados fora da linha temporal estabelecida; (c) abrangendo impactos na saúde do sexo masculino; (d) informação de livros literários **(Figura 9.1).**

Figura 9.1 Fluxograma do estudo



Fonte: Os autores

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Coronavirus Disease-19 (Covid-19)

A COVID-19 é o nome da doença causada pela a nova espécie de Coronavírus (CoV), que surgiu na China nas proximidades da cidade de Wuhan, denominado de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), responsável por desencadear processo inflamatório pulmonar, com alta taxa de transmissão e infecção, o qual se tornou uma preocupação mundial, visto que se alastrou rapidamente para diversos países, colapsando a saúde pública em escala global, o qual originou uma nova pandemia na história da humanidade (SHARMA;MOUSAVIZADEH; GHASEMI, 2020).

Dentre as variantes, a última que surgiu foi a Ômicron, a qual exibiu mais de trinta mutações na proteína *spike*, apresentando uma capacidade de infectar indivíduos já infectados com outras variantes do SARS-CoV-2 e até mesmo indivíduos plenamente vacinados (KANDEEL *et al*., 2022).

Dados Infográficos

O primeiro caso da COVID-19 registrado no mundo surgiu em dezembro de 2019, podendo ter sido iniciada dois meses antes; sendo que em 11 de março de 2020, a OMS declarou estado de pandemia (TO *et al*., 2021). Devido a alta transmissibilidade e propagação do vírus, conjuntamente da globalização através das viagens internacionais, o agente etiológico se espalhou pelo mundo afetando mais de 200 países, causando mais de 50 milhões de casos confirmados laboratorialmente e mais de 1 milhão de mortes desde o seu surgimento, sendo que até o dia 08 de junho de 2022, os cinco países com mais número de casos e óbitos se encontram nos Estados Unidos, China, Brasil, França e Rússia (TALEGHANI, N. & TAGHIPOUR, F.2021).

No Brasil, o primeiro caso e morte foram notificados nos dias 26 de fevereiro e 17 de março de 2020, respectivamente (CAVALCANTE *et al*., 2020). Os números de casos de infecção pelo COVID-19 em todo Brasil entre ano de 2020 a 2022, sendo que com a evolução das mutações surgidas durante o período de transmissão rápida, houve um aumento na demanda de contaminados (KANDEEL *et al*., 2022).

Em um estudo transversal, baseado em análise de banco de dados de vigilância secundária com 978 gestantes brasileiras, demonstrou o impacto e fatores de risco de mortalidade nesse grupo com COVID-19. Devido a isso, as gestantes foram inclusas nos critérios de prioridades na vacinação, beneficiando e garantindo uma proteção contra o vírus (ABBAS-HANIF *et al*., 2021).

Patogênese e Manifestações Clínicas da Covid-19 na População e em Gestantes

O potencial do SARS-CoV-2 em infectar e atacar o corpo humano pode ocorrer de várias maneiras simultaneamente, explorando qualquer fraqueza do organismo hospedeiro (BAIG; SANDERS, 2020), sendo que a transmissão do vírus é através de: (i) gotículas emitidas por inalação direta de espirro, tosse ou tendo contato

direto com uma pessoa infectada; (ii) contato indireto por vírus depositado em superfícies de objetos; (iii) entrando pelo corpo, pelas mucosas da boca, nariz e olho (GARCIA, 2020).

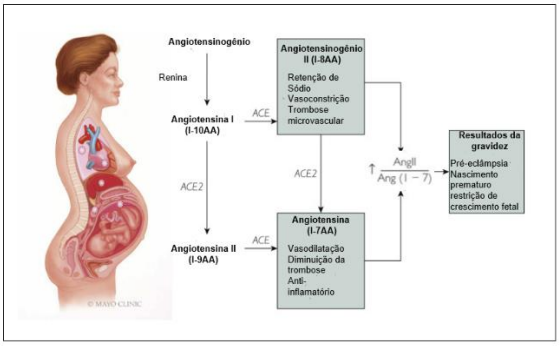
Após o indivíduo ser contaminado, alguns sinais e sintomas característicos da infecção viral, são relatados, como por exemplo: (i) perda de olfato e paladar; (ii) ataxia; (iii) dor de cabeça; (iv) tontura; e (v) perda de consciência (TSAI *et al*., 2021); sendo que os níveis dos sintomas pela COVID-19 podem variar entre os indivíduos, entre: (i) leves; (ii) moderados; (iii) graves O período de incubação no início da pandemia era de até 14 dias, mas atualmente é em média de cinco a seis dias, período considerado de incubação do vírus(TSAI *et al*., 2021).

O SARS-CoV-2 se liga em células epiteliais nas cavidades oral e nasal podendo se manifestar no trato respiratório para as vias aéreas de condução. Demonstrando que infectam as células ciliadas primarias progredindo ainda mais para as células pneumócitos alveolares do tipo II, que compreendem a 10-15% do total de células pulmonares que são responsáveis pela produção do líquido surfactante reduzindo a tensão superficial dentro do alvéolo e exercem a manutenção do epitélio pulmonar, depois de sofrerem uma lesão. Portanto, as partículas virais são replicados e passam a infectar mais pneumócitos do tipo II, eventualmente apoptose resulta em danos alveolares difuso e prejudicam as trocas gasosas, o que se supõe levar a SDRA (CHAMS *et al*., 2020).

Desde o início da pandemia, as gestantes geraram motivo de grande preocupação dos profissionais da saúde e dos pesquisadores, pelo elevado número de óbitos nesse grupo, em uma análise sobre o impacto da pandemia em quatro hospitais universitários na Índia, através de uma análise (SPICER *et al*., 2020;).

Devido a isso, além de pensarem em diversas maneiras de prevenção para não contraírem a doença – principalmente nos casos em que apresentam alguma comorbidade – pois estudos obstétricos publicados demonstraram que essa infecção pode: (i) gerar sintomas de pré-eclâmpsia; (ii) risco de partos prematuros; (iii) interferir diretamente ao desenvolvimento do feto, como: (a) ocorrência anomalias congênitas; (b) restrições no crescimento intrauterino; (c) baixo peso ao nascer; (d) distúrbios neurológicos; além de (e) complicações mais sérias que podem levar a morte; (iv) transmissão vertical, sendo que estudos exploram o papel de anticorpos maternos à COVID-19 durante a gravidez e a transferência passiva de anticorpos da mãe para o feto (MOORE; SUTHAR, 2021) (v) desencadear uma série de respostas imunológicas, causando alterações em leucócitos periféricos e células do sistema imunológico, com isso levando complicações na gravidez associada à infecção; (vi) além de que após o parto, é necessária ficar em alerta para identificar qualquer sinal de piora **(Figura 9.2)** (CHEN; JIANG; ZHAO, 2020).

Figura 9.2 COVID-19 e mecanismo de dano muscular



Legenda: A regulação do receptor de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) na gravidez pode aumentar o risco de infecção por síndrome respiratória aguda grave. A ligação do vírus ao ACE2 causa sua redução da regulação e pode aumentar a angiotensina (Ang) II em relação ao Ang-(q-7), favorecendo assim a vasoconstrição, que pode imitar/piorar a disfunção vascular na pré-eclâmpsia.
Fonte:(SANTI DELIANI RAHMAWATI, 2020b)

Diagnóstico

O diagnóstico correto e preciso é uma ferramenta que precisa ser utilizada para a: (i) detecção da doença; (ii) número exato de casos numa determinada região; (iii) qual variante está causando a transmissão; (iii) análise do período dos sintomas apresentados; consequentemente, todos os cuidados a serem seguidos pelos pacientes infectados. Isso tudo, tem como objetivo de: (i) favorecer a elaboração de planos de emergência; (ii) políticas de saúde pública, como o distanciamento social; (iii) capacitação dos profissionais da saúde, para atuarem de maneira mais eficiente possível, no enfrentamento da pandemia. (LIMA *et al*., 2020; METHODS, 2020).

Os profissionais de saúde que estão atuando com diagnóstico da doença, precisam ter o conhecimento suficiente de interpretar e liberar os resultados de diagnóstico da COVID-19, sendo um método de acompanhamento da disseminação da pandemia, através dos seguintes testes (i) RT-PCR (SONG *et al*., 2021); (ii) sorológico; (iii) exames de imagem, como o raio-x (WEISBERG; *et al*., 2020) e tomografia computadorizada (SONG *et al*., 2021);e (iv) os testes rápidos (YAMAYOSHI *et al*., 2020;).

Vacinas e Medidas Preventivas

Quando se deu início da proliferação da infecção, além de ainda não existir um tratamento eficaz, as autoridades sanitárias mundiais imediatamente orientaram a população. A realizar algumas medidas preventivas, para evitar o contágio pelo vírus, através do uso de: (i) máscaras faciais; (ii) *faceshield*; (iii) higienização das mãos, através da água e sabão + o álcool em gel de 70%; (iv) manter o distanciamento social de aproximadamente 1,5 metros, evitando aglomerações; (v) lockdown parcial ou total dos comércios considerados não essenciais; e (vi) uso de vacinas (TSANG *et al*., 2021).

As vacinas são um tipo de imunobiológico, empregados no controle e prevenção de doenças, sendo que antes de serem aplicadas e distribuídas para a população, passam por um longo e necessário processo de ensaios: (i) pré-clínicos; e (ii) clínicos **(Figura 9.3)**; considerados indispensáveis para determinar a segurança e a eficiência (PACES *et al*., 2020).

Figura 9.3 Etapas do desenvolvimento de vacinas

Fonte: Adaptado de (LI *et al*., 2020)

A ciência da formulação farmacêutica desempenha um papel crítico no processo de desenvolvimento das vacinas, visto que a eficácia desse imunobiológico é constituído, basicamente avaliando a capacidade de: (i) induzir uma resposta imune: (a) humoral; (b) celular; e (c) memória imunológica de longo prazo; para combater com os micro-organismos invasores do nosso organismo; (ii) diminuição da sua forma de transmissão; (iii) eliminação da doença; e (iii) não deixar que os indivíduos desenvolvam formas graves e evoluam para o óbito (WANG *et al*., 2020;).

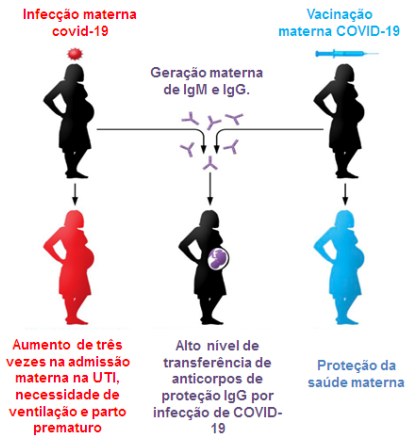
Atualmente oito delas, estão sendo distribuídas para a população, empregando diferentes

metodologias, como (i) inativadas, como a CoronaVac (FAPESP, 2020), que requerer que o vírus alvo seja inicialmente inativo, quimicamente ou por irradiação, mantendo os antígenos virais intactos; (ii) vetoriais não replicantes, como: (a) Oxford/AstraZeneca (BERNAL *et al*., 2021); (b) Janssen (FISCHER *et al*., 2021); (c) Sputnik V (DSC *et al*., 2021); empregando um adenovírus como vetor para a produção de um vírus recombinante, através da proteína S do SARS-CoV-2; e (iii) RNA mensageiro, como a Pfizer (GURTMAN *et al*., 2020) e Moderna (CREECH *et al*., 2021); baseada em utilizar o código genético da proteína S, sendo capazes de induzir a produção da proteína viral no organismo do hospedeiro puro.

Importância da Imunização em Gestantes

A placenta funciona como uma barreira fisiológica e imunológica para evitar a passagem de agentes agressores ao feto, os quais podem impactar negativamente na gestação; (SPICER *et al*., 2020;). Existe uma alternativa para ter uma redução de mortalidade nessa classe de risco, sendo possível a imunização passiva ou adquirida (PRAMANICK *et al*., 2021). Estudos examinaram amostras de sangue de mulheres do cordão umbilical de recém-nascidos após o parto, demonstrou que mães vacinadas ou que tiveram infecções anteriores, geraram transferência de anticorpos IgG protetores através da placenta ou através da amamentação **(Figura 9.4)** (BURD; KINO; SEGARS, 2021).

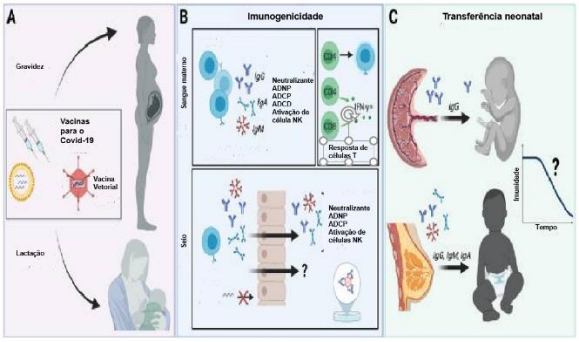
Figura 9.4 Proteções maternas contra a COVID-19



Fonte: BURD; KINO; SEGARS, 2021

Em maio de 2021, a priorização precoce da imunização de gestantes nos EUA, segurança foi identificada para mulheres grávidas vacinadas e seus bebês, é necessário acompanhamento adicional, particularmente entre as mulheres vacinadas no primeiro e segundo trimestres de gravidez (RAZZAGHI *et al*., 2021). Dados preliminares do *Vaccine Safety Datalink* (VSD), uma colaboração entre o CDC e vários sistemas integrados de saúde, demonstram que as gestantes, podem ser vacinadas com as vacinas da: (i) Janssen; (ii) Pfizer-BioNTech e/ou (iii) Moderna **(Figura 9.5)** (RAZZAGHI *et al*., 2021).

Figura 9.5 Testes realizados com a vacinação nas gestantes e lactantes



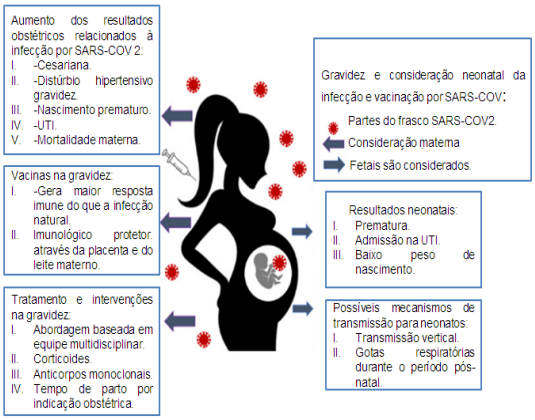
Fonte: SHOOK, *et.al*., 2021

Em uma revisão sistemática foram feitos 23 estudos, nos quais foram observadas as taxas de transferência placentária no sangue do cordão umbilical, associada ao aumento do tempo

desde a primeira dose até o parto. A segurança das grávidas e lactantes foram semelhantes das taxas da população geral, não ocorrendo nenhum desfecho obstétrico ou neonatal adverso relatado (TROSTLE *et al*., 2021). As gestantes testadas nos estudos selecionados receberam uma vacina baseada em RNAm, sendo que 95,2% das amostras de sangue materno e 85% das amostras de sangue de cordão umbilical coletadas foram positivas para dosagem de imunoglobulinas SARS-CoV-2 e no leite materno de mulheres lactantes foram coletadas e rastreadas para anticorpos. Todas as amostras foram positivas para anticorpos SARS-CoV-2, bem como soros maternos (LAPOLLA; DALFRÀ; BURLINA, 2021). Após a imunização da primeira dose nas gestantes, à transferência transplacentária de imunidade passiva para o neonato é de 16 dias após a primeira dose de vacina, aumentando a taxa de transferência IgG placentária. Entre a vacina e o nascimento pode ser um fator importante e precisa ser considerada estratégia de vacinação de mulheres grávida, inclusive foi estabelecida uma lei 14.151, de 2021, que se tratasse do afastamento das empegadas gestantes durante a pandemia, direcionadas ao distanciamento das atividades enquanto não forem imunizadas (PRABHU *et al*., 2021).

Ao longo dos últimos meses, as vacinas provaram ser essenciais para o fim da pandemia, promovendo mais segurança à população, em especial aos grupos de risco (RAZZAGHI *et al*., 2021). Durante a produção da vacina foi muito discutido a questão de proteção de mãe e feto, abordando várias preocupações, como se as vacinas causariam algum efeito indesejável (GENCER; ÖZKAN; VARDAR, 2020). Nos últimos meses, em decorrência de muitas desinformações, os órgãos de saúde pública e os profissionais de saúde, precisaram fornecer informações importantes e precisas sobre a segurança das vacinas contra a COVID-19, visto que, já foi comprovado que as vacinas geram respostas imunes induzidas, são significativamente maiores do que a infecção natural. Consequentemente, já é descartado quaisquer efeitos prejudiciais, além disso, alguns dados sugerem que podem trazer alguma imunidade aos recém-nascidos e são seguras para gestantes e puérperas (EGLOFF *et al*., 2022). Na figura abaixo **(Figura 9.6)**, são descritos: (i) os riscos associados a infecção por COVID-19; (ii) tratamento e intervenções; e (iii) benefícios da vacina; ao longo da gravidez (PHAM; ARONOFF; THOMPSON, 2021).

Figura 9.6 Segurança da vacinação na gravidez e evidencia de imunidade protetora



Fonte: PHAM; ARONOFF; THOMPSON, 2021

A história nos ensinou sobre doenças evitáveis através da vacinação, principalmente durante a gestação, ganhando um lugar estabelecido nos cuidados com a gravidez para prevenir doenças transmissíveis na mãe, no feto e no recém-nascido. O benefício de qualquer vacina na gravidez pode ser encontrado em qualquer, ou em todos: (i) prevenção da morbidade e mortalidade materna; (ii) redução do risco de infecção in útero e doença fetal; ou (iii) conferir imunidade passiva ao recém-nascido (RANGCHAIKUL; VENKETARAMAN, 2021).

CONCLUSÃO

O novo SARS-CoV-2 é um agente etiológico altamente infeccioso, responsável colapsar o sistema de saúde mundial, infectando e levando ao óbito diversas pessoas. Desde o início da pandemia, diversos grupos de pesquisas, vêm buscando alternativas de terapias, que vão desde: (i) vacinação em massa da população, considerada a melhor abordagem comprovada contra a COVID-19; e (ii) surgimento dos primeiros medicamentos, com objetivo primário de auxiliar no tratamento de casos leves. O vírus vem sofrendo mutações, se tornando um desafio para os pesquisadores, tanto no desenvolvimento das novas gerações de vacinas e medicamentos, fazendo com que seja necessário o uso de novas doses dos imunizantes.

Dentro dos grupos considerados de risco, as gestantes no início da vacinação recusavam os imunizantes, em decorrência do receio dos efeitos indesejáveis que poderiam ocorrer à elas e seus filhos tanto durante seu período de gestação até mesmos na fase puérpera. Mas com o passar do tempo, a vacinação e diversos estudos demonstraram que esse grupo de pacientes, reagiram bem com a imunização contra a COVID-19, tendo até mesmo a observação da transferência de anticorpos por via placentária e o leite materno para seus filhos(as). Esses achados podem informar imediatamente os cuidados clínicos e vacinas, promovendo maiores estratégias para o desenvolvimento e implantação, para maximizar os benefícios para as mulheres grávidas e seus neonatos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS-HANIF, A. *et al*. The impact of COVID-19 on pregnancy and therapeutic drug development. British Journal of Pharmacology, p. 0–2, 2021- DOI: 10.1111/bph.15582.

BRASIL. Lei n° 14.151, de 12 de maio de 2021. Dispõe sobre o afastamento da empregada gestante das atividades de trabalho presencial durante a pandemia do novo coronavírus] providências. Brasília DF., mai., 2021. Disponível em:http://www.planalto.gov.br/ccivil_12/leis/2021/l14.151.htm. Acesso em: 21 jul 2022.

CAVALCANTE, J. R. *et al*. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. Epidemiologia e servicos de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil, v. 29, n. 4, p. e2020376, 2020- DOI: 10.5123/s1679.

CHAMS, N. *et al*. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Frontiers in Public Health, v. 8, n. July, p. 1–20, 2020.
CHEN, L.; JIANG, H.; ZHAO, Y. Pregnancy with COVID-19: Management considerations for care of severe and critically ill cases. American Journal of Reproductive Immunology, v. 84, n. 5, p. 0–1, 2020- DOI: 10.3389/fpubh.2020.00383.

DSC, D. Y. L. *et al*. Articles Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet, v. 397, n. 10275, p. 671–681, 2021- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

EGLOFF, C. *et al*. Pregnant women's perceptions of the COVID-19 vaccine: A French survey. Plos One, v. 17, n. 2, p. e0263512, 2022- DOI: 10.1371/jornal.pone.0263512.

FISCHER, W. *et al*. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. medRxiv : the preprint server for health sciences, 2021- DOI: 10.1101/2021.06.17.21258639.

GENCER, H.; ÖZKAN, S.; VARDAR, O. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company' s public news and information. January 2020- DOI:10.1016/j.immuni.2020.11.017.

GOLIN, A. P.; BHSC, D. C.; GHAHARY, A. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information January 2020- DOI:covidwho-603947.

HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends in Immunology, v. 41, n. 12, p. 1100–1115, 2020- DOI: 10.1016/j.it.2020.10.004.

HOTT, M. C. M. Covid-19: Vacina boa é a aplicada de forma adequada. Journal of Health & Biological Sciences, v. 10, n. 1, p. 1, 2022- DOI: 10.12662/2317-3076jhbs.v10i1.4041.p1-3.2022.

HODGSON, S. H. *et al*. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. The Lancet Infectious Diseases, v. 21, n. 2, p. e26–e35, 2021- DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8.

HSU, A. L. *et al*. Placental SARS-CoV-2 in a pregnant woman with mild COVID-19 disease. Journal of Medical Virology, v. 93, n. 2, p. 1038–1044, 2021- DOI: 10.1002/jmc.26386.

JACKSON, C. B. *et al*. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. Nature Reviews Molecular Cell Biology, v. 23, n. 1, p. 3–20, 2022- DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x.

KANDEEL, M. *et al*. Omicron variant genome evolution and phylogenetics. Journal of Medical Virology, v. 94, n. 4, p. 1627–1632, 2022- DOI:10.1002/jmv.27515.

LAI, C. K. C.; LAM, W. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier

Connect, the company's public news and information. Biochemical and biophysical research communications, v. 538, n. January, p. 226–230, 2020- DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.069.

LAPOLLA, A.; DALFRÀ, M. G.; BURLINA, S. Vaccination against COVID-19 infection: the need of evidence for diabetic and obese pregnant women. Acta Diabetologica, v. 58, n. 12, p. 1581–1585, 2021- DOI: 10.1007/s00592-021-01764-0.

LIMA, F. E. T. *et al*. Intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e a realização do exame para COVID-19 nas capitais brasileiras, agosto de 2020. Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil, v. 30, n. 1, p. e2020788, 2020- DOI: 10.1590/s1679-4974202100010002.

METHODS, C.-19 DIAGNOSIS —A REVIEW OF CURRENT; MERAL. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. Biosensors and Bioelectronics journal, v. 172, n. January 2020- DOI:10.1016/j.bios.2020.112752.

MALE, V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? Nature Reviews Immunology, v. 21, n. 4, p. 200–201, 2021- DOI:10.1038/1038/s41577-021-00525-y.

MOORE, K. M.; SUTHAR, M. S. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. Biochemical and Bi-ophys¬i¬cal Research Communications, v. 538, n. January, p. 180–186, 2021- DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.12.064.

NOMURA, R. M. Y. *et al*. Increased Risk for Maternal Anxiety during the COVID-19 Outbreak in Brazil among Pregnant Women without Comorbidities. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia, v. 43, n. 12, p. 932–939, 2021- DOI: 10.1055/s-0041-1740234.

PACES, J. *et al*. COVID-19 and the Immune System. v. 9973, p. 379–388, 2020- DOI: 10.33549/physiolres.934492.

PHAM, A.; ARONOFF, D. M.; THOMPSON, J. L. Maternal COVID-19, vaccination safety in pregnancy, and evidence of protective immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 148, n. 3, p. 728–731, 2021- DOI: covidwho-1392350.

PRABHU, M. *et al*. Antibody Response to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Messenger RNA Vaccination in Pregnant Women and Transplacental Passage Into Cord Blood. Obstetrics and gynecology, v. 138, n. 2, p. 278–280, 2021- DOI: 10.1097/AOG.0000000000004438.

PRAMANICK, A. *et al*. A reasoned approach towards administering COVID-19 vaccines to pregnant women. Prenatal Diagnosis, v. 41, n. 8, p. 1018–1035, 2021- DOI: 10.1002/pd.5985.

RAI, P. Detection technologies and recent developments in the diagnosis.pdf. p. 441–455, 2021- 10.1007/s00253-020-11061-5.

RAZZAGHI, H. *et al*. COVID-19 Vaccination Coverage Among Pregnant Women During Pregnancy — Eight Integra¬ted Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–May 8, 2021. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 70, n. 24, p. 895–899, 2021- DOI: 10.15585/mmwr.mm7024e2.

SANTI DELIANI RAHMAWATI, H. S. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. v. 3, n. 2017, p. 54–67, 2020b-DOI:10.1016/j.mayocp.2020.05.011.

SATHIYA, R.; RAJENDRAN, J.; SUMATHI, S. COVID-19 and Preeclampsia: Overlapping Features in Pregnancy. Rambam Maimonides Medical Journal, v. 13, n. 1, p. e0007, 2022- DOI: 10.5041/RMMJ.10464.

SREEPADMANABH, M.; SAHU, A. K.; CHANDE, A. COVID-19: Advances in diagnostic tools, treatment strategies, and vaccine development. Journal of Biosciences, v. 45, n. 1, 2020- DOI: 10.1007/s12038-020-00114-6.

SHARMA, A.; AHMAD FAROUK, I.; LAL, S. K. Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control a- DOI: 10.3390/v13020202.

SONG, K. H. *et al*. Dynamics of viral load and anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with positive RT-PCR results after recovery from COVID-19. Korean Journal of Internal Medicine, v. 36, n. 1, p. 11–14, 2021- DOI: 10.3904/kjim.2020.325.

SPICER, K. *et al*. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. p. 1–10, 2020- DOI: 10.1056/NEJMoa2008457.

TO, K. K. W. *et al*. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. Emerging Microbes and Infections, v. 10, n. 1, p. 507–535, 2021-DOI: 10.1080/22221751.2021.1898291.

TROSTLE, M. E. *et al*. COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM, v. 3, n. 6, p. 100464, 2021-DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100464.

WANG, C. L. *et al*. Impact of covid-19 on pregnancy. International Journal of Medical Sciences, v. 18, n. 3, p. 763–767, 2021- DOI: 10.7150/ijms.49923.

WEISBERG; E. M. *et al*. Radiology, COVID-19, and the next pandemic. n. January 2020.
YAMAYOSHI, S. *et al*. Comparison of rapid antigen tests for covid-19. Viruses, v. 12, n. 12, p. 1–8, 2020- DOI: 10.1016/j.diii.2021.07.004.