

Bruna de Paula Duarte

**Evolução clínica de recém-nascidos de mães com COVID-19 no momento
do parto em hospital terciário no Brasil**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs

São Paulo

2023

Bruna de Paula Duarte

**Evolução clínica de recém-nascidos de mães com COVID-19 no momento
do parto em hospital terciário no Brasil**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Duarte, Bruna de Paula

Evolução clínica de recém-nascidos de mães com COVID-19 no momento do parto em hospital terciário no Brasil / Bruna de Paula Duarte. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientadora: Vera Lúcia Jornada Krebs.

Descritores: 1. Brasil 2. COVID-19 3. Neonatologia
4. Recém-nascido

USP/FM/DBD-263/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico este trabalho a todas as vítimas da COVID-19, em especial às mães que viveram a angústia do desconhecido com seus filhos recém-nascidos. Que a luz da ciência possa nos mostrar a saída em tempos sombrios.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dra. Vera. Obrigada por sua orientação cuidadosa e críticas construtivas durante todo o processo desta pesquisa. Sua dedicação e paciência me proporcionaram um período de grande aprendizado.

À minha família, em especial meus pais Iolanda e Antônio Duarte, meus grandes incentivadores. Foram seus esforços e sacrifícios que me possibilitaram sonhar e seguir a trajetória que me trouxe até aqui.

À minha filha Martina que ainda antes de nascer já fez parte de momentos importantes desse projeto e sempre me é motivo de encorajamento.

Ao meu marido Felipe que sempre esteve e está ao meu lado, sendo porto seguro nas adversidades e entusiasta nas conquistas.

À equipe multidisciplinar, a meus colegas assistentes e a chefia do querido CTIN1. Sou grata por dividirem angústias, e me mostrarem como é possível viver momentos de incerteza com muita união e companheirismo, especialmente durante o período crítico da pandemia de COVID-19.

À minha amiga desde os tempos de faculdade, Alice Medeiros, pelo apoio e atenção quando muito precisei.

Aos recém-nascidos, meu profundo agradecimento, obrigada por me ensinarem todos os dias.

A todos que apesar de não estarem nomeados contribuíram com a minha formação e com a conclusão desse projeto.

Muito obrigada!

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

LISTA DE SIGLAS

SARS	<i>severe acute respiratory syndrome</i>
MERS	<i>middle east respiratory syndrome</i>
SRAG	síndrome respiratória aguda grave
RN	recém-nascidos
SFA	sofrimento fetal agudo
RT-PCR	<i>real time polymerase chain reaction</i>
CTIN-1	Centro de Tratamento Intensivo Neonatal 1
OMS	Organização Mundial da Saúde
SatO ₂	saturação de oxigênio
rpm	respirações por minuto
PIG	pequeno para idade gestacional
AIG	adequado para idade gestacional
GIG	grande para idade gestacional
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>
PRN-SBP	programa de reanimação neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria
DHEG	doença hipertensiva específica da gravidez
DPP	descolamento prematuro de placenta
TPP	trabalho de parto prematuro
IOT	intubação orotraqueal
HIC	hemorragia intracraniana
FOP	forame oval patente

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características maternas e neonatais de 71 RN filhos de mães com COVID-19

Tabela 2 - Distribuição das variáveis clínicas em 71 RN

Tabela 3 - Associação entre o tipo de parto e as variáveis independentes em 71 RN

Tabela 4 - Associação entre as variáveis neonatais independentes e a indicação de parto (N=71)

Tabela 5 - Associação entre a necessidade de ventilação mecânica materna e as variáveis neonatais

Tabela 6 - Comparação entre as categorias de variáveis neonatais e tempo de internação

Tabela 7 - Resultado da ultrassonografia de crânio em 39 RN

Tabela 8 - Resultado do ecocardiograma em 36 RN

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1 - Distribuição do percentual de RN de acordo com a idade gestacional ao nascimento (N=71)

Gráfico 2 - Peso (em gramas) ao nascimento (N=71)

Quadro 1 - Descrição dos achados clínicos em dois recém-nascidos que faleceram

Quadro 2 - Descrição de características dos RN com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2

Resumo

Duarte BP. *Evolução clínica de recém-nascidos de mães com COVID-19 no momento do parto em hospital terciário no Brasil* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: Dados limitados estão disponíveis em gestantes com COVID-19 e seus neonatos. **OBJETIVO:** Este estudo teve como objetivo descrever as características clínicas e a evolução do nascimento até a alta de recém-nascidos de mulheres com COVID-19 diagnosticado no final da gravidez. **MÉTODOS:** Trata-se de uma coorte retrospectiva de 71 recém-nascidos. Foram incluídos todos os recém-nascidos admitidos em uma unidade neonatal de um hospital terciário no Brasil, entre março de 2020 e março de 2021, cujas mães não vacinadas tiveram sintomas de COVID-19 e RT-PCR (*Real-Time Polymerase Chain Reaction*) para SARS-CoV-2 positivo até quatorze dias antes do parto. Recém-nascidos de mães com sintomas de COVID-19 e teste negativo para SARS-CoV-2 foram excluídos da amostra. **RESULTADOS:** A principal via de parto das gestantes foi a cesárea (84,5%), cujas principais indicações foram: gravidade da doença materna (COVID-19 crítica, em 24,6% das gestantes) e sofrimento fetal agudo (20,3%). O peso médio ao nascer foi de 2452 gramas (mínimo=580 g, máximo=3870 g) e a idade gestacional média foi de 34 semanas e 5 dias (mínimo=25 semanas, máximo=40 semanas). Houve 45 (63,3%) recém-nascidos pré-termo, dos quais 21 (29,5%) tinham idade gestacional inferior a 32 semanas. O RT-PCR para SARS-CoV-2 através de *swab* de orofaringe foi positivo em dois (2,8%) recém-nascidos e negativo em 69 (97,2%). A maioria dos recém-nascidos (51,4%) recebeu suporte respiratório. Outras intervenções terapêuticas durante a hospitalização foram inotrópicos (9,9%), antibióticos (22,8%), nutrição parenteral (26,8%) e fototerapia (46,5%). **CONCLUSÕES:** A morbidade de 71 RN de mães não vacinadas com diagnóstico de COVID-19 próximo ao momento do parto foi elevada, bem como as taxas de prematuridade e de baixo peso ao nascer. Houve necessidade frequente de cuidados

intensivos, com taxa de mortalidade de 2,8%. A positividade do teste RT-PCR para SARS-CoV-2 em *swab* de orofaringe no RN foi baixa.

Palavras-chave: Brasil. COVID-19. Neonatologia. Recém-nascido.

Abstract

Duarte BP. *Clinical characteristics and evolution of 71 neonates born to mothers with COVID-19 at a tertiary center in Brazil* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

INTRODUCTION: Limited data is available on pregnant women with COVID-19 and their neonates. This study aims to describe the clinical characteristics and evolution of neonates born to women diagnosed with COVID-19 near the time of delivery. **METHODS:** This is a retrospective cohort study of 71 newborns. The authors included all newborns admitted to a neonatal unit of a tertiary hospital in Brazil between March 2020 and March 2021, whose unvaccinated mothers had COVID-19 symptoms and RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) within fourteen days prior to delivery. Newborns born to mothers with COVID-19 symptoms and negative tests for SARS-CoV-2 were excluded. **RESULTS:** The main route of delivery was cesarean, corresponding to 60 pregnant women (84.5%). The foremost indications for cesarean were critical maternal disease (24.6%) and acute fetal distress (20.3%). The mean birth weight was 2452 g (minimum=580, maximum=3870 g), and the mean gestational age was 34 weeks and 4 days (minimum= 25 weeks, maximum=40 weeks). There were 45 premature newborns (63.3%), of which 21 (29.5%) had a gestational age of less than 32 weeks. RT-PCR for SARS-CoV-2 on oropharyngeal swabs was positive in 2 newborns (2.8%) and negative in the other 69 newborns (97.2%). Most newborns (51.4%) required respiratory support. Therapeutic interventions during hospitalization included inotropic drugs (9.9%), antibiotics (22.8%), parenteral nutrition (26.8%), and phototherapy (46.5%). **CONCLUSIONS:** The morbidity of 71 newborn to non-vaccinates mothers diagnosed with COVID-19 near the time of delivery was high, as well as the rates of prematurity and low birth weight. There was a frequent need for intensive care, with a mortality rate of 2.8%. The positivity of the RT-PCR test for SARS-CoV-2 in oropharyngeal swab samples from newborns was low.

Keywords: Brazil. COVID-19. Neonatology. Infant.

Sumário

Lista de siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
<i>Objetivo geral</i>	3
<i>Objetivos específicos</i>	3
3. MÉTODOS	4
<i>Modelo do estudo</i>	4
<i>Critérios de inclusão</i>	4
<i>Critérios de exclusão</i>	5
<i>Variáveis analisadas</i>	5
<i>Análise estatística</i>	7
<i>Aprovação Ética</i>	8
4. RESULTADOS	9
5. DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÕES	31
7. REFERÊNCIAS	33
8. Apêndices	

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi observado em hospitais chineses o aumento do número de casos de “pneumonia de causa desconhecida”¹. Nos meses subsequentes, essa entidade foi descrita, de acordo com *Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, como “*Coronavirus Disease-19*” (COVID-19) ou síndrome respiratória aguda causada pelo novo coronavírus ou SARS-CoV-2^{2,3}. Esse novo vírus é um beta-coronavírus que pertence à mesma família dos coronavírus causadores da SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) e da MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*)⁴. O SARS-CoV-2, até então desconhecido como agente de doença em humanos, pode causar desde infecções assintomáticas até síndrome respiratória aguda grave (SRAG). O vírus rapidamente se espalhou por todos os continentes, levando à pandemia de COVID-19 e pior crise global de saúde deste século⁵.

Desde os primeiros casos descritos em Wuhan, China, os grandes centros de pesquisa têm direcionado investigações principalmente para a população geral. Dessa forma, estudos referentes à COVID-19 em grupos especiais, como gestantes e seus recém-nascidos (RN) ainda são limitados e inconclusivos^{6,7}.

Apesar de poucas evidências robustas concernentes ao acometimento de gestantes pelo SARS-CoV-2, parece haver maior suscetibilidade e pior prognóstico da infecção em mulheres no final da gestação, como visto em outras infecções por vírus respiratórios^{8,9}. Este comportamento pode ser explicado, em parte, pelas mudanças fisiológicas nos sistemas imunológico, cardiovascular e respiratório inerentes à gestação. Modificações anatômicas, como a elevação do diafragma e aumento do diâmetro da caixa torácica diminuem a tolerância à hipoxemia. As alterações no volume pulmonar e vasodilatação podem causar aumento de secreções respiratórias. O comprometimento da imunidade celular aumenta a suscetibilidade a infecções virais¹⁰. Todas essas adaptações fisiológicas contribuem para classificar as gestantes e, conseqüentemente, seus

RN, como um grupo de risco potencial para infecções respiratórias. A presença de infecção na gestação favorece a ocorrência de complicações como rotura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e óbito fetal¹¹.

Em outros tipos de infecção, como nas doenças do grupo “TORCHS” (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes vírus e Sífilis), a transmissão vertical pode levar a consequências graves para o feto, mesmo em gestantes assintomáticas. Observa-se um amplo espectro de apresentações clínicas, desde a ausência de transmissão transplacentária até o acometimento sistêmico do feto, com risco de morte fetal, trabalho de parto prematuro e síndromes congênitas graves¹².

Apesar de alguns dados discrepantes¹³⁻¹⁵, pela presença de vírus em placenta e fluidos neonatais parece haver concordância entre os autores sobre a possibilidade, ainda que baixa, de transmissão transplacentária de SARS-CoV-2¹⁶⁻¹⁸. Além da transmissão vertical, o impacto indireto no feto pela doença materna também parece existir. O maior risco de prematuridade e sofrimento fetal agudo (SFA) secundários à COVID-19 na gestante podem agregar morbidade aos recém-nascidos^{19,20}.

No momento atual, em que uma nova doença é descrita, atenta-se para a possibilidade de transmissão vertical e de repercussões da doença materna na vida fetal e neonatal. Os dados atuais são insuficientes para conclusões acerca do desfecho perinatal e neonatal nos primeiros dias de vida dos RN de mães com COVID-19.

A hipótese do presente estudo é que o acometimento materno pela COVID-19 no final da gestação pode ter influência no desfecho neonatal nos primeiros dias de vida³⁻⁶⁻⁷.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral

- Descrever as características clínicas e a evolução nos primeiros dias de vida de recém-nascidos de mães não vacinadas com diagnóstico de COVID-19 próximo ao momento do parto.

Objetivos específicos

- Descrever a morbidade e a taxa de mortalidade de recém-nascidos de mães não vacinadas com diagnóstico de COVID-19 próximo ao momento do parto.
- Analisar a possível associação entre a gravidade da COVID-19 materna no final da gestação e o desfecho clínico dos recém-nascidos.

3. MÉTODOS

Modelo do estudo

Foi realizado um estudo observacional de uma coorte retrospectiva de 71 recém-nascidos de mães com COVID-19 cujo diagnóstico foi confirmado até 14 dias antes do parto.

Para a criação do banco de dados foi preenchido um formulário eletrônico com dados antenatais, do parto e neonatais do período da internação de cada recém-nascido. Os dados foram coletados através da consulta ao prontuário eletrônico dos pacientes após aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa da Instituição.

Foram analisados os recém-nascidos de mães não vacinadas para COVID-19 em vigência de sinais e sintomas compatíveis com a doença e exame de RT-PCR (*Real-Time Polymerase Chain Reaction*) positivo para SARS-CoV-2. Este exame foi realizado através de amostra colhida por *swab* de nasofaringe no período de 14 dias antes até o momento do parto. Todos os recém-nascidos da amostra foram admitidos no Centro de Terapia Intensiva Neonatal 1 (CTIN-1) do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr HC-FMUSP), no período de um ano (março de 2020 a março de 2021). Nenhuma das mães havia sido vacinada até o momento do parto por indisponibilidade desta vacina no Brasil para esta população no período analisado.

Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os recém-nascidos de mães não vacinadas para COVID-19 com diagnóstico de síndrome gripal e RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 obtido através de amostra por *swab* de nasofaringe no período de 14 dias antes até o momento do parto.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos os recém-nascidos de mães com síndrome gripal e RT-PCR para SARS-CoV-2 negativo.

Variáveis analisadas

Foram descritas e analisadas as seguintes variáveis perinatais e neonatais:

- Uso de corticoide materno antenatal;
- Indicação do tipo de parto, em caso de cesárea;
- Tipo de parto:
 - Vaginal,
 - Cesárea,
 - Fórceps;
- Classificação da doença materna no momento do parto em leve, moderada, grave e crítica, usando como guia os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS)²¹:
 - leve - sintomas leves sem evidência de pneumonia ou hipoxemia,
 - moderada - sinais de pneumonia sem gravidade / saturação de oxigênio (SatO₂) >90% em ar ambiente,
 - grave - pneumonia associada à frequência respiratória >30 respirações por minuto (rpm), desconforto respiratório ou SatO₂ <90% em ar ambiente,
 - crítica - pneumonia em uso de ventilação mecânica invasiva ou tratamento com vasopressores;
- Idade gestacional ao nascimento calculada por ultrassonografia do primeiro trimestre ou data da última menstruação;
- Sexo do recém-nascido: masculino, feminino ou indeterminado;
- Antropometria ao nascimento (peso, comprimento e perímetro cefálico) e a respectiva classificação de acordo com Fenton²² em:
 - pequeno para idade gestacional (PIG) se menor que percentil 10,
 - adequado para idade gestacional (AIG) se entre percentil 10 – 90,
 - grande para idade gestacional (GIG) se maior que percentil 90;
- Apgar no primeiro e no quinto minutos de vida;

- Realização de manobras de reanimação neonatal:
 - Ventilação com pressão positiva através de máscara facial e dispositivo em T (*BabyPuff*® com *blender*) ou bolsa-válvula-máscara, em caso de indisponibilidade do anterior,
 - Intubação orotraqueal,
 - Compressões torácicas,
 - Cateterismo umbilical, expansão volêmica com soro fisiológico, administração de adrenalina;
- Necessidade de suporte respiratório ao nascer:
 - Oxigênio suplementar,
 - CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*),
 - Ventilação mecânica invasiva;
- Uso de inotrópicos, de antibióticos, de nutrição parenteral e de fototerapia nas primeiras 72 horas de vida;
- Resultado de RT-PCR para SARS-CoV-2 obtido através de amostra de secreção colhida por *swab* de orofaringe do recém-nascido entre 24-48 horas de vida, e, se resultado positivo, nova coleta para confirmação;
- Tempo de internação;
- Mortalidade neonatal.

Os recém-nascidos foram recepcionados em sala de parto por equipe devidamente paramentada com equipamentos de proteção individual para precauções de contato e gotícula: uso de avental descartável e impermeável, luvas, máscara N95 (pelo risco de emissão de aerossóis durante possível aspiração de vias aéreas, passagem de sonda, ventilação manual com pressão positiva, CPAP ou intubação), óculos de proteção e gorro, com atenção especial à retirada da paramentação.

Os procedimentos de assistência ao RN foram realizados conforme as Diretrizes do Programa de Reanimação Neonatal da Sociedade Brasileira de Pediatria com atualização direcionada para COVID-19²³.

Todos os neonatos foram mantidos em isolamento de contato e gotícula do nascimento até o resultado negativo do exame RT-PCR para SARS-CoV-2. A fim de reduzir o risco de resultados falso positivos, nos casos em que houve primeiro resultado positivo do teste, pelo menos mais uma coleta foi realizada

para confirmação. Os pacientes com resultado positivo foram mantidos em regime de precaução de contato e gotículas de acordo com as recomendações vigentes no período ²⁴.

As amostras de secreção foram coletadas pela equipe de fisioterapia do CTIN-1 após higiene adequada das mãos e com uso de equipamentos de proteção individual apropriados²⁵ de forma a reduzir o risco de contaminação da amostra.

Foram realizados exames hematológicos e de imagem indicados pelo médico assistente conforme as normas do Serviço. Os critérios de alta seguiram a rotina do CTIN-1, em acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria^{26,27}.

Todos os dados foram coletados após aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa da Instituição e aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) às mães dos recém-nascidos envolvidos na pesquisa (Apêndice 1).

Análise estatística

Os dados foram colocados em planilha de Microsoft Excel para Mac versão 16.66.1 (22101101) e analisados no programa IBM Social Sciences Statistics Software (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA), versão 23.0 para Windows.

A análise descritiva foi realizada por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão, valores mínimo e máximo). A comparação entre as variáveis qualitativas foi realizada pelo teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher quando aplicável.

Nas variáveis quantitativas, primeiramente, foi testada a distribuição normal pelo teste de Komolgorov-Smirnov e, dado que as variáveis não aderiram à normalidade, foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Foi estimado o quociente de probabilidade (*odds ratio*, OR) e seu intervalo de confiança (IC 95%) para avaliar os fatores associados aos desfechos. Foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Aprovação Ética

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), nº CAAE 43592021.2.0000.0068, parecer nº 4.612.161, em 25 de março de 2021.

4. RESULTADOS

No período de março de 2020 a março de 2021 foram admitidos no CTIN-1 do ICr HC-FMUSP 71 RN de mães não vacinadas com sinais e sintomas de COVID-19 e teste positivo para SARS-CoV-2.

Na tabela 1 estão descritas as características maternas e neonatais.

Tabela 1 - Características maternas e neonatais de 71 RN filhos de mães com COVID-19

CARACTERÍSTICAS		N (%)
Maternas		
Via de parto	Cesárea	60 (84,5)
	Vaginal	10 (14,1)
	Fórceps	1 (1,4)
Indicação da cesárea	COVID-19 leve, moderado ou grave ¹	8 (11,6)
	COVID-19 crítica ¹ com uso de ventilação mecânica ou inotrópicos	17 (24,6)
	COVID-19 e SFA ²	14 (20,3)
	COVID-19 e oligoâmnio	6 (8,7)
	Outras indicações ³	13 (18,8)
Ventilação mecânica no parto	Sim	20 (28,6)
Corticoide antenatal	Sim	12 (16,9)
Neonatais		
Sexo	Feminino	38 (53,5)
	Masculino	33 (46,5)
Reanimação neonatal	Sim	22 (31,4)
Suporte respiratório	Não	34 (48,6)
	Oxigênio suplementar	3 (4,3)
	CPAP ⁴	16 (22,9)
	Ventilação mecânica invasiva	17 (24,3)

Continua

Continuação

Tabela 1 - Características maternas e neonatais de 71 RN filhos de mães com COVID-19

CARACTERÍSTICAS		N (%)
Neonatais		
Inotrópicos	Sim	7 (9,9)
Antibióticos	Sim	20 (28,2)
Nutrição parenteral	Sim	19 (26,8)
Fototerapia	Sim	33 (46,5)
RT-PCR⁵ SARS-CoV-2	Positivo	2 (2,8)
Óbito neonatal	Sim	2 (2,8)

¹Classificação OMS; ²sofrimento fetal agudo; ³corioamnionite, doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), iteratividade, apresentação pélvica ou descolamento prematuro de placenta (DPP); ⁴*Continuous Positive Airway Pressure*; ⁵*Real-Time Polymerase Chain Reaction*.

Na tabela 2 são apresentadas as variáveis clínicas dos recém-nascidos. Na pontuação pelo escore de Apgar no 1º e no 5º minuto de vida, 11 RN (15,4%) tiveram Apgar com 5 minutos < 7. Não houve nenhum caso de tratamento com hipotermia.

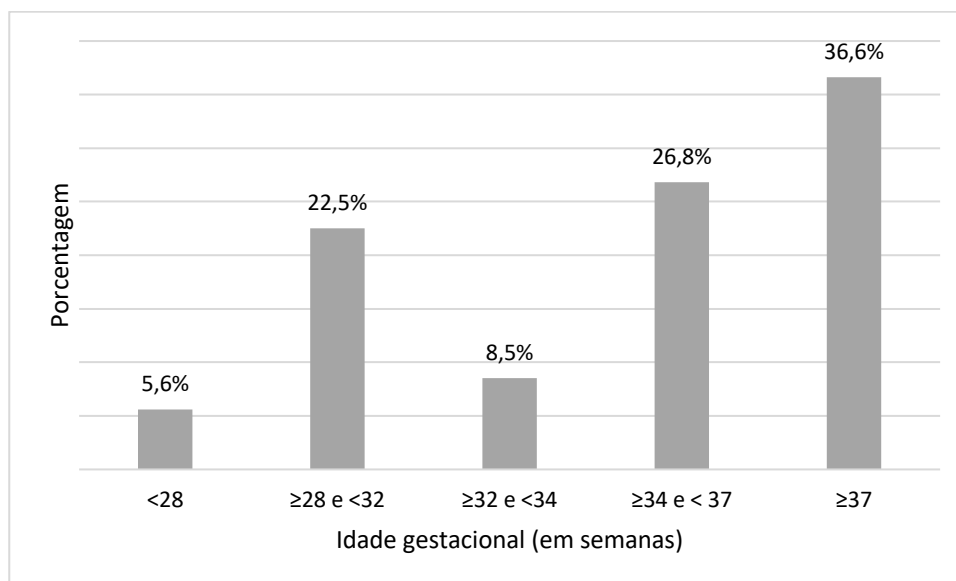
Tabela 2 - Distribuição das variáveis clínicas em 71 RN

VARIÁVEIS NEONATAIS	MÉDIA	DP¹	MÍNIMO	MEDIANA	MÁXIMO
Comprimento (cm)	44,3	4,7	30,0	45,8	52,0
Percentil do comprimento	34,5	24,3	1,0	29,0	81,0
Perímetro cefálico (cm)	32,1	3,2	21,0	33,0	37,0
Percentil do perímetro cefálico	59,5	28,4	1,0	60,0	99,0
Peso de nascimento (g)	2452,1	864,7	580,0	2500,0	3870,0
Percentil do peso	50,0	24,6	2,0	55,0	97,0
Apgar com 1 minuto	-	-	0,0	8,0	10,0
Apgar com 5 minutos	-	-	1,0	9,0	10,0
pH sangue de cordão umbilical³	-	0,08	7,0	7,2	7,35

¹Desvio padrão; ²De acordo com classificação de Fenton; ³46 RN da amostra

A taxa de prematuridade (idade gestacional ao nascimento inferior a 37 semanas) foi de 63,3% (45 RN). Sua distribuição de acordo com a idade gestacional está representada no gráfico 1. A média de idade gestacional ao nascimento foi de 34 semanas e 5 dias e a mediana de 35 semanas.

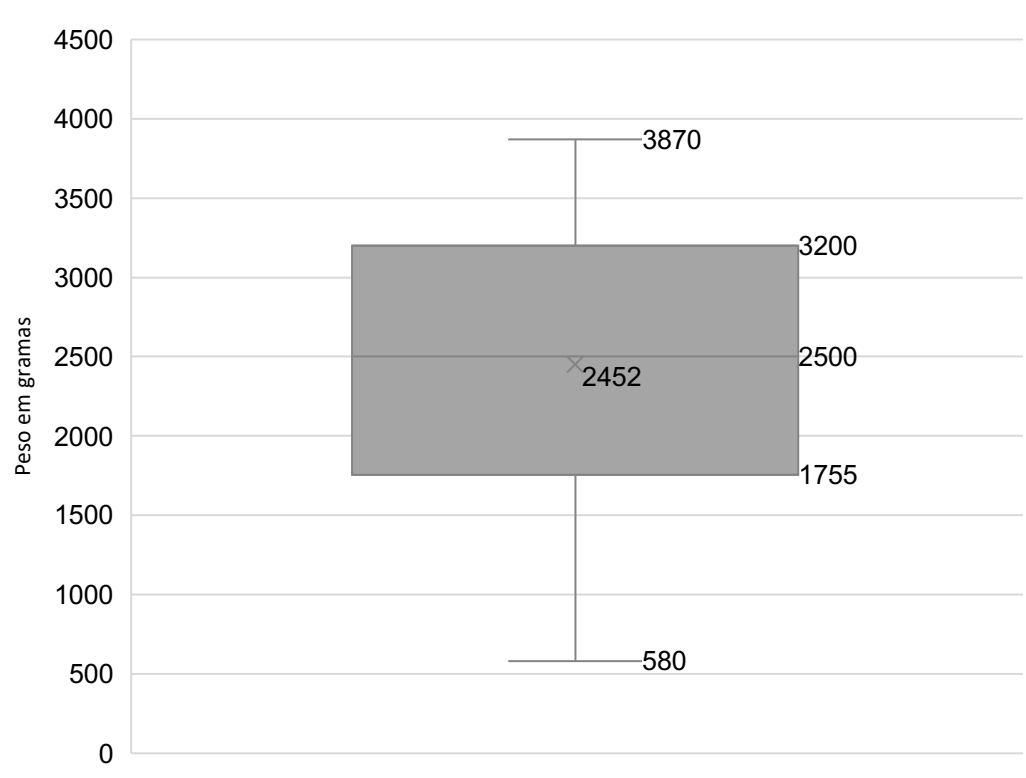
Gráfico 1 - Distribuição do percentual de RN de acordo com a idade gestacional ao nascimento (N=71)



A média de peso ao nascer foi de 2452,1 gramas (variando entre 580-3870 gramas), conforme descrito no gráfico 2.

Pela curva de crescimento de Fenton²² houve 3 RN (4,2%) classificados como pequenos para idade gestacional, 67 RN (94,3%) adequados para idade gestacional e um recém-nascido (1,4%) grande para idade gestacional. Houve 4 RN (5,6%) de extremo baixo peso ao nascimento (< 1000 g), 6 RN (8,4%) de muito baixo peso (< 1500 g) e 25 RN (35%) de baixo peso ao nascer (< 2500g).

Gráfico 2 - Peso (em gramas) ao nascimento (N=71)



Houve dois óbitos entre os 71 recém-nascidos (2,8%), causados por complicações relacionadas à prematuridade. As características desses RN estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 - Descrição dos achados clínicos em dois recém-nascidos que faleceram

VARIÁVEIS PERINATAIS E NEONATAIS	CASO 1	CASO 2
Sexo	Feminino	Masculino
Idade gestacional ao nascimento	25 semanas e 1 dia	28 semanas e 1 dia
Corticoide antenatal	Sim	Sim
Complicações perinatais	TPP ¹	IOT ² materna
Tipo de parto	Vaginal	Cesárea
Indicação cesárea	-	COVID crítica ³
Reanimação neonatal	Sim	Sim
Peso / Classificação⁴	580g/ AIG ⁵	700 g/ AIG ⁵
Apgar minuto 1 e 5	1 e 7	1 e 8
Suporte respiratório RN	IOT ²	IOT ²
Idade do óbito	37 dias	13 dias
Ecocardiograma / USTF⁵	FOP ⁷ / HIC grau II ⁸	FOP ⁷ / -
RT-PCR⁹ SARS-CoV-2	Negativo	Negativo

¹Trabalho de parto prematuro, ²intubação orotraqueal, ³Classificação OMS, ⁴Classificação de Fenton, ⁵adequado para idade gestacional, ⁶ultrassonografia transfontanelar, ⁷forame oval patente, ⁸ Hemorragia intracraniana; ⁹*Real-Time Polymerase Chain Reaction*.

A cesárea foi a via de parto em 84,5% das gestantes, não havendo associação significativa entre a via de parto e as variáveis neonatais analisadas.

Tabela 3 - Associação entre o tipo de parto e as variáveis independentes em 71 RN

VARIÁVEIS NEONATAIS	VIA DE PARTO		
	Cesárea	Vaginal	p*
	N (%)	N (%)	
Necessidade de reanimação neonatal	21 (35,6)	1 (9,1)	0,154
Apgar com 1 minuto < 5	16 (26,7)	2 (18,2)	0,718
Apgar com 5 minutos < 5	4 (6,7)	0 (0,0)	1,00
Intubação orotraqueal	33 (55,9)	3 (27,3)	0,081
Uso de inotrópicos	6 (10,0)	1 (9,1)	1,00
Uso de antibiótico ao nascer	19 (31,7)	1 (9,1)	0,163
Uso de nutrição parenteral	18 (30,0)	1 (9,1)	0,267
Uso de fototerapia	30 (50,0)	3 (27,3)	0,165
RT-PCR¹ SARS-CoV-2 RN positivo	1 (1,7)	1 (9,1)	0,288

¹Real-Time Polymerase Chain Reaction;

* teste não paramétrico de Mann-Whitney

Tabela 4 - Associação entre as variáveis neonatais independentes e a indicação de parto (N=71)

VARIÁVEIS NEONATAIS	INDICAÇÃO DE CESÁREA	OR ¹ (IC 95% ²)	P
Necessidade de reanimação neonatal	COVID materno leve, moderado ou grave ³	1,0	
	COVID crítica ³ com uso de ventilação mecânica ou inotrópicos	1,8 (0,14-23,83)	0,643
	COVID e SFA ⁴	15,7 (2,76-89,55)	0,002
	COVID e oligoâmnio	14,6 (2,44-88,13)	0,003
	Outras indicações ⁵	2,2 (0,17-29,31)	0,551
Apgar 1 minuto ≤ 7	COVID materno leve, moderado ou grave ³	1,0	
	COVID crítica ³ com uso de ventilação mecânica ou inotrópicos	1,0 (0,09-11,24)	1,000
	COVID e SFA ⁴	10,0 (2,13-47,02)	0,004
	COVID e oligoâmnio	5,2 (1,05-26,20)	0,043
	Outras indicações ⁵	1,4 (0,12-16,46)	0,789
Apgar 5 minutos ≤ 7	COVID materno leve, moderado ou grave ³	1,0	
	COVID crítica ³ com uso de ventilação mecânica ou inotrópicos		
	COVID e SFA ⁴	16,1 (1,74-148,67)	0,014
	COVID e oligoâmnio	9,2 (0,91-93,02)	0,060
	Outras indicações ⁵		

Continua

Continuação

Tabela 4 - Associação entre as variáveis neonatais independentes e a indicação de parto

VARIÁVEIS NEONATAIS(N=71)	INDICAÇÃO DE CESÁREA	OR ¹ (IC 95% ²)	p*
Uso de suporte respiratório	COVID materno leve, moderado ou grave ³	1,0	
	COVID crítica ³ com uso de ventilação mecânica ou inotrópicos	0,8 (0,13-5,03)	0,821
	COVID e SFA ⁴	7,2 (1,74-30,55)	0,007
	COVID e oligoâmnio	6,0 (1,42-26,03)	0,015
	Outras indicações ⁵	12,1 (1,19-123,62)	0,035
Uso de nutrição parenteral	COVID materno leve, moderado ou grave ³	1,0	
	COVID crítica ³ com uso de ventilação mecânica ou inotrópicos		
	COVID e SFA ⁴	2,7 (0,63-11,78)	0,179
	COVID e oligoâmnio	6.6 (1,48-30,11)	0,014
	Outras indicações ⁵	1.0 (0,09-11,03)	1,000

¹Odds ratio; ²Intervalos de 95% de confiança; ³Classificação da OMS; ⁴sofrimento fetal agudo; ⁵corioamnionite, DHEG, iteratividade, apresentação pélvica e descolamento prematuro de placenta.

* teste não paramétrico de Mann-Whitney

Tabela 5 - Associação entre a necessidade de ventilação mecânica materna e variáveis neonatais

VARIÁVEIS NEONATAIS	GESTANTES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA (N= 20)		
	N (%)	p*	OR (IC95%)
Necessidade de reanimação	18 (90,0)	<0,001	103,5 (17,4-615,4)
Apgar 1 minuto < 7	16 (80,0)	<0,001	26,8 (6,6-108,8)
Ventilação mecânica¹	0 (0,0)	1,000	
Inotrópico	3 (15,0)	0,399	
Antibiótico ao nascer	10 (50,0)	0,120	
Nutrição parenteral	14 (70,0)	<0,001	
Fototerapia	17 (85,0)	<0,001	
RT-PCR positivo	0 (0,0)	1,000	

¹foram excluídos 19 RN pela prematuridade

* teste não paramétrico de Mann-Whitney

Tabela 6 - Comparação entre as categorias de variáveis neonatais e tempo de internação

VARIÁVEIS NEONATAIS	CATEGORIAS	TEMPO DE INTERNAÇÃO EM DIAS			
		mediana	mínimo	máximo	p*
Reanimação neonatal	não	4,0	2,0	194,0	<0,001
	sim	26,0	4,0	113,0	
Apgar 1º minuto	≥ 7	4,0	2,0	194,0	0,001
	< 7	25,5	2,0	113,0	
Apgar 5º minuto	≥ 7	5,0	2,0	194,0	<0,001
	< 7	37,0	4,0	113,0	
Ventilação	não	3,0	2,0	28,0	<0,001
	sim	26,0	2,0	194,0	
Inotrópico	não	6,0	2,0	74,0	0,001
	sim	54,0	13,0	194,0	
Antibiótico ao nascer	não	4,0	2,0	71,0	<0,001
	sim	28,0	7,0	194,0	
Nutrição parenteral	não	4,0	2,0	37,0	<0,001
	sim	37,0	13,0	194,0	
Fototerapia	não	4,0	2,0	28,0	<0,001
	sim	26,0	3,0	194,0	
RT-PCR para SARS-CoV-2	negativo	7,0	2,0	194,0	0,560
	positivo	17,0	8,0	26,0	

* teste não paramétrico de Mann-Whitney

A taxa de positividade de RT-PCR para SARS-CoV-2 em *swab* de orofaringe foi de 2,8% (dois RN) colhido entre 24-48 horas de vida e confirmado através de nova coleta no terceiro dia de vida.

Dentre os casos positivos²⁸ (quadro 2), o caso 1 nasceu a termo de parto vaginal e o caso 2 nasceu pré-termo (33 semanas e 4 dias) de parto cesárea; ambos sem necessidade de manobras de reanimação na sala de parto e com Apgar 9 e 9 no primeiro e quinto minuto, respectivamente. Ambos foram classificados como adequados para a idade gestacional. O caso 1 apresentou episódios de bradicardia (frequência cardíaca < 100 batimentos/minuto) sem repercussão hemodinâmica e eletrocardiograma com ritmo sinusal, associado à hipocalcemia. Houve melhora da bradicardia após resolução do distúrbio eletrolítico e o paciente não necessitou de nenhum tipo de suporte respiratório durante a internação. O caso 2 recebeu suporte respiratório através de oxigênio suplementar por cateter nasal de baixo fluxo do 3º ao 14º dia de vida. No 22º dia de vida, teve o diagnóstico de enterorragia e anemia, tendo recebido transfusão de concentrado de hemácias. Não foi caracterizada a transmissão vertical nestes RN, sendo provável que sua contaminação tenha ocorrido durante ou após o nascimento.

Quadro 2 - Descrição de características dos RN com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2

VARIÁVEIS PERINATAIS E NEONATAIS	CASO 1	CASO 2
Sexo	Masculino	Feminino
Idade gestacional ao nascer	38 semanas e 4 dias	33 semanas e 4 dias
Complicações perinatais	Ausentes	COVID grave
Intubação da gestante	Não	Não
Óbito materno	Não	Não
Tipo de parto	Vaginal	Cesárea
Reanimação neonatal	Não	Não
Peso ao nascer em gramas	2980	2130
Classificação	AIG ¹	AIG ¹
Apgar minutos 1 e 5	9 e 9	9 e 9
Suporte respiratório	Ar ambiente	Oxigênio
Tempo de internação	8 dias	26 dias
Quadro clínico	Bradycardia, hipocalcemia	Hipoxemia, enterorragia
Ecocardiograma	FOP ²	FOP ²
Idade de coleta de RT-PCR SARS-CoV-2 positivo	2º e 3º dia de vida	2º, 3º e 17º dia de vida

¹AIG: adequado para idade gestacional; ²FOP: forame oval patente

Não foram evidenciadas malformações maiores nos RN.

Tabela 7 – Resultado da ultrassonografia de crânio em 39 RN

ACHADOS EM ULTRASSONOGRAFIA (N=39)	N (%)
Sem alterações	29 (74%)
Hemorragia periventricular grau I-II¹	8 (20%)
Dilatação ventricular	1 (2,5%)
Calcificações lineares	1 (2,5%)

¹Classificação de Papille²⁹

Tabela 8 – Resultado do ecocardiograma em 36 RN

ACHADOS EM ECOCARDIOGRAMA (N=36)	N (%)
Forame oval patente	25 (69,4%)
Comunicação interatrial	10 (27,7%)
Comunicação interventricular	1 (2,7%)

5. DISCUSSÃO

Entre 71 recém-nascidos de mães com COVID-19 confirmada no momento do parto, dois (2,8%) tiveram resultado positivo nos testes de RT-PCR para SARS-CoV-2 através de *swab* de orofaringe. Os achados clínicos destes dois RN foram inespecíficos, concordando com outros estudos^{15,16,30-32}.

Embora sejam minoritários, há casos descritos com evolução desfavorável em RN cujas mães foram infectadas pelo SARS-CoV-2 durante a gestação³³. Dentre estes relatos, o mais recente³⁴ sugere que a exposição intrauterina ao SARS-CoV-2 pode resultar em sequelas neurodesenvolvimentais em neonatos. São relatados dois casos de microcefalia adquirida, atraso no desenvolvimento, atrofia parenquimatosa e encefalomalácia cística em neonatos de mães com SARS-CoV-2. Ambos os RN apresentaram marcadores inflamatórios elevados e anticorpos contra o vírus, mas não foram positivos para o SARS-CoV-2 no exame de *swab* nasofaríngeo. As placentas apresentaram sinais de placentite, vascularização anormal e elevados marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. A presença de SARS-CoV-2 no sistema nervoso central de um dos neonatos sugere que a infecção pode ter contribuído diretamente para a lesão cerebral.

Em uma revisão sistemática que inclui 47 publicações³⁵, a apresentação clínica descrita como mais comum de COVID-19 em neonatos foi de sinais e sintomas leves, sem óbitos ou desfechos graves. Estes autores destacaram a ocorrência de desconforto respiratório, febre e intolerância alimentar como achados mais frequentes. Os valores medianos de Apgar no primeiro e quinto minutos de vida foram 8 e 9, respectivamente.

A taxa de positividade para SARS-CoV-2 em nosso estudo foi menor do que a relatada anteriormente por Papapanou et al., em uma coorte multicêntrica³¹, em que 13% dos RN filhos de mães com COVID-19 apresentavam teste positivo para SARS-CoV-2 em *swab* de orofaringe. Já uma metanálise que descreve RN de mulheres que apresentaram COVID-19 no terceiro trimestre de gestação relata uma taxa de positividade de 3%³⁶, semelhante à observada por nós.

Para confirmação de passagem transplacentária, alguns autores sugerem que seja feita identificação do vírus SARS-CoV-2 na placenta através do teste de RT-PCR¹⁶ e pela identificação do vírus nas vilosidades coriônicas no exame de imuno-histoquímica³⁷. A OMS propõe que a definição de caso de transmissão vertical seja baseada em três elementos: comprovação de doença materna, realização de testes que avaliem *in utero* ou exposição intraparto e testes para avaliar a persistência do vírus no neonato⁷.

O mecanismo exato da transmissão vertical do SARS-CoV-2 em gestantes ainda não está totalmente esclarecido. É provável que o vírus cause lesão vascular e placentária com invasão das arteríolas uterinas, permitindo o acometimento do lado fetal da placenta, atingindo as vilosidades coriônicas e a circulação fetal. Alguns estudos mostram que a viremia do SARS-CoV-2 geralmente é baixa, dificultando sua capacidade de atravessar a placenta. Este comportamento também pode estar associado à baixa expressão de receptores como a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2) e a serina protease transmembrana, responsáveis pela passagem transplacentária do vírus. Os autores relatam que a expressão do receptor ACE-2 na placenta pode aumentar com o avanço da idade gestacional, porém há variabilidade entre as gestantes³⁸. A transmissão vertical do SARS-CoV-2 parece ser influenciada também por outros fatores como o tempo de exposição viral e a presença de comorbidades maternas^{39,40}.

Através da classificação de transmissão vertical de Shah et al.⁴¹, uma revisão sistemática avaliou 985 RN de mães com COVID-19 no último trimestre de gestação para verificar o acometimento no neonato³⁵. Os autores consideram que em 0,3% dos casos houve transmissão vertical confirmada, definida como detecção de vírus por PCR no sangue de cordão ou do recém-nascido até 12 horas de vida. Em 0,5% dos casos a transmissão foi considerada provável (detecção de vírus por PCR em *swab* de nasofaringe e *swab* do lado fetal da placenta) e em 1,8% como casos possíveis (sem detecção de vírus por PCR em *swab* de nasofaringe, mas com anticorpos IgM para SARS-CoV-2 no sangue do cordão umbilical ou sangue do recém-nascido nas primeiras 12 horas de vida). Apesar de terem sido utilizados critérios diferentes daqueles preconizados pela

OMS, a taxa de transmissão vertical foi baixa. Em nosso estudo não foi pesquisado o acometimento placentário para verificar a possibilidade de transmissão vertical, não sendo possível afirmar qual a via de transmissão do vírus.

Bellos et al.⁴² em uma metanálise demonstraram que a transmissão vertical do vírus é baixa e não parece ter relação com a gravidade da doença materna ou com a via de parto. Por outro lado, Musa et al.⁴³ descrevem em sua revisão sistemática a associação entre o parto cesárea e maior risco de transmissão vertical. Da mesma forma, tanto Papapanou et al. quanto o estudo de coorte do INTERCOVID¹⁹ encontraram associação entre parto cesárea e maior risco de positividade no teste neonatal para SARS-CoV-2. Até o momento considera-se a transmissão vertical do vírus possível, porém rara, sendo necessários mais estudos para confirmar sua associação com a via de parto.

Observamos que a taxa de cesárea no presente estudo foi elevada (84,5%), bem superior à relatada no mundo no período que precedeu a pandemia de SARS-CoV-2⁴⁴. Em uma grande coorte multicêntrica, publicada em 2022, observou-se aumento significativo de indicação de cesárea em gestantes com COVID-19, com taxa de 52,8% *versus* 38,5% naquelas sem a doença²⁰. Allotey et al¹⁴, em uma metanálise, descreveram aumento da frequência de cesáreas e de partos prematuros em mulheres com COVID-19. Os autores atribuíram estes achados à doença materna e ao sofrimento fetal agudo (SFA), que foram as principais indicações de parto cesárea. Por outro lado, as taxas de partos prematuros espontâneos em gestantes com COVID-19 foram semelhantes às observadas no período pré-pandêmico¹⁴.

No presente estudo, observamos resultados concordantes com os autores mencionados acima, ou seja, taxas altas de cesárea e de prematuridade entre as gestantes e seus RN, respectivamente. A principal indicação de cesárea foi a gravidade da doença materna, caracterizada pela necessidade de ventilação mecânica invasiva ou uso de inotrópicos, observada em 24,6% das gestantes com diagnóstico de COVID-19 em estado crítico²¹, seguido de SFA em 20,3% das gestantes. Metz et al.⁴⁵ demonstraram que as gestantes com COVID-19 em

estado crítico apresentam maior risco de desfechos perinatais adversos em comparação àquelas cuja infecção foi leve ou assintomática. Há maior probabilidade de nascimento prematuro, baixo peso ao nascer e internação em unidade de cuidados intensivos neonatais⁴⁵. Recentemente uma grande revisão sistemática e metanálise de 472 estudos mostrou associação entre a gravidade da doença materna e a positividade para SARS-CoV-2 no recém-nascido⁴⁶.

A necessidade de reanimação ao nascimento em nossa casuística foi maior do que a relatada por outros autores. Observamos também que em 15,4% dos RN o Apgar de cinco minutos de vida foi inferior a 7, superior à frequência relatada por Dollinger et al.⁴⁷, de apenas 2% entre 99 RN filhos de mães com COVID-19. O pH do sangue do cordão umbilical, aferido em 46 RN de nosso estudo, foi inferior a 7,1 em 21,7% dos pacientes, em contraste com Dollinger et al.⁴⁷ que não identificaram acidemia em nenhum neonato.

Houve associação significativa entre SFA e reanimação neonatal em nossa casuística, bem como entre SFA e necessidade de suporte respiratório e entre SFA e Apgar inferior a 7, tanto no primeiro quanto no quinto minuto de vida (tabela 4). Estes achados concordam com o estudo de Giuliani et al.²⁰ que demonstraram aumento do risco de SFA em gestantes com COVID-19, em comparação àquelas sem a doença. Os autores também destacaram que a frequência de admissão do recém-nascido em Unidade de Tratamento Intensivo foi maior entre os filhos de gestantes com COVID-19. Foi sugerido que a presença de COVID-19 em gestantes pode aumentar o risco de SFA e de complicações neonatais precoces.

Observamos que entre as 20 gestantes (28,6%) em uso de ventilação mecânica invasiva no momento do parto, 19 (95%) tiveram partos prematuros. Entre estes RN, 14 (70%) foram classificados como muito prematuros, ou seja, com idade gestacional inferior a 32 semanas. A associação significativa entre ventilação mecânica materna e necessidade de reanimação neonatal, sugere que tanto a doença materna crítica quanto a condição de prematuridade do recém-nascido contribuíram para agravar o desfecho neonatal.

Concordando com nossos achados, alguns autores⁴⁸ demonstraram associação entre a COVID-19 e necessidade de reanimação neonatal. No entanto, é importante destacar que a gravidade da infecção materna pode variar significativamente. Desta forma, em conjunto com a presença de infecção materna por SARS-CoV-2 devem ser considerados fatores como a gravidade da infecção e a idade gestacional do neonato.

A taxa de prematuridade em nossa casuística foi de 63,3%, cerca de seis vezes maior do que a descrita no Brasil nos anos que precederam a pandemia⁴⁹. A média de idade gestacional ao nascimento foi de 34 semanas e 5 dias e 29,5% dos neonatos eram muito prematuros.

A maioria dos RN foram classificados como adequados para idade gestacional. O peso médio ao nascer foi de 2452,1 gramas, com variação ampla de 580 g a 3870 g. A frequência elevada de baixo peso ao nascer, em cerca de metade da casuística (49,2%), pode ter contribuído para agravar o prognóstico neonatal.

A maioria dos RN (51,4%) necessitou de algum tipo de suporte ventilatório, principalmente ventilação mecânica invasiva (24,3%) ou CPAP (22,9%) e 4,3% receberam oxigênio através de cateter nasal de baixo fluxo. Estes RN também receberam nutrição parenteral (26,8%) e/ou antibióticos (22,8%) e 9,9% dos casos foram medicados com inotrópicos. A fototerapia foi realizada em 46,5% dos neonatos, fato compatível com a alta taxa de prematuridade. Norman et al.⁵⁴ relataram a maior necessidade de fototerapia para tratamento de hiperbilirrubinemia em RN de mães com COVID-19, semelhante aos achados observados em nosso estudo.

O tempo de internação médio foi prolongado (20,1 dias), com variação ampla, de dois a 194 dias, na dependência da necessidade de medidas terapêuticas. Estes achados evidenciam a morbidade elevada entre os RN de mães com COVID-19, com necessidade frequente de medidas terapêuticas indicadas para pacientes de cuidados intensivos de nível terciário.

A prematuridade tem sido descrita como uma complicação muito comum em gestantes com teste positivo para SARS-CoV-2⁵⁰. Consideramos este o principal achado do presente estudo, indicando que a COVID-19 materna no momento do parto pode ter consequências clínicas importantes para o RN, mesmo quando este apresenta resultado negativo de exame para SARS-CoV-2. Nossos achados são compatíveis com os relatos de outros autores, que descrevem o aumento do risco de prematuridade e, conseqüentemente, de baixo peso ao nascer em RN de gestantes com COVID-19^{14,20,51}.

Dentre as publicações analisando a associação entre COVID-19 na gestação e prematuridade^{30,45,52}, com aumento da morbidade neonatal, destaca-se o trabalho de Norman et al.⁵⁰, de uma coorte de 2323 RN de gestantes com COVID-19 *versus* 9215 RN de mães sem COVID-19. Os autores descreveram associação entre teste positivo para SARS-CoV-2 da gestante e aumento do risco de doenças respiratórias neonatais secundárias à prematuridade. Foi ressaltado que não houve associação direta entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e doença respiratória neonatal, porém o nascimento prematuro esteve associado à maior necessidade de ventilação mecânica ao nascimento e posteriormente. O presente estudo concorda com estes dados, mostrando que 51,5% dos RN fizeram uso de algum tipo de suporte respiratório ao nascer, sendo necessária intubação traqueal em uma porcentagem elevada (24,3%) de neonatos.

O aumento da morbidade em RN pré-termo se acompanha de maior mortalidade. Portanto, é esperado que os neonatos de mães infectadas pela SARS-CoV-2 durante a gestação tenham maior risco de óbito. Marchand et al.⁵¹, em metanálise que avaliou 12 estudos, mostraram aumento da mortalidade em RN de gestantes com COVID-19 quando comparados a RN de gestantes não infectadas pela doença. Em nosso estudo constatamos que os dois RN que faleceram apresentavam complicações diretamente relacionadas à prematuridade.

O período do desenvolvimento cerebral é crítico e depende de uma série de mecanismos complexos como neurogenese, sinaptogênese, migração neural e mielinização. Esses processos são fundamentais para formação das estruturas

nervosas e para aquisição de funções cognitivas, motoras e sociais⁵³. Uma revisão sistemática, em 2021, demonstrou que o estresse neonatal durante a internação hospitalar está associado a vários desfechos clínicos, laboratoriais e de exames de imagem, tanto no momento da alta quanto no seguimento a longo prazo, especialmente em pacientes prematuros. O aumento do estresse está associado ao pior prognóstico cognitivo, motor, emocional e comportamental do neonato. Foi observada associação entre maior nível de estresse e alterações no desenvolvimento estrutural cerebral em várias áreas, como o lobo frontal e o cerebelo, essenciais para o desenvolvimento de funções sociais, executivas e de atenção⁵⁴. Concordando com estes autores, os achados de nosso estudo indicam que o estresse da doença materna e a prematuridade concorreram simultaneamente para o aparecimento de complicações clínicas importantes, com necessidade de medidas terapêuticas invasivas em RN de mães com COVID-19. Estudos de seguimento a longo prazo são altamente recomendados para analisar o desenvolvimento destes neonatos.

Dentre as limitações do presente estudo podemos considerar o número relativamente pequeno de participantes, a realização em um centro único e o desenho retrospectivo.

6. CONCLUSÕES

O estudo da evolução clínica de 71 recém-nascidos de mães com COVID-19 no momento do parto em hospital terciário no Brasil nos permitiu chegar às seguintes conclusões:

- A morbidade de 71 recém-nascidos de mães não vacinadas com diagnóstico de COVID-19 próximo ao momento do parto foi elevada, com necessidade frequente de medidas terapêuticas indicadas para pacientes de cuidados intensivos de nível terciário.
- A taxa de prematuridade foi elevada (63,3%), com média de idade gestacional ao nascimento de 34 semanas e 5 dias, sendo que 29,5% dos neonatos eram muito prematuros. Este achado indica que a COVID-19 materna no momento do parto representa um fator predisponente para a prematuridade.
- A elevada frequência de prematuridade (63,3%) e o baixo peso ao nascer (49,2%) concorreram para agravar a evolução clínica dos neonatos.
- Em 51,4% dos RN houve necessidade de ventilação mecânica invasiva, CPAP ou cateter nasal de baixo fluxo de oxigênio. A nutrição parenteral (26,8%), o uso de antibióticos (22,8%) e de inotrópicos (9,9%) foram necessários frequentemente, devido à condição clínica crítica destes pacientes.
- A necessidade frequente de fototerapia (46,5%) é compatível com a taxa de prematuridade entre os recém-nascidos.
- A taxa de mortalidade hospitalar foi de 2,8%.
- Em 97,2% dos neonatos o teste RT-PCR para SARS-CoV-2 em *swab* de orofaringe foi negativo, com baixa taxa de positividade (2,8%) conforme relatado por outros autores, em RN filhos de mães com COVID-19.
- Os RN com teste positivo para SARS-CoV-2 apresentaram sintomas inespecíficos, fato também relatado em outros estudos.

- O uso de ventilação mecânica pela gestante no momento parto esteve associado ao maior risco de asfixia perinatal e necessidade de reanimação do recém-nascido.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273..
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
4. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-23.
5. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):15-27.
6. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, Liao G V., Ludwig E, Walzer L, et al. Outcomes of neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection at a large medical center in New York City. *JAMA Pediatr.* 2020;10032:1-11.
7. World Health Organization. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2. Geneva: WHO; 2021.
8. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCOV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.* 2020;12(2):1-16.
9. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):390-7.

10. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):823-9.
11. Ovalı F. SARS-CoV-2 infection and the newborn. *Front Pediatr.* 2020;8:1-11.
12. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(3):199-213.
13. Fan C, Lei D, Fang C, Chunyan L, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clin Infect Dis.* 2021;72(5):862-4.
14. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370.
15. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):722-5.
16. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-7.
17. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA Pediatr.* 2020;323(18):1846-8.
18. Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;91-4.
19. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-26.
20. Giuliani F, Oros D, Gunier RB, Deantoni S, Rauch S, Casale R, et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID multinational cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(3):488.
21. World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19. Geneva: WHO; 2021.
22. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):59.

23. Sociedade Brasileira de Pediatria. Recomendações para Assistência ao Recém-Nascido na sala de parto de mãe com COVID-19 suspeita ou confirmada - Atualização 2. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2020.
24. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Recomendações para cuidados e assistência ao recém-nascido com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 - Versão 2. São Paulo: Sociedade de Pediatria de São Paulo; 2020.
25. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Geneva: WHO; 2020.
26. Sociedade Brasileira de Pediatria. Recomendações para alta hospitalar do recém-nascido termo potencialmente saudável. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2020.
27. Sociedade Brasileira de Pediatria. Seguimento ambulatorial do prematuro de risco. 1ª ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2012. 76p.
28. Beozzo GPN dos S, de Carvalho WB, Krebs VLJ, Gibelli MABC, Zacharias RSB, Rossetto LES, et al. Neonatal manifestations in COVID-19 patients at a Brazilian tertiary center. *Clinics*. 2020;75:e2407.
29. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
30. Oncel MY, Akın IM, Kanburoglu MK, Tayman C, Coskun S, Narter F, Er I, Oncan TG, Memisoglu A, Cetinkaya M, Oguz D, Erdeve O, Koc E; Neo-Covid Study Group. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):733-42.
31. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of covid-19 in pregnancy: An overview of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):1-20.
32. Trippella G, Ciarcia M, Ferrari M, Buzzatti C, Maccora I, Azzari C, et al. COVID-19 in pregnant women and neonates: A systematic review of the literature with quality assessment of the studies. *Pathogens*. 2020;9(6):1-29.
33. Farmer ML. A neonate with vertical transmission of COVID-19 and acute respiratory failure: a case report. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(6):482-92.
34. Benny M, Bandstra ES, Saad AG, Lopez-Alberola R, Saigal G, Paidas MJ, Jayakumar AR, Duara S. Maternal SARS-CoV-2, Placental Changes and Brain Injury in 2 Neonates. *Pediatrics*. 2023;151(5):e2022058271.

35. Jeganathan K, Paul ABM. Vertical transmission of SARS-CoV-2: A systematic review. *Obstet Med* 2022;15(2):91-8.
36. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, Taylor HS, Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;224(1):35-53.e3.
37. Schwartz DA, Morotti D, Beigi B, Moshfegh F, Zafaranloo N, Patanè L. Confirming vertical fetal infection with coronavirus disease 2019: Neonatal and pathology criteria for early onset and transplacental transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from infected pregnant mothers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(12):1451-6.
38. Sharp MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, Kerby A, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2. *Placenta.* 2020;101:12-29.
39. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, Gray KJ, Bordt EA, Shook LL, Yonker LM, Fasano A, Diouf K, Croul N, Devane S, Yockey LJ, Lima R, Shui J, Matute JD, Lerou PH, Akinwunmi BO, Schmidt A, Feldman J, Hauser BM, Caradonna TM, De la Flor D, D'Avino P, Regan J, Corry H, Coxen K, Fajnzylber J, Pepin D, Seaman MS, Barouch DH, Walker BD, Yu XG, Kaimal AJ, Roberts DJ, Alter G. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2030455.
40. Ouyang Y, Bagalkot T, Fitzgerald W, Sadovsky E, Chu T, Martínez-Marchal A, et al. Term human placental trophoblasts express SARS-CoV-2 entry factors ACE2, TMPRSS2, and Furin. *mSphere.* 2021;6(2).
41. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):565-8.
42. Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 256:194-204.
43. Musa SS, Bello UM, Zhao S, Abdullahi ZU, Lawan MA, He D. Vertical transmission of SARS-CoV-2: A systematic review of systematic reviews. *Viruses.* 2021;13(9):1877.
44. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Liang J, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet.* 2018;392(10155):1341-8.

45. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease severity and perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;137(4):571-80.
46. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernández-García S, et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022; 376.
47. Dollinger S, Zlatkin R, Jacoby C, Shmueli A, Barbash-Hazan S, Chen R, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 during pregnancy—a retrospective cohort study. *Reprod Sci.* 2022;29(8):2342-9.
48. Angelidou A, Sullivan K, Melvin PR, Shui JE, Goldfarb IT, Bartolome R, et al. Association of maternal perinatal SARS-CoV-2 infection with neonatal outcomes during the COVID-19 pandemic in Massachusetts. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4).
49. Martinelli KG, Dias BAS, Leal ML, Belotti L, Garcia ÉM, Neto ETDS. Preterm births in Brazil between 2012 and 2019: Data from the information system on live births. *Rev Bras Estud Popul.* 2021;38:1-15.
50. Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, et al. Association of maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy with neonatal outcomes. *JAMA.* 2021;325(20):2076-86.
51. Marchand G, Patil AS, Masoud AT, Ware K, King A, Ruther S, et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *AJOG Glob Rep.* 2022;2(1)100049.
52. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(6):469-77.
53. Wallois F, Routier L, Bourel-Ponchel E. Impact of prematurity on neurodevelopment. *Handb Clin Neurol.* 2020;173:341-75.
54. van Dokkum NH, de Kroon MLA, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal Stress, Health, and Development in Preterms: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2021;148(4):e2021050414.

Apêndices

Apêndice 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - “Evolução clínica de recém-nascidos de mães com COVID-19 em hospital terciário no Brasil”
Pesquisador principal - Dra. Vera Lucia Jornada Krebs
Departamento de Pediatria do Instituto do Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Convidamos o (a) S.r. (a) e seu filho hospitalizado na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal do Instituto da Criança no Hospital de Clínicas para participar da pesquisa “Evolução clínica de recém-nascidos de mães com COVID-19 em hospital terciário no Brasil”

É muito importante que seu (a) filho (a) participe desse estudo para que possamos entender a possível influência da sua doença na gestação (COVID-19) nos primeiros dias do seu bebê.

Esta pesquisa quer saber se seu (a) filho (a) sofreu alguma influência da COVID-19. Todas as avaliações ocorrerão através de pesquisa ao prontuário do seu bebê, sem necessidade de sua presença ou do seu bebê.

O risco dessa pesquisa é mínimo, pois a pesquisa será apenas feita através de consulta ao prontuário do seu bebê.

A identidade do (a) seu (ua) filho (a) será guardada, pois cada criança será conhecida por um número, que somente uma pessoa saberá. Os benefícios e vantagens em participar deste estudo incluem a melhora do atendimento dos próximos bebês nascidos de mãe com a COVID-19.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos ou do seu (ua) filho (a) como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo telefone (11) 2661-8500. Essa instituição trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

O (a) senhor (a) poderá tirar o (a) seu (ua) filho (a)/dependente do estudo a qualquer momento, sem qualquer tipo de constrangimento. A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

Solicitamos a sua autorização para o uso dos dados do (a) seu (ua) filho (a) para a produção de artigos técnicos e científicos. A identidade do (a) seu (a) filho (a) será mantida em segredo. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Este termo de consentimento livre e esclarecido é feito em duas vias, sendo que uma delas ficará com o pesquisador e outra com o (a) senhor (a). As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Agradecemos a participação do (a) seu (ua) filho (a)/ dependente. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os principais investigadores são Dra. Vera Lucia Jornada Krebs, Dra. Bruna de Paula Duarte, Dra. Valdenise Martins Laurindo Tuma Calil, Dra. Maria Augusta Bento Cicaroni Gibelli e Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho, que podem ser encontrados no endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000, Brasil.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado (a) a respeito do estudo “Evolução clínica de recém-nascidos de mães com COVID-19 em hospital terciário no Brasil”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dra. Vera Lucia Jornada Krebs) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Dra. Bruna de Paula Duarte) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

----- Data ____/____/____

Assinatura do participante /representante legal

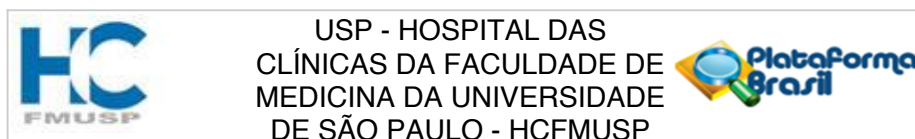
----- Data ____/____/____

Nome do participante/representante legal

----- Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Apêndice 2 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Evolução clínica de recém-nascidos de mães com COVID-19 em hospital terciário no Brasil

Pesquisador: Vera Lúcia Jornada Krebs

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 43592021.2.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.612.161

Apresentação do Projeto:

Projeto original intitulado: Evolução clínica de recém-nascidos de mães com COVID-19 em hospital terciário no Brasil

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem como objetivo principal descrever as características clínicas e a evolução nos primeiros dias de vida de RN de mães com diagnóstico de COVID - 19 durante a gestação.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa em tela não incorre em riscos para os participantes do estudo. Os pesquisadores comprometem-se em manter o anonimato dos participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

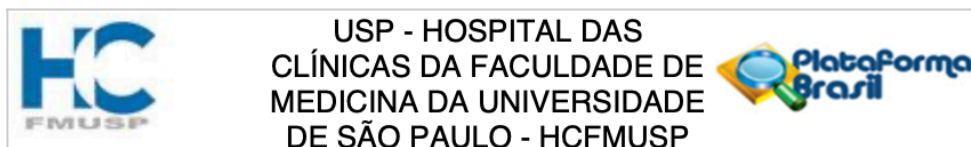
Trata-se de pesquisa extremamente importante vista local, nacional e internacional ao avaliar recém-nascidos de mães com COVID-19. Poderá trazer informações úteis ao conhecimento científico e proporcionar o estabelecimento de protocolos de acompanhamento desses recém-nascidos. Será tema de dissertação de mestrado de aluno de pós-graduação da FMUSP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram enviadas documentações necessárias, incluindo TCLE.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação



Continuação do Parecer: 4.612.161

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

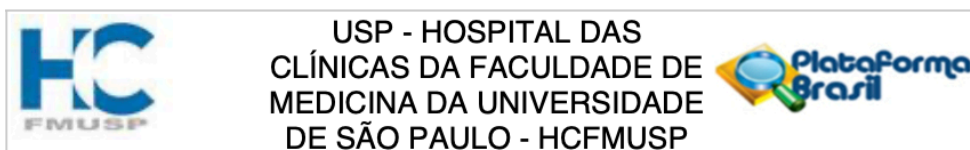
Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1683048.pdf	19/02/2021 09:06:14		Aceito
Declaração de Pesquisadores	mestrado.pdf	19/02/2021 09:04:33	Vera Lúcia Jornada Krebs	Aceito
Declaração de concordância	ICR.pdf	19/02/2021 09:00:00	Vera Lúcia Jornada Krebs	Aceito
Outros	dadosverso.pdf	11/02/2021 19:03:08	Vera Lúcia Jornada Krebs	Aceito
Outros	dadosfrente.pdf	11/02/2021 19:02:14	Vera Lúcia Jornada Krebs	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoofmccovid.docx	11/02/2021 18:49:50	Vera Lúcia Jornada Krebs	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	11/02/2021 18:41:59	Vera Lúcia Jornada Krebs	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	11/02/2021 18:40:42	Vera Lúcia Jornada Krebs	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	11/02/2021 18:39:20	Vera Lúcia Jornada Krebs	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	11/02/2021 18:37:44	Vera Lúcia Jornada Krebs	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação



Continuação do Parecer: 4.612.161

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 25 de Março de 2021

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Apêndice 3 – Artigo publicado na revista Clinics

Duarte BP, Krebs VLJ, Calil VMLT, de Carvalho WB, Gibelli MABC, Francisco RPV. Clinical characteristics and evolution of 71 neonates born to mothers with COVID-19 at a tertiary center in Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100136. doi:10.1016/j.clinsp.2022.100136

Clinics 77 (2022) 100136

CLINICS

OFFICIAL SCIENTIFIC JOURNAL
OF FACULDADE DE MEDICINA
AND HOSPITAL DAS CLINICAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - SÃO PAULO, BRAZIL

CLINICS

journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/clinics>



Original articles

Clinical characteristics and evolution of 71 neonates born to mothers with COVID-19 at a tertiary center in Brazil



Bruna de Paula Duarte¹^{a,*}, Vera Lucia Jornada Krebs¹^a,
Valdenise Martins Laurindo Tuma Calil¹^a, Werther Brunow de Carvalho¹^a,
Maria Augusta Bento Cicaroni Gibelli¹^a, Rossana Pulcineli Vieira Francisco¹^b

^a Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^b Departamento de Ginecologia e Obstetrícia Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

HIGHLIGHTS

- This study's main objective is to describe the clinical characteristics and evolution from birth to discharge of 71 neonates born to unvaccinated women with COVID-19 with RT-PCR for SARS-CoV-2 positive within fourteen days prior to delivery in a Brazilian hospital.
- The neonatal SARS-CoV-2 positivity rate was 2.8% and these newborns had few clinical symptoms.
- The prematurity rate was 63.4%, indicating that maternal disease may lead to neonatal complications associated with a higher prematurity rate.

ARTICLE INFO

Keywords:
Neonatology
COVID-19
Newborn
Brazil

ABSTRACT

Introduction: Limited data are available on pregnant women with COVID-19 and their neonates.

Objective: This study aimed to describe clinical characteristics and evolution from birth to discharge of a retrospective cohort of 71 neonates, with one set of twins, born to women with COVID-19 diagnosed at the end of pregnancy. The authors included all newborns admitted into a neonatal unit of a tertiary hospital in Brazil, between March 2020 and March 2021, whose unvaccinated mothers had COVID-19 symptoms and RT-PCR (Real-Time Polymerase Chain Reaction) for SARS-CoV-2 positive within fourteen days prior to delivery. Newborns to mothers with COVID-19 symptoms and negative tests for SARS-CoV-2 were excluded.

Results: The main route of birth delivery was cesarean, corresponding to 60 pregnant women (84.5%). The foremost indications for cesarean were pregnant with critical disease (24.6%) and acute fetal distress (20.3%). The mean birth weight was 2452 g (865–3870 g) and the mean gestational age was 34^{5/7} weeks (25–40 weeks). There were 45 premature newborns (63.3%), of which 21 newborns (29.5%) were less than 32 weeks of gestational age. RT-PCR for SARS-CoV-2 on oropharyngeal swabs was positive in 2 newborns (2.8%) and negative in the other 69 newborns (97.2%). Most newborns (51.4%) needed respiratory support. Therapeutic interventions during hospitalization were inotropic drugs (9.9%), antibiotics (22.8%), parenteral nutrition (26.8%), and phototherapy (46.5%).

Conclusion: Maternal COVID-19 diagnosed close to delivery has an impact on the first days of neonatal life.

Introduction

In December 2019, a disease caused by the new coronavirus or SARS-CoV-2 was described: as COVID-19,^{1,2} recognized as a pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020.³ At this time, large medical centers prioritized research with the general population. Therefore, studies focused on pregnant women and their newborns are inconclusive, since they were mainly based on case series.^{4–6}

Viral infections during pregnancy can be risk factors for maternal and fetal complications.^{7–9} However, several publications about SARS-CoV-2 have not shown a worse clinical evolution in these populations^{6,10–12} and there is no robust evidence of vertical transmission of SARS-CoV-2 in late pregnancy.^{13–16} Nevertheless, identification of SARS-CoV-2 in the placenta, fluids, and neonatal secretions has been described,^{16–19} as well as low rates of test positivity are reported in newborns, who commonly present with nonspecific clinical symptoms, radiological and laboratory findings. Most newborns to mothers with

*Corresponding author.

E-mail address: brunadpduarte@gmail.com (B.d.P. Duarte).

<https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100136>

Received 29 June 2022; Revised 10 October 2022; Accepted 13 October 2022

1807-5932/© 2022 HCFMUSP. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)