

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Khalie Vieira da Silva

**Transmissão vertical via placenta do SARS-CoV-2: uma revisão de literatura**

Florianópolis

2022

Khalie Vieira da Silva

**Transmissão vertical via placenta do SARS-CoV-2: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de graduação em Ciência Biológicas do Centro de Ciência Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Evelise Maria Nazari

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Khalie Vieira da

Transmissão vertical via placenta do SARS-CoV-2 : uma  
revisão literária / Khalie Vieira da Silva ; orientador,  
Evelise Maria Nazari, 2022.

32 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências  
Biológicas, Graduação em Ciências Biológicas, Florianópolis,  
2022.

Inclui referências.

1. Ciências Biológicas. 2. Mecanismos de transmissão. 3.  
Consequência patológicas. I. Nazari, Evelise Maria . II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em  
Ciências Biológicas. III. Título.

Khalie Vieira da Silva

**Transmissão vertical via placenta do SARS-CoV-2: uma revisão de literatura**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Ciências Biológicas.

Florianópolis, 08 de dezembro de 2022.

Daniela Cristina De Toni, Profa. Dra.  
Coordenação do Curso

**Banca examinadora**

Evelise Maria Nazari, Profa., Dra  
Orientadora

Gabriel Adan Araújo Leite, Prof., Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Giuliam Kátia Strücker, MSc.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2022.

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Universidade Federal De Santa Catarina, por me proporcionar uma formação de qualidade, com a estrutura necessária, com bons professores e oportunidade de ensino, pesquisa e extensão tão necessários para minha formação acadêmica. Agradeço aos professores que passaram por mim ao longo desses anos, dedicando tempo, conhecimento e energia, mas em especial, aos meus professores de embriologia, Prof. Dr. Gabriel Adan Araújo Leite e Profa. Dra. Evelise Maria Nazari, por terem me apresentado essa ciência impressionante e maravilhosa, e despertado em mim a curiosidade e vontade de estudá-la. À professora Evelise, reforço ainda mais minha gratidão, por ser também a orientadora do meu Trabalho de Conclusão de Curso, pois mesmo tendo tantos outros alunos, se dedicou em me ajudar, e sem ela eu não teria conseguido concluir este trabalho!

Em especial gostaria de agradecer à minha mãe que, desde as fases iniciais da minha vida escolar, até minha fase acadêmica, me ensinou a valorizar o estudo e me cobrou em dar sempre o melhor de mim, e ao meu pai, que sempre me proporcionou um bom ensino, e que, nestes últimos anos se dedicou em me dar todo o suporte necessário para que eu pudesse me doar ao máximo ao meu curso. Agradeço ao meu noivo, familiares e amigos, que de alguma forma, torceram por mim, me motivaram e me empolgaram, o que me fez querer estudar cada vez mais.

E, sobre tudo, agradeço a Deus, pelo dom da minha vida, e de toda a vida ao meu redor que, inclusive, é o objeto de estudo da minha ciência preferida, a Biologia. Agradeço com todo o meu coração, a Ele que me chamou a conhecer a vida, para bem amá-la e servi-la. Agradeço a Deus por colocar no meu caminho, professores maravilhosos que me ensinaram muito sobre a vida, sob uma perspectiva natural, mas, mais que isso, por pela Graça Divina, conseguir enxergar o sentido sobrenatural no que tange a natureza, a moral, a educação, e tantas outras coisas que interferem na vida e são influenciadas por ela.

E ainda nesse sentido, agradeço a Igreja Católica, que é a instituição criadora das universidades, e que tanto colaborou com grandes descobertas ao longo da história, sendo berço de muitos naturalistas, filósofos, físicos, químicos e cientistas. Enquanto fiel, agradeço a Igreja por ser uma mãe que me ensina a buscar pela Verdade, sem ideologias e egoísmos, mas com respeito a toda criatura e criação de Deus.

“Quanto mais eu estudo a natureza, mais eu me maravilho com a obra do Criador”. (PASTEUR, Loius)

## RESUMO

A tensão provocada pela pandemia de Covid-19, causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave, tipo 2 (SARS-CoV-2), declarada no início de 2020, foi mundial e naturalmente alguns grupos se viram ameaçados, como o das mulheres grávidas, por se tratar de uma doença pouco conhecida. Sendo assim, em 2022 ainda pouco se sabe sobre a possibilidade de infecção vertical via placenta de SARS-CoV-2, e as possíveis consequências desta infecção. O presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os mecanismos de transmissão vertical do SARS-CoV-2 via placenta, destacando as vias de infecção do vírus e as consequências desta infecção à placenta e ao embrião/feto. Então, foi realizada pesquisa de artigos nas bases de dados PubMed entre os anos 2020 e 2022, utilizando as palavras-chaves *viral infection during pregnancy*, *pregnancy and SARS-CoV* e *placenta and SARS-CoV*. Foram analisados 23 artigos, dentre eles, artigos de revisão e artigos de pesquisa clínica/biológica. A infecção viral vertical via placenta foi considerada pela maioria dos autores como rara e improvável, embora não tenha sido descartada, uma vez que foram encontradas partículas virais em células placentárias. Apesar disso, deve-se levar em consideração que a infecção materna de SARS-CoV-2 causa patologias à placenta, má perfusão vascular materna e má perfusão vascular fetal, o que pode causar restrição de crescimento fetal, nascimento prematuro, aborto espontâneo e morte fetal.

**Palavras-chave:** Sinciciotrofoblasto; citotrofoblasto; Covid-19; má perfusão vascular fetal.

## ABSTRACT

The tension caused by the Covid-19 disease pandemic, caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, type 2 (SARS-CoV-2), declared in early 2020, was worldwide and naturally some groups were threatened, such as the pregnant women, because it is a little-known disease. Therefore, in 2022, little is known about the possibility of vertical infection via the placenta of SARS-CoV-2, and the possible consequences of this infection. The aim of this study was to carry out a review on the vertical transmission of SARS-CoV-2 through the placenta, highlighting the routes of infection of the virus and the consequences of this infection to the placenta and embryo/fetus. Then, a search for articles was performed in the PubMed databases between the years 2020 and 2022, using the keywords viral infection during pregnancy, pregnancy AND SARS-CoV and placenta AND SARS-CoV. Were analyzed 23 articles, including review articles and clinical/biological research articles. Vertical viral infection through the placenta was considered by most authors to be rare and unlikely, although it has not been ruled out, since viral particles were found in placental cells. Despite this, it must be taken into account that maternal SARS-CoV-2 infection causes pathologies to the placenta, poor fetal vascular perfusion and poor maternal vascular perfusion, which can lead to fetal growth restriction, premature birth, miscarriage and fetal death.

**Keywords:** Syncytiotrophoblast; cytotrophoblast; Covid-19; vertical infection; poor fetal vascular perfusion.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática do processo de implantação do blastocisto humano no endométrio .....	10
Figura 2 – Representação esquemática de útero gravídico destacando a formação do cório viloso, com secções sagitais de útero gravídico de A) 5ª semana e B) 8ª semana de gestação, destacando as decíduas e cório viloso envolvidos na formação da placenta.....	11
Figura 3 – Representação esquemática da placenta a termo e das vilosidades coriônicas em secção transversal. Com destaque para A) a estrutura morfológica placentária, B) vilosidade coriônica em secção longitudinal, e C) uma ramificação da vilosidade coriônica em secção transversal .....	12
Figura 4 – Representação esquemática da estrutura das vilosidades coriônicas de A) ancoragem e B) flutuantes .....	13
Figura 5 – Distribuição geográfica dos artigos revisados por país de origem das revisões e pesquisas realizadas.....	18
Figura 6 – - Representação esquemática das vias de transmissão do SARS-CoV-2 por A) dano direto às vilosidades, com ruptura do sinciciotrofoblasto, B) contato do endotélio dos vasos endometriais maternos infectados com o trofoblasto extra viloso fetal, nas vilosidades de ancoragem do cório viloso, C) transporte paracelular através de células imunes maternas, e D) por infecção ascendente via trato vaginal .....	20
Figura 7 – Representação esquemática dos mecanismos de entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras, por A) fusão direta das membranas virais da célula alvo, e B) por transcitose, processo mediado por endossomos.....	22

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Agrupamento dos artigos revisados por temas de interesse, com a respectiva quantidade e local da pesquisa.....	19
Quadro 2 – Artigos revisados que estudaram a fisiopatologia do vírus e as vias de transmissão do SARS-CoV-2 .....	21
Quadro 3 – Artigos revisados que estudaram a relação de ACE2 e TMPRSS2 com a infecção de SARS-CoV-2 .....	23
Quadro 4 – Artigos revisados que apresentaram evidências de presença de partícula viral em células placentárias .....	24
Quadro 5 – Artigos revisados que apresentam placentas de mães e respectivos filhos positivos para SARS-CoV-2 com má perfusão vascular fetal (MPF) e má perfusão vascular materna (MPM) .....	27
Quadro 6 – Artigos revisados que apresentaram resultados histopatológicos da infecção do SARS-CoV-2 na placenta.....	27

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2 (do inglês, <i>angiotensin converting enzyme 2</i> )
hCG	Hormônio Gonadotrofina Coriônica Humana (do inglês, <i>human chorionic gonadotropin</i> )
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, <i>human immunodeficiency virus</i> )
HPV	Hormônio Papilomavirus Humano (do inglês, <i>human papillomavirus</i> )
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
MERS-CoV	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MPF	Má Perfusão Vascular Fetal
MPM	Má Perfusão Vascular Materna
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro (do inglês, <i>messenger ribonucleic acid</i> )
RT-PCR	Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês, <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i> )
SARS-CoV-2	Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave Tipo 2
TMPRSS2	Serina Protease Transmembrana 2 (do inglês <i>transmembrane protease serine</i> )

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
1.1	MORFOFISIOLOGIA DA PLACENTA HUMANA .....	9
1.2	MECANISMOS DE TRANSMISSÃO VIRAL VERTICAL .....	14
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	16
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>17</b>
3.1	LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO .....	17
3.2	ANÁLISE DOS ARTIGOS SELECIONADOS .....	17
3.3	ORGANIZAÇÃO DOS RESULTADOS .....	17
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>18</b>
4.1	CONSEQUÊNCIAS DA INFECÇÃO POR SARS-COV-2.....	25
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>28</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>29</b>

## APRESENTAÇÃO

O SARS-CoV-2 (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave, do tipo 2) é um vírus da família coronaviridae, que foi identificado pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, na China e causou a pandemia de uma doença chamada de Covid-19 e declarada em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (RAJEWSKA *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 mostrou ser mais contagioso que outros vírus desta família, como o MERS-CoV (Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio) ou o SARS-CoV, que são vírus já conhecidos e que causam gripe comum (RAJEWSKA *et al.*, 2020).

A tensão causada pela pandemia foi mundial e naturalmente alguns grupos se viram ameaçados, como o das mulheres grávidas. Embora alguns estudos tenham encontrado partículas virais em células placentárias, a infecção viral vertical do SARS-CoV-2 tem sido considerada improvável, ou rara (ALGARROBA *et al.*, 2020; PATANÈ *et al.*, 2020; PENFIELD *et al.*, 2020). Em contrapartida, muitos estudos que analisaram a patologia causada por este vírus à placenta, confirmaram que má perfusão vascular fetal (MPF) e má perfusão vascular materna (MVM) são as principais consequências do vírus, conferindo risco para o desenvolvimento embrionário/fetal.

Sendo assim, este trabalho aborda um estudo da transmissão viral vertical via placenta do vírus SARS-CoV-2 e para tal, foi feita uma revisão de literatura baseada em artigos de revisão e artigos de pesquisas clínica/biológica, com intuito de realizar uma revisão sobre os mecanismos de transmissão vertical do SARS-CoV-2, destacando as vias de infecção do vírus e as consequências desta infecção à placenta e ao embrião/feto.

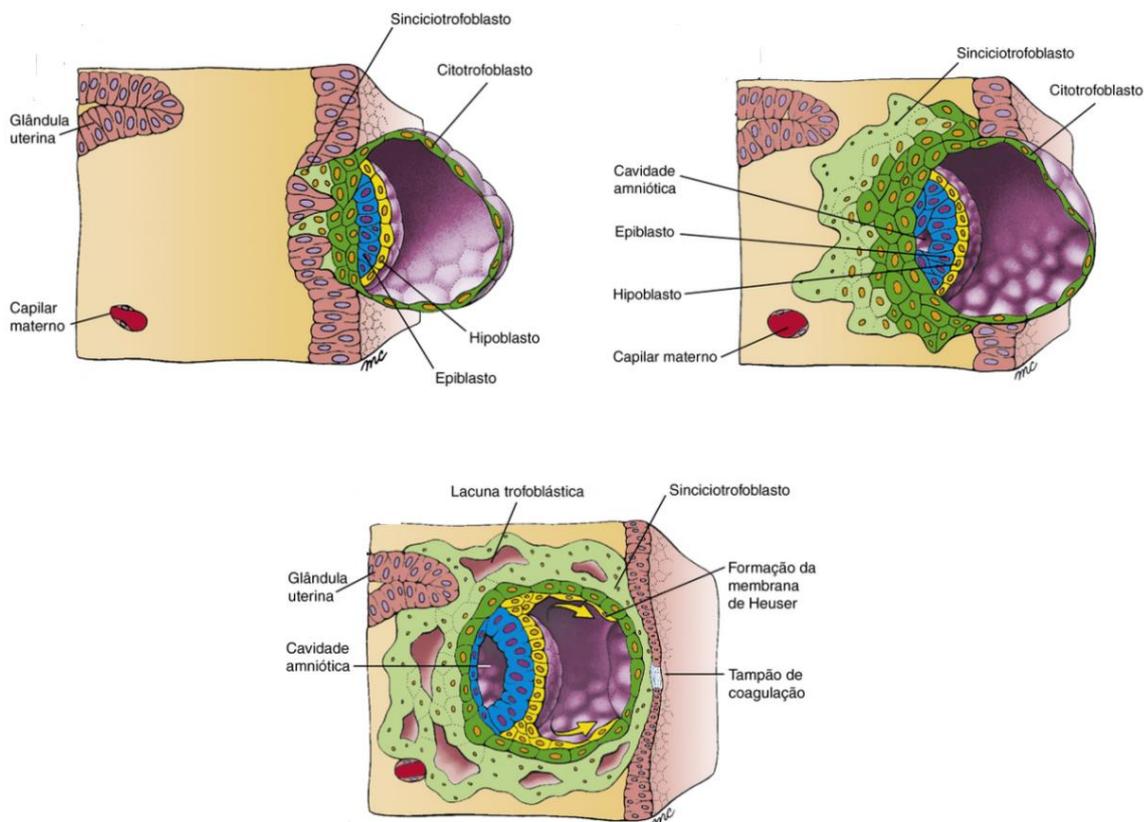
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 MORFOFISIOLOGIA DA PLACENTA HUMANA

Para a formação da placenta é necessário que haja a implantação do blastocisto, a qual requer um endométrio aumentado e bem vascularizado. Para que o endométrio apresente as características necessárias à implantação, durante o ciclo reprodutivo, com o processo de ovulação/ovocitação, forma-se o corpo lúteo, responsável pela produção de progesterona, cujos níveis aumentam no sangue materno, e em resposta a este evento as células do endométrio começam a armazenar glicogênio e lipídio e a aumentar seu tamanho (SCHOENWOLF *et al.*, 2016). Essa mudança nas células endometriais e o aumento da vascularização caracterizam o útero que se prepara para uma gestação (SCHOENWOLF *et al.*, 2016).

O blastocisto recém-formado é composto de blastocele, embrioblasto e trofoblasto. A blastocele é a cavidade interna, o embrioblasto é a massa celular interna, que dará origem ao embrião, e o trofoblasto é a camada celular externa que delimita o blastocisto e que formará o componente fetal da placenta (MOORE *et al.*, 2016). Após a eclosão do blastocisto da zona pelúcida que o envolve, o trofoblasto fará contato direto com as células endometriais, iniciando as interações celulares e moleculares requeridas para a implantação. Na medida em que inicia a implantação no endométrio, o trofoblasto irá se diferenciar em citotrofoblasto e sinciotrofoblasto. O citotrofoblasto é a camada celular que mantém a característica celular, e é organizado em uma monocamada de células unicelulares bem delimitadas. Já o sinciotrofoblasto são células do trofoblasto que fundem suas membranas, formando uma massa multinuclear, que invade o endométrio, adentrando o conceito cada vez mais na decídua (SCHOENWOLF *et al.*, 2016) (Figura 1).

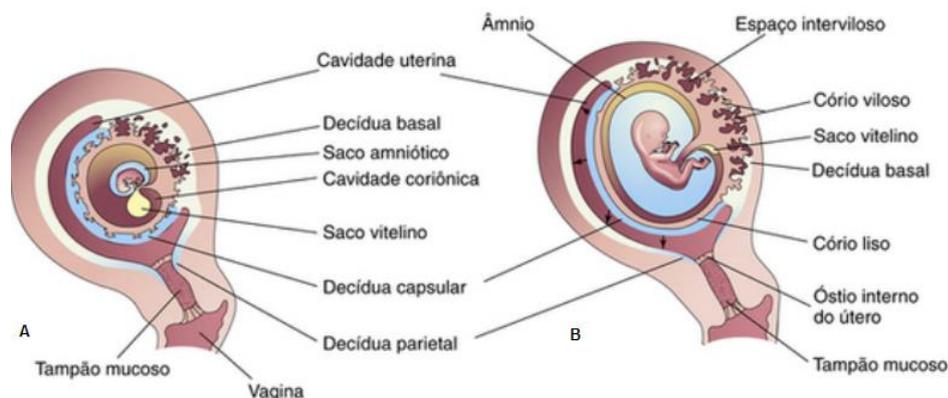
Figura 1 - Representação esquemática do processo de implantação do blastocisto humano no endométrio.



Fonte: Adaptado de Schoenwolf *et al.* (2016)

Conforme o blastocisto se implanta no endométrio, o sinciotrofoblasto e o citotrofoblasto formam e organizam as vilosidades coriônicas envolvendo todo o conceito (MOORE *et al.*, 2016). Contudo, ao término da implantação, parte destas vilosidades são reduzidas, enquanto aquelas associadas à decídua basal aumentam em número e volume rapidamente (MOORE *et al.*, 2016) (Figura 2). A esta região do saco coriônico rico em vilosidades, dá-se o nome de cório viloso.

Figura 2 - Representação esquemática de útero gravídico destacando a formação do cório viloso, com secções sagitais de útero gravídico de A) 5ª semana e B) 8ª semana de gestação, destacando as decíduas e cório viloso envolvidos na formação da placenta.



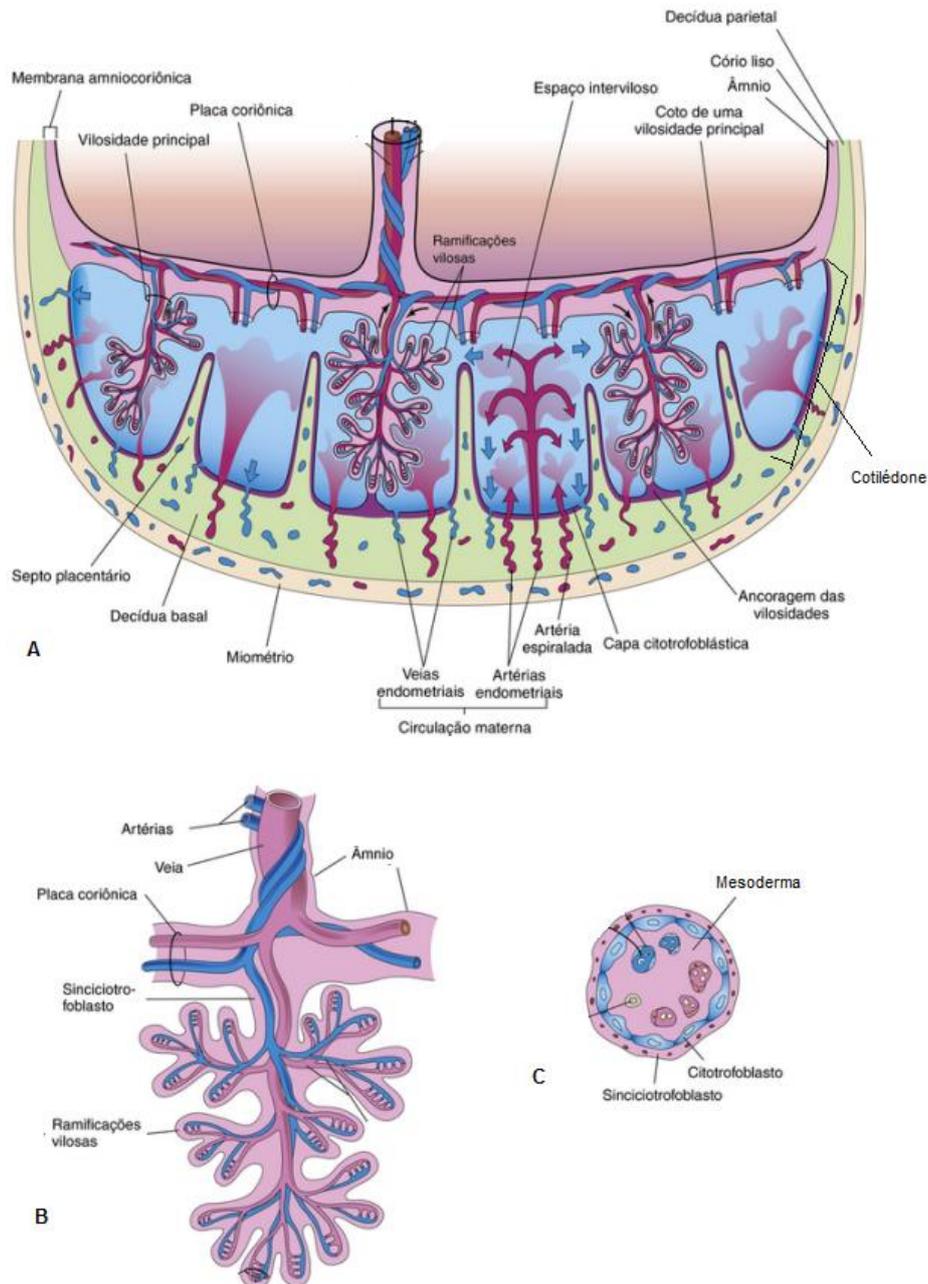
Fonte: Adaptado de Moore *et al.* (2016)

A formação das vilosidades coriônicas começa entre o 11º e 13º dia de fecundação, com projeções do citotrofoblasto em direção às lacunas formadas no sinciotrofoblasto durante a implantação (SCHOENWOLF *et al.*, 2016). A partir do 16º dia, o mesoderma extraembrionário começa a se direcionar e ocupar o interior das vilosidades (SCHOENWOLF *et al.*, 2016). Estes três tecidos, somados aos capilares fetais que se formam posteriormente no mesoderma extraembrionário, formam a vilosidade coriônica madura.

Com a implantação do blastocisto, ocorrem modificações morfológicas e fisiológicas nas células do estroma endometrial, que passam a ser denominadas células da decídua - este processo chama-se decidualização (SCHOENWOLF *et al.*, 2016). Após a decidualização, o endométrio é denominado decídua e, mais especificamente, a região da decídua que se interdigitará com as vilosidades do cório viloso, para formar a placenta, chama-se decídua basal (MOORE *et al.*, 2016).

A placenta é uma estrutura de origem materno-fetal, sendo o componente materno derivado do endométrio, a decídua basal, e o componente fetal corresponde ao cório viloso (Figura 3) (SADLER, 2016). Conforme as vilosidades coriônicas vão se estruturando, formam-se septos deciduais que agrupam as vilosidades coriônicas em regiões em forma de cunha - os cotilédones (SADLER, 2016). Desta forma, a face materna da placenta é delimitada externamente pela decídua basal em contato com o miométrio e, internamente, pelos cotilédones.

Figura 3 - Representação esquemática da placenta a termo e das vilosidades coriônicas em secção transversal. Com destaque para A) a estrutura morfológica placentária, B) vilosidade coriônica em secção longitudinal, e C) uma ramificação da vilosidade coriônica em secção transversal.

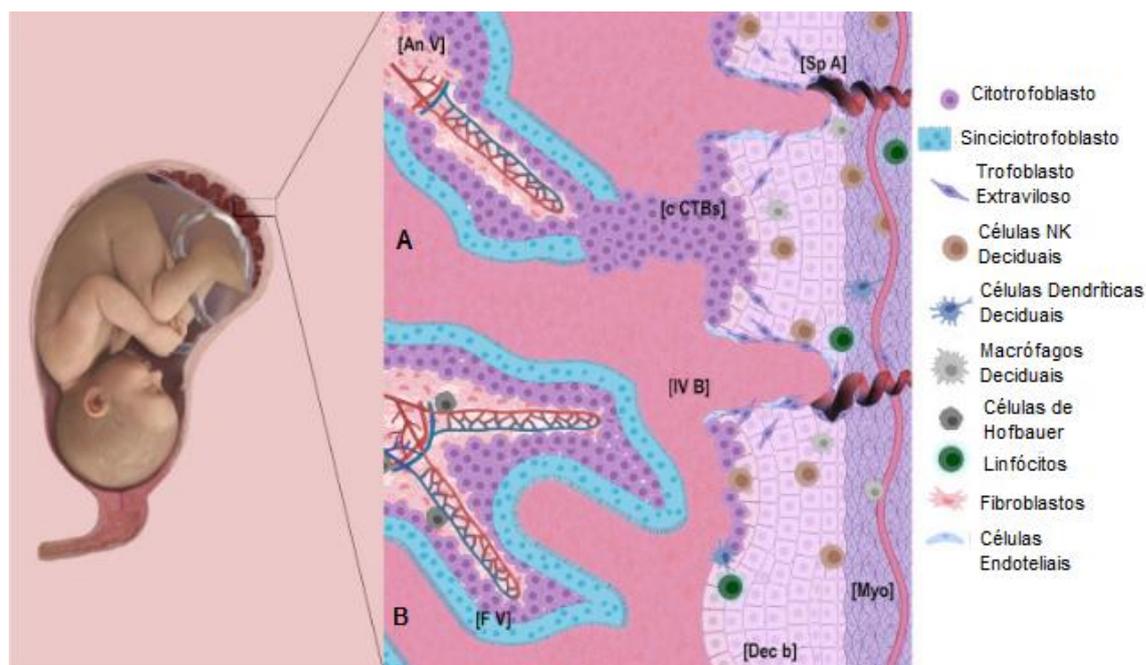


Fonte: Adaptado de Moore *et al.* (2016)

As vilosidades coriônicas estão estruturadas em forma de arbustos nos espaços intervillosos (Figura 3). O espaço intervilloso é delimitado pela capa citotrofoblástica - que por sua vez é delimitada pelos septos da decídua basal - por onde há o extravasamento do sangue materno que banha as vilosidades

coriônicas (MOORE *et al.*, 2016). As vilosidades coriônicas podem ser flutuantes, no sangue materno, pelas quais acontecem as trocas entre embrião/feto e mãe, ou podem ser ancoradas à decídua basal do espaço intervilo (MOORE *et al.*, 2016; ZAGA-CLAVELLINA *et al.*, 2021) (Figura 4).

Figura 4 - Representação esquemática da estrutura das vilosidades coriônicas de A) ancoragem e B) flutuantes.



Fonte: Adaptada de Zaga-Clavellina *et al.* (2021)

Elementos como o oxigênio, água, aminoácidos, vitaminas, fosfolípidios, e glicose são nutrientes essenciais para o desenvolvimento do embrião/feto (MOORE *et al.*, 2016). Esses nutrientes chegam principalmente por difusão que ocorre entre o sangue materno e o sangue embrionário/fetal via vilosidades, depois que o sangue chega ao espaço intervilo (SCHOENWOLF *et al.*, 2016). O gás carbônico, excretos nitrogenados e outros metabólitos fetais e embrionários são excretados, do sangue embrionário/fetal para o sangue materno, da mesma forma pelas trocas através das vilosidades coriônicas (SCHOENWOLF *et al.*, 2016).

Além do transporte de nutrientes, há também na circulação materna, anticorpos que são transportados pelas vilosidades para a circulação embrionária/fetal. A transferência de anticorpos constitui a imunidade passiva, importante contra doenças infecciosas até que seu sistema imunológico

amadureça (SADLER, 2016). A placenta é, então, a estrutura que possibilita trocas entre o embrião/feto e a mãe, sem que haja contato sanguíneo entre ambos.

Além da função de transporte, a placenta em desenvolvimento sintetiza glicogênio e lipídios, como fonte inicial de nutrientes e energia para embrião (MOORE *et al.*, 2016). A placenta também faz síntese do hormônio gonadotrofina coriônica humana (hCG, do inglês *human chorionic ganadotropin*) a partir da 2ª semana de desenvolvimento e de outros hormônios, como por exemplo, de progesterona e estrógeno a partir da 11ª semana de desenvolvimento. Em conjunto, esses hormônios são importantes para a manutenção gestacional, promovendo o desenvolvimento do embrião/feto (SCHOENWOLF *et al.*, 2016).

## 1.2 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO VIRAL VERTICAL

Algumas infecções maternas virais, contraídas antes ou durante gestação podem ser transmitidas ao embrião/feto, dentre elas, encontram-se as mais conhecidas, como o citomegalovírus humano, adenovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*), vírus da hepatite, rubéola e herpes (AURITI *et al.*, 2021; LEÓN-JUÁREZ *et al.*, 2017; MENTOR *et al.*, 2021; SILASI *et al.*, 2015). Ao passar dos anos, outras infecções mais recentes vêm sendo estudadas e adicionadas a esta lista, como é o caso do zika vírus, ebola e, em 2021, por conta da pandemia de Covid-19, o SARS-CoV-2.

A entrada de um vírus em sua célula hospedeira acontece de um modo geral, através de dois mecanismos de infecção, ou por fusão direta com a membrana plasmática da célula hospedeira, ou através de um processo de internalização por endossomos, conhecido como transcitose, e ambos os mecanismos são mediados por receptores específicos entre vírus e célula hospedeira, que induzem mudanças conformacionais nas proteínas virais, promovendo assim a infecção pelo vírus (AURITI *et al.*, 2021; LEÓN-JUÁREZ *et al.*, 2017; SCHNEIDER-SCHAULIES, 2000; SILASI *et al.*, 2015).

A transmissão viral vertical se caracteriza pela transmissão da mãe para o filho, podendo ser pré-natal, perinatal (durante o parto), ou pós natal. No período pré-natal, o vírus presente no sangue materno ou na decídua pode

infectar o embrião/feto através das vilosidades flutuantes ou ancoradas, ou ainda, infectar o saco amniótico (transmissão ascendente) (ZAGA-CLAVELLINA *et al.*, 2021). Durante o parto, a transmissão pode ocorrer quando o bebê é exposto às secreções vaginais maternas, por contato, aspiração ou deglutição de secreções contaminadas, e pode acontecer ainda no período pós-natal através da amamentação (ZAGA-CLAVELLINA *et al.*, 2021).

O zika vírus e o vírus da rubéola são exemplos de vírus que, quando presentes no sangue materno, em contato com as vilosidades, infectam o sinciciotrofoblasto e o citotrofoblasto, e entram para a corrente sanguínea do embrião/feto (AURITI *et al.*, 2021; ZAGA-CLAVELLINA *et al.*, 2021). No caso do papiloma vírus humano (HPV, do inglês *human papillomavirus*), o HPV presente na decídua basal, infecta o cório e depois o âmnio, até chegar ao líquido amniótico, que pode ser engolido pelo bebê, infectando o mesmo (ZAGA-CLAVELLINA *et al.*, 2021). Outros dois exemplos muito estudados de infecção viral vertical são o citomegalovírus e o vírus do herpes simples genital, que podem ser transmitidos tanto através de infecção das vilosidades, quanto por ingestão/aspiração de secreções vaginais durante o parto vaginal e por transmissão ascendente (AURITI *et al.*, 2021; SILASI *et al.*, 2015).

A transmissão viral vertical de SARS-CoV-2 é uma preocupação que surgiu com a Pandemia de Covid-19 e que, a partir de então, estudos têm sido realizados para elucidar se o vírus SARS-CoV-2 é capaz de causar infecção pré-natal via placenta, e quais as vias celulares desse tipo de infecção viral. Este trabalho foi motivado por revisar os resultados obtidos sobre a possibilidade de infecção pré-natal do SARS-CoV-2 até o momento, e também sobre as possíveis consequências que esta infecção possa causar à placenta.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre os mecanismos de transmissão vertical do SARS-CoV-2, destacando as vias de infecção do vírus e as consequências desta infecção à placenta e ao embrião/feto.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar os principais receptores envolvidos no reconhecimento e contato célula-vírus;
- Reconhecer os mecanismos e as vias de infecção do SARS-CoV-2 nas células placentárias;
- Investigar as consequências patológicas que a infecção viral pode causar à placenta e ao embrião/feto.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

- Pesquisa de artigos na base de dado *online* PubMed, publicados entre os anos 2020 e 2022;
- Palavras chaves utilizadas para pesquisa: *viral infection during pregnancy, pregnancy and covid-19*.

#### 3.2 ANÁLISE DOS ARTIGOS SELECIONADOS

- Leitura dos artigos;
- Destaque para o modo de transmissão vertical viral com atenção às características morfofuncionais da placenta;
- Destaque para os receptores envolvidos na infecção de SARS-CoV-2, vias e mecanismos de infecção;
- Destaque para os resultados histopatológicos de placentas de gestantes positivas para SARS-CoV-2.

#### 3.3 ORGANIZAÇÃO DOS RESULTADOS

Os principais dados coletados dos artigos foram organizados em quadros, montados em Microsoft Word e as imagens foram adaptados utilizando a ferramenta Paint e o editor de imagens online OIE.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para este trabalho foram analisados 22 artigos oriundos de pesquisas realizadas na América do Norte e do Sul, Ásia, Europa e Oceania em 12 países diferentes. Dos assuntos que interessam para este trabalho, dos 23 artigos pesquisados, 7 estudaram mais especificamente as vias de transmissão do SARS-CoV-2, por meio de revisão e pesquisa clínica/biológica (pesquisa experimental laboratorial, clínica ou estudos de caso); , 8 e 3 artigos relacionaram os receptores de membrana enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e serina protease 2 transmembrana (TMPRSS2), respectivamente, com a entrada do SARS-CoV-2 em células hospedeiras; e 14 artigos analisaram resultados histopatológicos causados à placenta e ao embrião/feto pela infecção do SARS-CoV-2 (Figura 5 e Quadro 1).

Figura 5 – Distribuição geográfica dos artigos revisados por país de origem das revisões e pesquisas realizadas.



Fonte: autoria própria

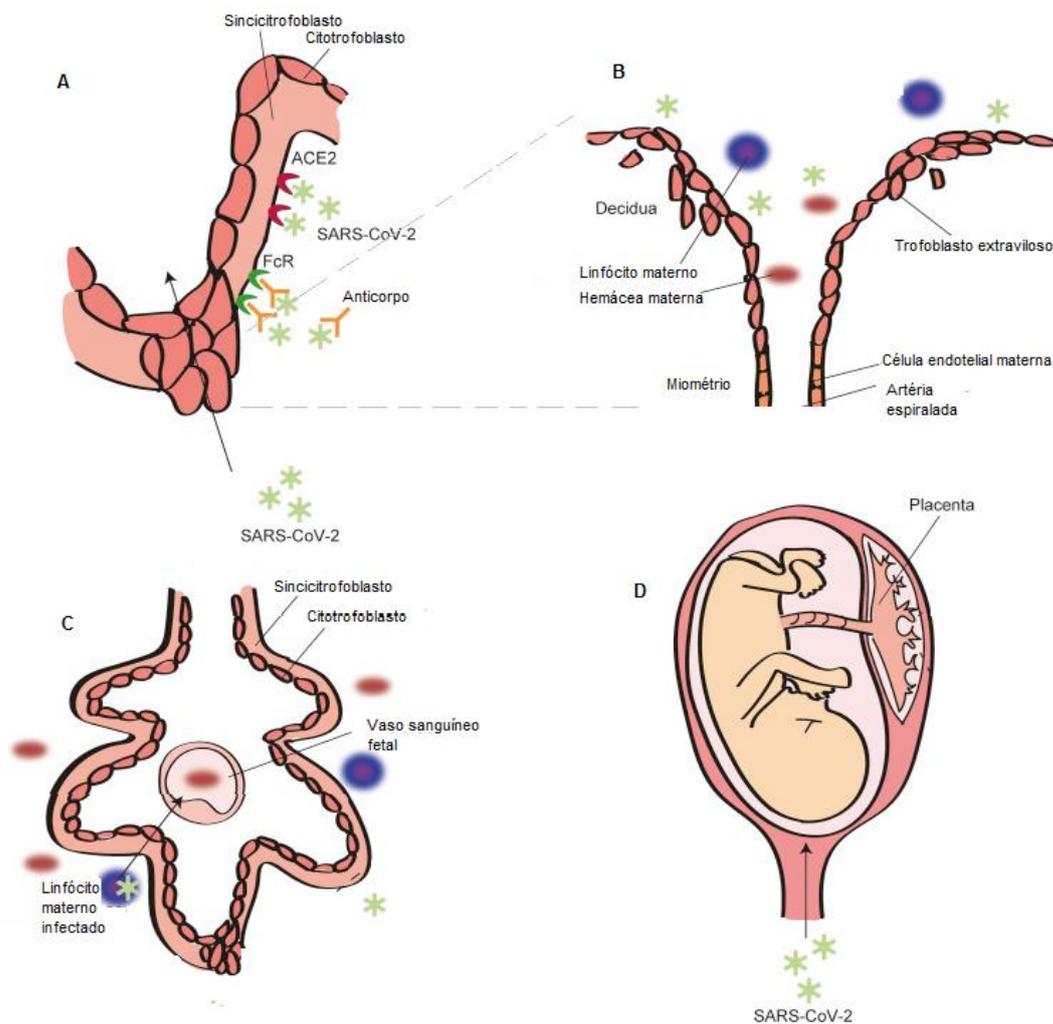
Quadro 1 - Agrupamento dos artigos revisados por temas de interesse, com a respectiva quantidade e local da pesquisa.

<b>Tema investigado</b>	<b>Número de trabalhos pesquisados</b>	<b>Países em que os trabalhos foram realizados</b>
Vias de transmissão do SARS-CoV-2	7	Austrália, China, EUA, Itália e Japão
Relação de ACE2 e infecção de SARS-CoV-2	8	Austrália, China, EUA, França, Índia, Japão e Suíça.
Relação de TMPRSS2 e infecção de SARS-CoV-2	3	Austrália, EUA, Índia
Danos causados à placenta e ao embrião/feto pela infecção do SARS-CoV-2	14	Brasil, China, EUA, Itália Japão, Polónia, Reino Unido e Suíça

Fonte: autoria própria

As vias de transmissão vertical do SARS-CoV-2 descritas até o momento é por (i) dano direto às vilosidades, com ruptura do sincitiotrofoblasto; (ii) contato do endotélio dos vasos endometriais maternos infectados com o trofoblasto extraviloso fetal, nas vilosidades de ancoragem do cório viloso; (iii) transporte paracelular através de células imunes maternas; ou ainda (iv) por infecção ascendente via trato vaginal. Esta última via não será explorada neste trabalho, visto que o objetivo proposto aqui, visa caracterizar a transmissão viral vertical, via placenta (Figura 6 e Quadro 2) (KOMINE-AIZAWA *et al.*, 2020; RAD *et al.*, 2021).

Figura 6 - Representação esquemática das vias de transmissão do SARS-CoV-2 por A) dano direto às vilosidades, com ruptura do sinciotrofoblasto, B) contato do endotélio dos vasos endometriais maternos infectados com o trofoblasto extra viloso fetal, nas vilosidades de ancoragem do cório viloso, C) transporte paracelular através de células imunes maternas, e D) por infecção ascendente via trato vaginal.



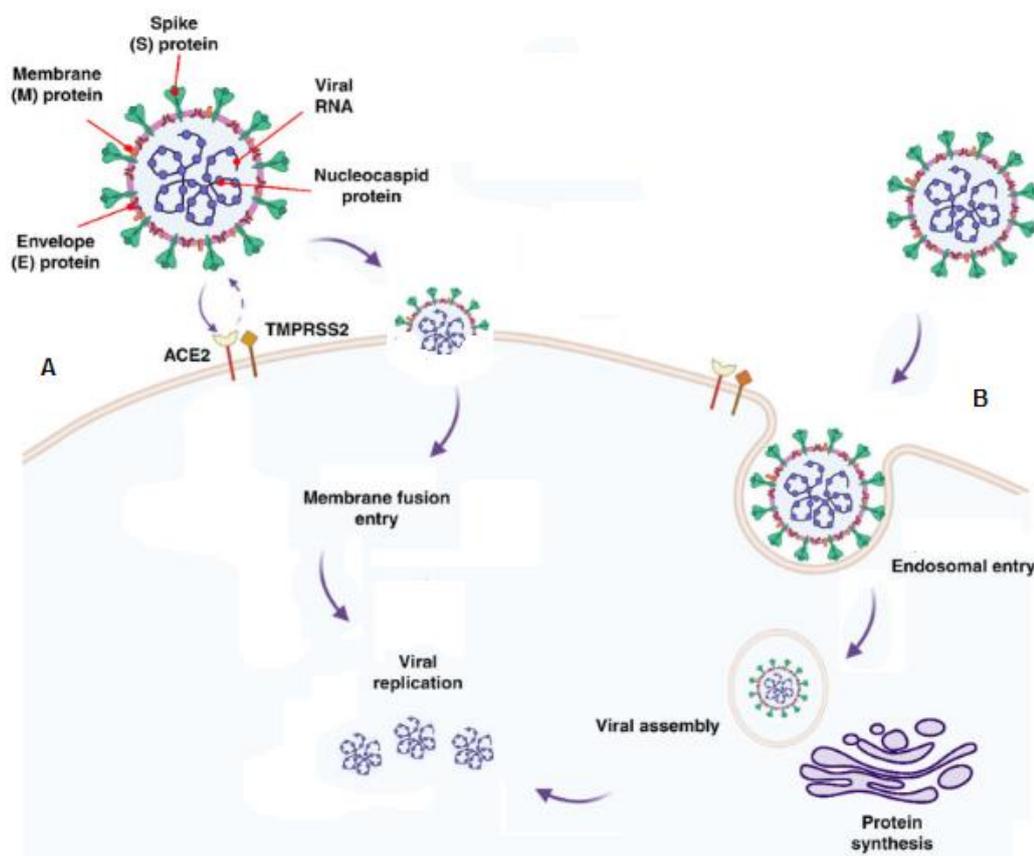
Fonte: Adaptado de Komine-Aizawa *et al.* (2020).

Quadro 2 – Artigos revisados que estudaram a fisiopatologia do vírus e as vias de transmissão do SARS-CoV-2.

<b>Autores</b>	<b>Design de estudo</b>	<b>País</b>	<b>Objetivos do estudo</b>
Algarroba <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA	- Vias de transmissão SARS-CoV-2
Auriti <i>et al.</i> (2021)	Revisão de escopo	Itália	- Vias de transmissão SARS-CoV-2
Komine-Aizawa <i>et al.</i> (2020)	Revisão de escopo	Japão	- Vias de transmissão SARS-CoV-2
Patanè <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	Itália	- Vias de transmissão SARS-CoV-2
Penfield <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA	- Vias de transmissão SARS-CoV-2
Rad <i>et al.</i> (2021)	Revisão de escopo	Austrália	- Vias de transmissão SARS-CoV-2
Wang <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	China	-Vias de transmissão SARS-CoV-2
Zaga-Clavellina <i>et al.</i> (2021)	Revisão de escopo	México	- Fisiopatologia do vírus

No mecanismo de infecção por SARS-CoV-2, o primeiro passo para a infecção desse vírus é a invasão de uma célula alvo, um processo mediado pela glicoproteína de membrana denominada *Spike* (CZERESNIA *et al.*, 2020). Estudos têm apontado para a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), como sendo o receptor primário de SARS-CoV-2, pela qual a proteína *Spike* se liga e consegue infectar a célula alvo (AURITI *et al.*, 2021; CZERESNIA *et al.*, 2020; KOMINE-AIZAWA *et al.*, 2020; MENTOR *et al.*, 2021; RAD *et al.*, 2021; WENLING *et al.*, 2020). Além dessas moléculas, tem sido descrito que a participação da serina protease 2 transmembranas (TMPRSS2), expressa juntamente com a ACE2, facilita ainda mais a entrada do vírus, estimulando a fusão de partículas virais com a membrana da célula alvo para posterior replicação viral (Figura 7 e Quadro) (AURITI *et al.*, 2021; MENTOR *et al.*, 2021; RAD *et al.*, 2021).

Figura 7 - Representação esquemática dos mecanismos de entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras, por A) fusão direta das membranas virais da célula alvo, e B) por transcitose, processo mediado por endossomos.



Fonte: Adaptado de Rad *et al.* (2021)

A expressão de ACE2 foi observada em células do pulmão, intestino, rim, ovários, útero, vagina e placenta, indicando que o SARS-CoV-2 possui ampla porta de entrada no indivíduo adulto com uma diversidade de células alvo, e possui também células alvo que possibilitam a infecção do indivíduo em fase embrionária/fetal (KOMINE-AIZAWA *et al.*, 2020; MENTOR *et al.*, 2021).

As células que compõem a placenta com expressão de ACE2 são sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto, células endoteliais e células musculares lisas vasculares das vilosidades (KOMINE-AIZAWA *et al.*, 2020; RAD *et al.*, 2021). Estudos confirmaram a expressão de ACE2 no sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto a partir de 7 semanas de desenvolvimento, o que sugere possível transmissão já a partir do final do período embrionário (ASHARY *et al.*, 2020; FAURE-BARDON *et al.*, 2021; PIQUE-REGI *et al.*, 2020).

No entanto, Ashary *et al.* (2020) e Pique-Regi *et al.* (2020), demonstraram também que, embora haja expressão de ACE2 e TMPRSS2 nas células que compõem a placenta, essa expressão é muito baixa nestas células, indicando baixa probabilidade de infecção placentária do SARS-CoV-2. Taglauer *et al.* (2020), inclusive, não identificaram a expressão de TMPRSS2 em células placentárias em seus estudos, sugerindo também, a tenuidade de transmissão viral vertical via placenta (Quadro 3).

Quadro 3 - Artigos revisados que estudaram a relação de ACE2 e TMPRSS2 com a infecção de SARS-CoV-2.

<b>Autores</b>	<b>Design de estudo</b>	<b>País</b>	<b>Objetivos do estudo</b>
Ashary <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	Índia	- Relação ACE2 e infecção de SARS-CoV-2 - Relação TMPRSS2 e infecção de SARS-CoV-2
Faure-Bardon <i>et al.</i> (2021)	Pesquisa Clínica/Biológica	França	- Relação ACE2 e infecção de SARS-CoV-2
Komine-Aizawa <i>et al.</i> (2020)	Revisão de escopo	Japão	- Relação ACE2 e infecção de SARS-CoV-2
Mentor <i>et al.</i> (2021)	Revisão de escopo	Suíça	- Relação ACE2 e infecção de SARS-CoV-2
Pique-Regi <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA	- Relação ACE2 e infecção de SARS-CoV-2 - Relação TMPRSS2 e infecção de SARS-CoV-2
Rad <i>et al.</i> (2021)	Revisão de escopo	Austrália	- Relação ACE2 e infecção de SARS-CoV-2 - Relação TMPRSS2 e infecção de SARS-CoV-2
Taglauer <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA	- Relação ACE2 e infecção de SARS-CoV-2
Wenling <i>et al.</i> (2020)	Revisão de escopo	China	- Relação ACE2 e infecção de SARS-CoV-2

Algarroba *et al.* (2020) visualizaram por microscopia eletrônica, uma única partícula viral (virion) de SARS-CoV-2 invadindo o sinciciotrofoblasto e

outros dois virions em mesoderma extraembrionário de vilosidades maduras de uma mesma placenta, sem recém-nascido positivo para SARS-CoV-2.

O estudo de Patanè *et al.* (2020) também detectou mRNA da proteína *Spike* de SARS-CoV-2, em sinciciotrofoblasto em duas placentas com infecções acompanhadas pela presença de macrófagos nas vilosidades e espaço intervilloso, com bebês positivados para SARS-CoV-2 através de *swab* nasofaríngeo, um imediatamente após o nascimento e o outro no 7º dia de vida.

Outro estudo que detectou SARS-CoV-2 em placentas, foi o de Penfield *et al.* (2020), que por meio de *swab* placentário e de membranas fetais, detectou positivo para SARS-CoV-2 em 3 de 11 casos estudados, no entanto, os próprios autores comentaram a possibilidade da origem do vírus ter sido da mistura de fluidos no momento do parto. Esses poucos resultados de partículas virais podem estar associados a baixa expressão de ACE2 e TMPRSS2 em células da placenta. Segundo Wang *et al.* (2020), em um estudo com 307 amostras de sangue, coletado de 205 pacientes com Covid-19, a presença de SARS-CoV-2 foi apresentada em cerca de 1%, ou seja, este vírus não causa viremia que é caracterizada pela presença e concentração do vírus na corrente sanguínea (Quadro 4).

Quadro 4 - Artigos revisados que apresentaram evidências de presença de partícula viral em células placentárias.

<b>Autores</b>	<b>Nº de recém-nascidos positivos para SARS-CoV-2/ Nº total de placentas analisadas</b>	<b>Métodos de estudo e principais descobertas</b>
Algarroba <i>et al.</i> (2020)	1/1	RT-PCR de <i>swab</i> nasofaríngeo. Virions observados em sinciciotrofoblasto e vilosidades por microscopia eletrônica de transmissão
Patanè <i>et al.</i> (2020)	2/22	Técnica de hibridização <i>in situ</i> de RNA de molécula única de <i>swab</i> nasofaríngeo detectou proteína <i>Spike</i> de SARS-CoV-2 em sinciciotrofoblasto das vilosidades
Penfield <i>et al.</i> (2020)	3/11	RT-PCR de <i>swab</i> placentário

O mecanismo de transmissão viral vertical, via placenta, do SARS-CoV-2 por transporte paracelular através de células imunes maternas, não foi

explorado com profundidade nos estudos utilizados para esta revisão. Segundo a revisão de Rad *et al.* (2021), foi descoberto altos níveis de imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) em bebês nascidos de mulheres infectadas pelo SARS-CoV-2. O IgG é uma molécula capaz de atravessar a membrana da interface materna para a fetal, no entanto, o IgM não, por conta de seu peso molecular, o que indicaria que essa molécula foi produzida pelo feto em resposta à infecção viral. Por esta e pelas outras descobertas apresentadas, a infecção vertical do SARS-CoV-2 não foi descartada por alguns dos estudos revisados, muito embora seja considerada rara (MENTOR *et al.*, 2021; KOMINE-AIZAWA *et al.*, 2020; RAD *et al.*, 2021).

#### 4.1 CONSEQUÊNCIAS DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2

Alterações histopatológicas placentárias foram relatadas em mulheres infectadas por SARS-CoV-2, e também foi relacionado esses resultados histopatológicos com o aumento de casos de restrição de crescimento fetal, nascimento prematuro, aborto espontâneo e morte fetal (GIROLAMO *et al.*, 2021; KOMINE-AIZAWA *et al.*, 2020; MENTOR *et al.*, 2021; RAJEWSKA *et al.*, 2020; SHARPS *et al.*, 2020; YAM *et al.*, 2020).

No entanto, tendo em vista que a infecção viral vertical de SARS-CoV-2 tem sido considerada rara, os possíveis mecanismos responsáveis pelo maior risco à saúde da placenta e do embrião/feto na gravidez podem ser explicados principalmente com base em um efeito secundário do vírus, devido à hipoperfusão placentária, uma alteração morfofisiológica condicionada pelo estado hemodinâmico da mãe infectada (GIROLAMO *et al.*, 2021).

Segundo Rajewska *et al.* (2020), a infecção do SARS-CoV-2 desencadeia a expressão aumentada de citocinas, uma vez que as mães infectadas pelo vírus apresentam níveis mais elevados desta molécula. As citocinas começam o processo de inflamação nos tecidos causando lesões obstrutivas (SHARPS *et al.*, 2020). Essa condição altera o estado hemodinâmico materno que dificulta a formação dos vasos das vilosidades coriônicas e dos vasos maternos do espaço intervilo caracterizando má perfusão vascular fetal (MPF) e má perfusão vascular materna (MFM), causando hipóxia e

comprometendo a funcionalidade da placenta (GIROLAMO *et al.*, 2021; SHARPS *et al.*, 2020).

Mulvey *et al.* (2020) fizeram um estudo de caso em 5 placentas de mães positivas para SARS-CoV-2, e em todos os casos foi constatado MPF, e trombose em vasos maiores da circulação fetal. Baergen e Heller (2020) chegaram a resultados parecidos em um estudo de caso com 20 placentas de mães positivas para SARS-CoV-2. Destas 20 placentas, 9 (45%) apresentaram MPF e em 5 (25%) placentas foi observado MPM (BAERGEN; HELLER, 2020).

Um estudo que comparou a patologia placentária entre gestações de mães positivas para SARS-CoV-2 e mães sem o vírus, mostrou que de 29 placentas positivas analisadas, 14 (48,3%) apresentaram MPF, e de 106 placentas de mãe sem a doença, apenas 12 (11,3%) desenvolveram MPF (PRABHU *et al.*, 2020). Em seu trabalho, Prabhu *et al.* (2020) não tiveram resultados expressivos para a MPM e outras inflamações de estruturas placentárias. Em contrapartida, Shanes *et al.* (2020), fizeram um estudo de caso com 16 placentas (com uma perda gestacional), destas 12/15 apresentaram MPF, e 11/15 apresentaram MPM, além de números menos expressivos para trombose intervilar (6) (Quadro 5). A revisão sistemática de Girolamo *et al.* (2021) reuniu 56 estudos com um total de 1.008 gestações; MPF e MPM foram relatadas em 27,08% e 30,7% das placentas, respectivamente. Este estudo ainda indicou outras patologias causadas pela infecção do SARS-CoV-2, como por exemplo, patologia inflamatória aguda e crônica, trombose intervilar, aumento da fibrina intervilar, dentre outras (Quadro 6).

Quadro 5 - Artigos revisados que apresentam placentas de mães e respectivos filhos positivos para SARS-CoV-2 com má perfusão vascular fetal (MPF) e má perfusão vascular materna (MPM).

<b>Autores</b>	<b>Nº total placentas analisadas</b>	<b>Nº placentas com MPF</b>	<b>Nº placentas com MPM</b>
Baergen e Heller (2020)	20	9	5
Mulvey <i>et al.</i> (2020)	5	5	Sem dados
Prabhu <i>et al.</i> (2020)	29	14	Sem dados
Shanes <i>et al.</i> (2020)	15	12	11

Quadro 6 - Artigos revisados que apresentaram resultados histopatológicos da infecção do SARS-CoV-2 na placenta.

<b>Autores</b>	<b>Design de estudo</b>	<b>País</b>
Baergen e Heller (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA
Czeresnia <i>et al.</i> (2020)	Revisão de escopo	Brasil
Girolamo <i>et al.</i> (2021)	Revisão Sistemática	Itália
Komine-Aizawa <i>et al.</i> (2020)	Revisão de escopo	Japão
Mentor <i>et al.</i> (2021)	Revisão de escopo	Suíça
Mulvey <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA
Penfield <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA
Prabhu <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA
Rajewska <i>et al.</i> (2020)	Revisão de escopo	Polônia
Shanes <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA
Sharps <i>et al.</i> (2020)	Revisão sistemática	Reino Unido
Taglauer <i>et al.</i> (2020)	Pesquisa Clínica/Biológica	EUA
Wenling <i>et al.</i> (2020)	Revisão de escopo	China
Yam <i>et al.</i> (2020)	Revisão de escopo	Reino Unido

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o momento, os estudos têm mostrado que o SARS-CoV-2 se utiliza de mecanismos já conhecidos para a infecção da célula hospedeira, isto é, por fusão direta da membrana viral com a membrana da célula hospedeira, ou por transitose. Estes mecanismos são usados tanto para infecções de células placentárias como não placentárias. O receptor primário envolvida na infecção do SARS-CoV-2 é o ACE2, e a expressão conjunta de TMPRSS2 facilita ainda mais a entrada do vírus.

Dos 23 artigos revisados, apenas três evidenciaram a presença de partículas virais de SARS-CoV-2 em células placentárias, e muitos estudos apresentaram números expressivos de bebês que nasceram de mães positivas para SARS-CoV-2 durante a gestação, e que foram também positivos para o vírus, o que sugere que a possibilidade de transmissão vertical via placenta do SARS-CoV-2 não pode ser descartada, mas sim considerada rara.

A expressão de ACE2 e TMPRSS2 em células placentárias foi considerada baixa, e a viremia de SARS-CoV-2 considerada incomum, essas duas questões podem justificar as poucas evidências de particular virais encontradas até o momento, além da própria proteção que as camadas do sinciotrofoblasto e trofoblasto conferem ao compartimento fetal.

Como consequências da infecção, a placenta de mulheres infectadas pelo SARS-CoV-2 apresentaram má perfusão vascular fetal e má perfusão vascular materna, como principais resultados histopatológicos e, conseqüentemente, o aumento de casos de restrição de crescimento fetal, nascimento prematuro, aborto espontâneo e morte fetal.

## REFERÊNCIAS

- ALGARROBA, G.N.; REKAWEK, P.; VAHANIAN, S.A.; KHULLAR, P.; PALAIA, T.; PELTIER, M.R.; CHAVEZ, M.R.; VINTZILEOS, A.M. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *American Journal Obstetrics & Gynecology*, 223(2): 275-278, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.023>.
- ASHARY, N.; BHIDE, A.; CHAKRABORTY, P.; COLACO, S.; MISHRA, A.; CHHABRIA, K.; JOLLY, M.K.; MODI, D. Single-Cell RNA-seq identifies cell subsets in human placenta that highly expresses factors driving pathogenesis of SARS-CoV-2. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 2020. <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2020.00783>.
- AURITI, C.; ROSE, D.U.; SANTISI, A.; MARTINI, L.; PIERSIGILLI, F.; BERSANI, I.; RONCHETTI, M.P.; CAFORIO, L. Pregnancy and viral infections: mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to sars-cov-2 and zika virus. *Elsevier*, 1867(10): 166-198, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166198>.
- BAERGEN, R.N.; HELLER, D.S. Placental pathology in Covid-19 positive mothers: preliminary findings. *Pediatric and Developmental Pathology*, 23(3): 177-180, 2020. <http://dx.doi.org/10.1177/1093526620925569>.
- CZERESNIA, R.M.; TRAD, A.T.A.; BRITTO, I.S.W.; NEGRINI, R.; NOMURA, M.L.; PIRES, P.; COSTA, F.S.; NOMURA, R.M.Y.; RUANO, R. SARS-CoV-2 and pregnancy: a review of the facts. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 42 (9): 562-568, 2020. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715137>.
- FAURE-BARDON, V.; ISNARD, P.; ROUX, N.; LERUEZ-VILLE, M.; MOLINA, T.; BESSIERES, B.; VILLE, Y. Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2, a SARS-CoV -2-specific receptor, in fetal and placental tissues throughout gestation: new insight for perinatal counseling. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 57(2): 242-247, 2021. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.22178>.
- GIROLAMO, R.; KHALIL, A.; ALAMEDDINE, S.; D'ANGELO, E.; GALLIANI, C.; MATARRELLI, B.; BUCA, D.; LIBERATI, M.; RIZZO, G.; D'ANTONIO, F. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal Obstetrics & Gynecology*, 3(6):100-468, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100468>.
- KOMINE-AIZAWA, S.; TAKADA, K.; HAYAKAWA, S. Placental barrier against COVID-19. *Elsevier*, 99: 45-49, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022>.

- LEÓN-JUÁREZ, M.; MARTÍNEZ-CASTILLO, M.; GONZÁLEZ-GARCÍA, L.D.; HELGUERA=REPETTO, C.; ZAGA-CLAVELLINA, V.; GARCÍA-CORDEIRO, J., FLORES-PLIEGO, A.; HERRERA-SALAZAR, A.; VÁZQUEZ-MARTÍNEZ, E.R.; REYES-MUÑOZ, E. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathogens and Disease*, 75(7), 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/femspd/ftx093>.
- MENTOR, T.; TZANKOV, A.; BRUDER, E. Impact of SARS-CoV-2/COVID-19 on the placenta. *Der Pathologe*, 42(6): 591-597, 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s00292-021-00952-7>.
- MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N.; TORCHIA, M.G. EMBRIOLOGIA BÁSICA. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- MULVEY, J.J.; MAGRO, C.M.; MA, L.X; NUONO, G.J.; BEARGEN, R.N. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Annals Diagnostic Pathology*, 46: 151-530, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151530>.
- PATANÈ, L.; MOROTTI, D.; GIUNTA, M.R.; SIGISMONDI, C.; PICCOLI, M.G. FRIGERIO, L.; MANGILI, G.; AROSIO, M.; CORNOLTI, G. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019: positive mothers and neonates at birth. *American Journal Obstetrics & Gynecology*, 2(3): 100-145, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145>.
- PENFIELD, C.A.; BRUBAKER, S.G.; LIMAYE, M.A.; LIGHTER, J.; RATNER, A.J.; THOMAS, K.M.; MEYER, J.A.; ROMAN, A.S. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *American Journal Of Obstetrics & Gynecology*, 2(3): 100-133, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100133>.
- PIQUE-REGI, R.; ROMERO, R.; TARCA, A.L.; LUCA, F.; XU, Yi; ALAZIZI, A.; LENG, Y; HSU, C.; GOMEZ-LOPEZ, N. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife*, 9, 2020. <http://dx.doi.org/10.7554/elife.58716>.
- PRABHU, M.; CAGINO, K.; MATTHEWS, K.C.; FRIEDLANDER, R.I.; GLYNN, S.M.; KUBIAK, J.M.; YANG, Y.J.; ZHAO, Z.; BAERGEN, R.N.; DIPACE, J.I. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127(12): 1548-1556, 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16403>.
- RAD, H.S.; RÖHL, J.; STYLIANOU, N.; ALLENBY, M.C.; BAZAZ, S.R.; WARKIANI, M.E.; GUIMARAES, F.S.F.; CLIFTON, V.L.; KULASINGHE, A. The effects of COVID-19 on the placenta during pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 2021. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.743022>.

- RAJEWSKA, A.; MIKOŁAJEK-BEDNER, W.; LEBDOWICZ-KNUL, J.; SOKOŁOWSKA, M.; KWIATKOWSKI, S.; TORBÉ, A. COVID-19 and pregnancy – where are we now? A review. *Journal of Perinatal Medicine*, 48(5): 428-434, 2020. <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2020-0132>.
- SADLER, T.W. LANGMAN, *MEDICINA MÉDICA*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- SCHNEIDER-SCHAULIES, J. Cellular receptors for viruses: links to tropism and pathogenesis. *Journal of General Virology*, 81(6): 1413-1429, 2000. <http://dx.doi.org/10.1099/0022-1317-81-6-1413>.
- SCHOENWOLF, G.C.; BLEYL, S.B; BRAUER, P.R.; FRANCIS-WEST, P.H. LARSEN, *EMBRIOLOGIA HUMANA*. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- SILASI, M.; CARDENAS, I.; KWON, J.; RACICOT, K.; ALDO, P.; MOR, G. Viral infections during pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, v(3): 199-213, 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12355>.
- SHANES, E.D.; MITHAL, L.B.; OTERO, S.; AZAD, H.; MILLER, E.S.; GOLDSTEIN, J. Placental pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*, 154: 23-32, 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>.
- SHARPS, M.C.; HAYES, D.J.L.; LEE, S.; ZOU, Z.; BRADY, C.A.; ALMOGHRABI, Y.; KERBY, A.; TAMBER, K.K.; JONES, C.J.; WALDORF, K.M.A. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Elsevier*. 101: 13-29, 2020. [10.1016/j.placenta.2020.08.018](http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.018).
- TAGLAUER, E.; BENARROCH, Y.; ROP, K.; BARNETT, E.; SABHARWAL, V.; YARRINGTON, C.; WACHMAN, E.M. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. *Elsevier*, 100: 69-74, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.015>.
- WANG, W.; XU, Y.; GAO, R.; LU, R.; HAN, K.; WU, G.; TAN, W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*, 18(323): 1843-1844, 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
- WENLING, Y.; JUNCHAO, Q.; XIAO, Z.; OUYANG, S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 62, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946202062062>.
- YAM, C.; JOKUBAITIS, V.; HELLWIG, K.; DOBSON, R. MS, pregnancy and COVID-19. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(10): 1137-1146, 2020. <http://dx.doi.org/10.1177/1352458520949152>.
- ZAGA-CLAVELLINA, V.; DIAZ, L.; OLMOS-ORTIZ, A.; GODÍNEZ-RUBÍ, M.; ROJAS-MAYORQUÍN, A.E.; ORTUÑO-SAHAGÓN, D. Central role of the placenta during viral infection: immuno-competences and mirna defensive

responses. Elsevier, 1867(10): 166-182, 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166182>.