



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
RESIDÊNCIA DE PEDIATRIA

HELOÍSA GOUVEIA MACHADO

DESFECHOS NEONATAIS PRECOSES
ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR COVID-19 NA
GESTAÇÃO: UM ESTUDO CASO-CONTROLE NO
DISTRITO FEDERAL

BRASÍLIA - DF
2023

HELOÍSA GOUVEIA MACHADO

DESFECHOS NEONATAIS PRECOSES
ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR COVID-19 NA
GESTAÇÃO: UM ESTUDO CASO-CONTROLE NO
DISTRITO FEDERAL

Trabalho de Conclusão da
Residência Médica em Pediatria
apresentado à Universidade de
Brasília – Hospital Universitário de
Brasília – UNB HUB/EBSERH como
requisito parcial à obtenção de
Título de Especialista em Pediatria.

Orientador: Prof. Geraldo Magela
Fernandes, Faculdade de Medicina -
Universidade de Brasília - UNB

BRASÍLIA - DF
2023

HELOÍSA GOUVEIA MACHADO

**DESFECHOS NEONATAIS PRECOSES
ASSOCIADOS À INFECÇÃO POR COVID-19 NA
GESTAÇÃO: UM ESTUDO CASO-CONTROLE NO
DISTRITO FEDERAL**

Brasília, 06/02/2023

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Geraldo Magela Fernandes

Prof. Assistente da Área de Medicina da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Medicina - Universidade de Brasília - UNB

Orientador

Prof^a. Karina Nascimento Costa

Prof^a. Adjunta da Área de Medicina da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Medicina - Universidade de Brasília – UNB

Yasmin Jácomo

Médica Neonatologista da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do
Hospital Universitário de Brasília - HUB

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Geraldo Magela Fernandes, pela oportunidade, confiança e aprendizado durante a execução deste projeto.

À Comissão Examinadora, Prof^a. Karina Nascimento Costa e Prof^a. Yasmin Jácomo, pelo auxílio e contribuição na conclusão deste trabalho.

A todos os professores, colegas e funcionários da Residência de Pediatria do Hospital Universitário de Brasília.

Aos meus pais, João Miguel e Rosane, pelo incentivo e apoio.

RESUMO

Introdução: O vírus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), em recente circulação, foi responsável por quadros de síndrome respiratória aguda grave, causando uma crise de saúde global. No entanto, até o momento poucos estudos dedicaram-se à avaliação de seu impacto na saúde de gestantes e recém-nascidos. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os desfechos no período neonatal em filhos de mães que foram diagnosticadas com COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) durante a gestação.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional, do tipo caso-controle, que selecionou neonatos nascidos no período de julho de 2020 a outubro de 2021, tendo como critério de inclusão a infecção materna por COVID-19 durante a gestação. O grupo controle foi selecionado no mesmo período, incluindo recém-nascidos cujas mães negaram diagnóstico de COVID-19 ou ocorrência de sintomas respiratórios durante a gestação. Foram adotados como critérios de exclusão a presença de outras infecções com transmissão vertical comprovada. **Resultados:** Houve maior incidência de recém-nascidos pré-termo (11 de 164 [6,71%] vs 3 de 165 [1,82%]; P: 0,021) e com valores menores de APGAR no 5º minuto nos filhos de mãe com COVID-19 (7 de 164 [4,27%] vs 1 de 165 [0,61%]; RC: 7,312; P: 0,037; IC: 1,009 - 60,112). Também foi observado 3,178 vezes mais chance de destino à UTI neonatal (12 de 164 [7,32%] vs 4 de 165 [2,42%]; RC: 3,178; P:0,039; IC: 1,003 - 10,067) e 2,813 vezes mais chance de ter bebês com necessidade de fototerapia neste grupo (36 de 164 [21,95%] vs 15 de 165 [9,09%]; RC: 2,813; P:0,001; IC: 1,473 - 1,510). Os filhos de mães com COVID-19 ficaram significativamente mais tempo internados (P <0,001), e apresentaram comprimento (P: 0,024) e peso de nascimento (P: 0,005) menores quando comparados aos filhos de mães sem COVID-19 durante a gestação. Além disso, mães com COVID-19 na gestação tiveram 1,889 vezes mais chance de não serem diagnosticadas com DMG (139 de 164 [84,76%] vs 123 de 165 [74,55%]; RC: 1,889; P: 0,021; IC: 1,094 - 3,295). **Conclusão:** Os achados deste estudo sugerem que a infecção por SARS-CoV-2 na gestação aumente o risco de parto prematuro, com impacto direto na saúde do recém-nascido.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Neonato; Estudos de Casos e Controle.

ABSTRACT

Introduction: The SARS-CoV-2 virus (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), in recent circulation, was responsible for cases of severe acute respiratory syndrome, causing a global health crisis. However, so far, few studies have been dedicated to assessing its impact on the health of pregnant women and newborns. The objective of this study was to evaluate the outcomes in the neonatal period in sons of women who were diagnosed with COVID-19 (coronavirus disease 2019) during pregnancy. **Methods:** It's an observational, case-control study that selected neonates born from July 2020 to October 2021, with maternal COVID-19 infection during pregnancy as inclusion criteria. The control group was selected in the same period, including newborns whose mothers denied the diagnosis of COVID-19 or the occurrence of respiratory symptoms during pregnancy. The presence of other infections with proven vertical transmission were adopted as exclusion criteria. **Results:** There was a higher incidence of preterm newborns (11 of 164 [6,71%] vs 3 of 165 [1,82%]; P: 0,021) and lower APGAR values in the 5th minute in sons of women with COVID-19 (7 of 164 [4,27%] vs 1 of 165 [0,61%]; OR: 7,312; P: 0,037; CI: 1,009 - 60,112). There was also a 3.178 times greater chance of going to the neonatal ICU (12 of 164 [7,32%] vs 4 of 165 [2,42%]; OR: 3,178; P:0,039; CI: 1,003 - 10,067) and a 2.813 times greater chance of having babies in need of phototherapy in this group (36 of 164 [21,95%] vs 15 of 165 [9,09%]; OR: 2,813; P:0,001; CI: 1,473 - 1,510). The sons of women with COVID-19 were hospitalized significantly longer (P <0,001) and had lower birth length (P: 0,024) and weight (P: 0,005) when compared to sons of women without COVID-19 during pregnancy. In addition, women with COVID-19 during pregnancy were 1,889 times more likely to not be diagnosed with GDM (139 of 164 [84,76%] vs 123 of 165 [74,55%]; OR: 1,889; P: 0,021; CI: 1,094 - 3,295). **Conclusion:** The findings of this study suggest that SARS-CoV-2 infection during pregnancy increases the risk of premature birth, with a direct impact on the health of the newborn.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Infant Premature; Case-Control Studies.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise descritiva das variáveis qualitativas clínicas de recém-nascidos atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB, de mães que tiveram ou não COVID-19 durante a gestação.....16

Tabela 2. Análise descritiva das variáveis quantitativas clínicas de recém-nascidos atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB, de mães que tiveram ou não COVID-19 durante a gestação.....17

Tabela 3. Análise de associação entre o grupo e as variáveis qualitativas de recém-nascidos atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB, de mães que tiveram ou não COVID-19 durante a gestação. 17

Tabela 4. Análise de associação entre o grupo e as variáveis quantitativas de recém-nascidos atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB, de mães que tiveram ou não COVID-19 durante a gestação. 21

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Gráfico de barras do percentual da classificação dos recém-nascidos comparando o grupo caso e controle atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB.19
- Figura 2.** Gráfico de barras do percentual do destino dos recém-nascidos comparando o grupo caso e controle atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB..... 19
- Figura 3.** Gráfico de barras do percentual da fototerapia dos recém-nascidos comparando o grupo caso e controle atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB 20
- Figura 4.** *Box-plot* da idade gestacional dos recém-nascidos comparando o grupo caso e controle atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB..... 22

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE 2	Receptor da enzima conversora de angiotensina 2
AIG	Adequado para idade gestacional
APGAR	<i>Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration</i>
B1.1.28	Cepa do SARS-COV2
B1.1.33	Cepa do SARS-COV2
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DHEG	Doença hipertensiva específica da gravidez
DMG	Diabetes <i>mellitus</i> gestacional
GIG	Grande para idade gestacional
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HRAN	Hospital Regional da Asa Norte
HRS	Hospital Regional de Sobradinho
HRSM	Hospital Regional de Santa Maria
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IBM SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
PC	Perímetro Cefálico
PIG	Pequeno para idade gestacional
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa

SARS-COV-2

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

UTIN

Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO:

1. INTRODUÇÃO..... 12

2. METODOLOGIA..... 13

3. RESULTADOS 15

4. DISCUSSÃO..... 22

4.1. RELEVÂNCIA..... 24

4.2. LIMITAÇÕES DO ESTUDO... 24

5. CONCLUSÃO..... 25

6. REFERÊNCIAS... 26

1. INTRODUÇÃO

No final de 2019, foi identificado um novo coronavírus em circulação em Wuhan na China, associado a síndrome respiratória aguda grave, que rapidamente se disseminou e culminou em uma pandemia global. Estima-se que até novembro de 2021, mais de 3 bilhões de indivíduos, equivalente a 44% da população mundial, foram infectados com SARS-CoV -2 pelo menos uma vez ¹.

O receptor do hospedeiro para a entrada do vírus na célula é o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é encontrado principalmente nas células epiteliais e estromais alveolares. No entanto, também se expressa minimamente no trofoblasto da placenta, o que pode explicar a ocorrência de raros casos de infecção placentária por SARS-COV-2 e de transmissão fetal ^{2,3}.

No momento, a extensão da transmissão vertical por COVID-19 é incerta. Não há na literatura casos bem documentados de transmissão durante a gestação, mas estima-se que a taxa de infecção congênita ocorra em porcentagem inferior a 2% das infecções maternas ^{4,5}.

A maioria dos estudos realizados com amostras de placenta não relatam evidência de infecção, mas há alguns registros de identificação do vírus por meio de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) ². Outros trabalhos identificaram sinais de inflamação intervilosa aguda e crônica nas placentas estudadas, os quais podem ser resultantes do estado inflamatório sistêmico materno desencadeado pela infecção viral ⁶. No entanto, nenhuma patologia placentária característica foi claramente demonstrada em placentas expostas ao SARS-CoV-2 ^{2,7}.

De maneira geral, são raros os casos descritos na literatura que documentam a presença do vírus na placenta, em swab vaginal e líquido amniótico, reforçando a hipótese de que a transmissão vertical ou intraparto por contato com secreções vaginais seja infrequente ^{4,7}.

No entanto, a transmissão pode ocorrer também no período pós-natal, sendo provável que ocorra mais comumente pelo contato do recém-nascido com secreções respiratórias da mãe infectada, além da via transmissão horizontal por cuidadores ou profissionais de saúde ou pela contaminação do ambiente em que se encontra o

recém-nascido⁸. Outra via a ser considerada é a transmissão por ingestão de leite materno, tendo em vista alguns achados de positividade de RT-PCR em amostras de leite⁴.

Acredita-se que fatores maternos como quadros graves de infecção por COVID-19, momento da infecção, tipo de parto, amamentação e contato pós-natal com os filhos possam estar associados à positividade de SARS-CoV-2 em recém-nascidos. Porém para confirmar a infecção e determinar com precisão quando ocorreu a transmissão viral, são necessários testes seriados, adequadamente realizados e em amostras relevantes, o que representa um desafio e dificulta a diferenciação entre transmissão congênita, transmissão intraparto e transmissão pós-natal precoce do SARS-CoV-2⁴.

Dessa forma, evidências atuais não são suficientes para justificar a realização de cesarianas eletivas, separação do binômio mãe-bebê ao nascimento ou alimentação com fórmula infantil de partida como intervenções para evitar a transmissão de SARS-CoV-2 aos recém-nascidos^{4,8,9}. As principais estratégias consistem na tentativa de evitar transmissão horizontal nos casos de suspeita de infecção materna, como melhora da ventilação do ambiente, uso de máscaras adequadas, higiene das mãos e uso de roupas de proteção durante o contato com o neonato⁴.

No entanto, é necessária melhor avaliação do impacto da infecção por SARS-CoV-2 na gestação e seu efeito sobre os fetos em termos de morbidades de curto e longo prazo. Assim, o objetivo principal desse estudo foi analisar os desfechos no período neonatal em filhos de mães que foram diagnosticadas com COVID-19 durante a gestação. Os objetivos secundários foram avaliar idade gestacional, medidas antropométricas ao nascimento, classificação nutricional e desenvolvimento de icterícia com necessidade de fototerapia nos filhos de mãe com COVID-19 na gestação, em comparação com grupo controle. Além de avaliar a necessidade de reanimação neonatal, internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e tempo total de internação nos dois grupos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional e analítico, retrospectivo, com delineamento caso-controle, e análise de dados perinatais obtidos por meio de prontuário

eletrônico, realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB), no Distrito Federal. O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob Nº 32359620.0.0000.5558. E todos os responsáveis legais pelos pacientes concordaram voluntariamente em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A amostra de casos foi composta por 164 neonatos em acompanhamento de puericultura no Ambulatório de Pediatria do HUB, nascidos no período entre julho de 2020 a outubro de 2021, durante a pandemia de COVID-19 no Distrito Federal, em vigência de circulação documentada das cepas B.1.1.28 e B.1.1.33 de SARS-CoV-2.

Os recém-nascidos incluídos na amostra foram provenientes das seguintes maternidades de Brasília: HUB, Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Hospital Regional de Santa Maria (HRSM) e Hospital Regional de Sobradinho (HRS). E o critério de inclusão no estudo foi a infecção materna por COVID-19 durante a gestação, confirmada por exames laboratoriais. Os exames laboratoriais maternos considerados para confirmação da infecção foram teste rápido e RT PCR de nasofaringe para COVID-19.

A amostra de controles incluiu 165 neonatos nascidos na Maternidade do HUB em mesmo período que a amostra de casos e selecionados de forma randomizada. Para seleção dos controles, foi resgatado o registro de todos os nascimentos ocorridos na maternidade no HUB no período de interesse, sendo sorteado de maneira aleatória 165 recém-nascidos, cujas mães negaram à admissão hospitalar infecção por COVID-19 ou ocorrência de sintomas respiratórios em qualquer momento da gestação.

Foi adotado como critério de exclusão a presença e/ou suspeita de outras infecções com transmissão vertical comprovada, como sífilis e toxoplasmose congênitas, diagnosticadas através dos exames de sorologias maternas realizados no pré-natal e dos resultados de testes rápidos realizados na admissão das gestantes na maternidade.

Analisou-se dados antropométricos dos neonatos ao nascimento, como peso, comprimento e perímetro cefálico (PC) ao nascer, além de informações sobre o APGAR, necessidade de reanimação neonatal e necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Foi quantificado o tempo total de internação hospitalar no período neonatal, além de avaliado o desenvolvimento de icterícia e a necessidade de fototerapia durante a internação.

As medidas antropométricas dos recém-nascidos também foram plotadas em

curvas-padrão de crescimento intrauterino da Intergrowth²¹, com posterior classificação em FIG (pequeno para idade gestacional) quando o peso ao nascer abaixo do percentil 10; GIG (grande para idade gestacional) quando peso acima do percentil 90; e AIG (adequado para idade gestacional) quando peso entre percentis 10 e 90¹⁰.

Quanto à classificação pela idade gestacional, os recém-nascidos foram considerados a termo quando idade gestacional entre 37 semanas e 0 dias e 41 semanas e 6 dias. Foram classificados como pré-termos quando idade gestacional igual ou inferior a 36 semanas e 6 dias. E pós-termos se idade gestacional superior ou igual a 42 semanas.

Em relação aos dados gestacionais, além da infecção por COVID-19, investigou-se outras patologias maternas durante a gravidez que pudessem influenciar nos desfechos neonatais, como presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), pré-eclâmpsia e diabetes mellitus gestacional (DMG).

Os resultados foram divididos na análise descritiva e de associação. As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23, 2015. O nível de significância utilizado em todo estudo foi de 5% (p -valor < 0,05). As variáveis qualitativas foram analisadas por meio do Teste Qui-quadrado de Pearson, e as variáveis quantitativas foram analisadas por meio do Teste não paramétrico U de Mann-Whitney, exceto a variável peso, em que foi empregado o teste t de Student para amostras independentes.

3. RESULTADOS

As variáveis clínicas, do tipo qualitativas, foram apresentadas por meio de frequência (n) e porcentagem (%) na Tabela 1. Esta tabela inclui informações sobre todos os recém-nascidos avaliados, com dados referentes a hospital de nascimento, sexo, classificação nutricional, classificação da idade gestacional, APGAR no 5º minuto, icterícia, necessidade de fototerapia, indicação de reanimação neonatal ao nascimento, além de informações sobre comorbidades maternas.

Tabela 1. Análise descritiva das variáveis qualitativas clínicas de recém-nascidos atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB, de mães que tiveram ou não COVID-19 durante a gestação.

		n	%
Grupo	Caso	164	49,85
	Controle	165	50,15
Hospital	HUB	288	87,54
	HRAN	21	6,38
	Outro	20	6,08
Sexo	Masculino	153	46,50
	Feminino	176	53,50
Classificação	Pré-termo	14	4,26
	Termo	314	95,44
	Pós termo	1	0,30
Classificação	PIG	32	9,72
	AIG	270	82,07
	GIG	27	8,21
Δ PCAR 5 min	Menor que 8	8	2,43
	Maior ou igual a 8	321	97,57
Destino	Alojamento Conjunto	313	95,14
	UTI Neonatal	16	4,86
Icterícia	Não	208	63,22
	Sim	121	36,78
Fototerapia	Não	278	84,50
	Sim	51	15,50
Reanimação	Não	302	91,79
	Sim	27	8,21
HAS	Não	316	96,05
	Sim	13	3,95
DHEG	Não	310	94,22
	Sim	19	5,78
Pré-eclâmpsia	Não	324	98,48
	Sim	5	1,52
DMG	Não	262	79,64
	Sim	67	20,36
Total		329	100,00

E as variáveis quantitativas, como idade gestacional, tempo de internação, além das medidas antropométricas de peso, comprimento e perímetro cefálico foram detalhadas na Tabela 2. Foram utilizadas as seguintes medidas descritivas: média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo e amplitude interquartil.

Tabela 2. Análise descritiva das variáveis quantitativas clínicas de recém-nascidos atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB, de mães que tiveram ou não COVID-19 durante a gestação.

	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Amplitude interquartil
Idade gestacional	329	38,66	39,00	1,58	30,00	42,00	2,00
Peso (g)	329	3.199,73	3.200,00	492,96	1.512,00	4.568,00	623,00
Tempo de internação (dias)	329	3,06	2,00	2,79	2,00	32,00	1,00
Comprimento (cm)	329	48,52	49,00	2,34	40,00	55,00	3,00
Perímetro Cefálico (cm)	329	34,41	34,00	1,73	29,00	50,00	1,50

Na Tabela 3, as variáveis qualitativas foram associadas ao grupo caso ou controle por meio do Teste Qui-quadrado de Pearson calculado na forma exata (quando ao menos uma célula esperava frequência menor que 5). Em tabelas 2 x 2 sem células vazias foi possível calcular a razão de chance com o respectivo intervalo de confiança a 95%.

Tabela 3. Análise de associação entre o grupo e as variáveis qualitativas de recém-nascidos atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB, de mães que tiveram ou não COVID-19 durante a gestação.

		Grupo		Total	P*	RC	I.C. 95%		
		Caso	Controle						
Hospital	HUB	n	124	164	288	<0,001	-		
		%	75,61	99,39	87,54				
	HRAN	"	21	0	21				
		%	12,80	0,00	6,38				
Outro		"	19	1	20	-	-		
		%	11,59	0,61	6,08				
	Masculino	"	72	81	153			0,345	0,812
		%	43,90	49,09	46,50				
Feminino	"	92	84	176					
	%	56,10	50,91	53,50					
Classificação	Pré-termo	"	11	3	14	0,021	-		
		%	6,71	1,82	4,26				
	Termo	"	152	162	314				
		%	92,68	98,18	95,44				
Pós termo		"	1	0	1	-	-		
		%	0,61	0,00	0,30				
	PIG	"	21	11	32			0,128	-
		%	12,80	6,67	9,73				
AIG	"	131	139	270					
	%	79,88	84,24	82,07					
GIG		"	12	15	27	-	-		
		%	7,32	9,09	8,21				
	Menor que 8	"	7	1	8			0,037	7,312
		%	4,27	0,61	2,43				
Maior ou igual a 8	"	157	164	321					
	%	95,73	99,39	97,57					
Destino	UTI neonatal	"	12	4	16	0,039	3,178		
		%	7,32	2,42	4,86				
	Alojamento compartilhado	n	152	161	313			1,003 - 10,067	
		%	92,68	97,58	95,14				

Ictericia	Não	n	103	105	208	0,876	0,965	0,616 - 1,510
	Sim	"	62,80	63,64	63,22			
		%	61	60	121			
		%	37,20	36,36	36,78			
Fototerapia	Sim	n	36	15	51	0,001	2,813	1,473 - 5,371
	Não	"	21,95	9,09	13,33			
		%	128	150	278			
		%	78,05	90,91	84,50			
Reanimação	Não	n	152	150	302	0,558	1,267	0,574 - 2,796
	Sim	"	92,68	90,91	91,73			
		%	12	15	27			
		%	7,32	9,09	8,21			
HAS	Não	n	161	155	316	0,086	3,462	0,935 - 12,818
	Sim	"	98,17	93,94	90,33			
		%	3	10	13			
		%	1,83	6,06	3,95			
DHEG	Não	n	155	155	310	0,824	1,111	0,439 - 2,810
	Sim	"	94,51	93,94	94,22			
		%	9	10	19			
		%	5,49	6,06	5,78			
Pré-eclâmpsia	Não	n	161	163	324	0,685	0,658	0,109 - 3,993
	Sim	"	98,17	98,79	90,40			
		%	3	2	5			
		%	1,83	1,21	1,52			
DMG	Não	n	139	123	262	0,021	1,889	1,094 - 3,295
	Sim	"	84,76	74,55	79,04			
		%	25	42	67			
		%	15,24	25,45	20,36			
Total		n	164	165	329			
		%	100,00	100,00	100,00			

* Teste Qui-quadrado de Pearson calculado na forma exata quando necessário.

Observa-se na Tabela 3 que a classificação da idade gestacional, o APGAR de 5º minuto, o destino à UTI Neonatal e a necessidade fototerapia foram significativamente associadas ao grupo do estudo. Além disso, foi estatisticamente significativo que gestantes com COVID-19 foram mais provenientes do HRAN, pois foi um serviço hospitalar destinado exclusivamente ao atendimento de casos de COVID-19 durante o período da pandemia em Brasília.

Mães que tiveram confirmação do diagnóstico de COVID-19 na gestação, conforme descrito na Tabela 3, apresentaram significativamente mais crianças pré-termo (11 de 164 [6,71%] vs 3 de 165 [1,82%]; P: 0,021). Também foi observado que houve 7,312 vezes mais chance de seus recém-nascidos receberem nota do APGAR de 5º minuto menor que 8 (7 de 164 [4,27%] vs 1 de 165 [0,61%]; RC: 7,312; P: 0,037; IC: 1,009 - 60,112), assim como 3,178 vezes mais chance de seus filhos terem a UTI Neonatal como destino (12 de 164 [7,32%] vs 4 de 165 [2,42%]; RC: 3,178; P:0,039; IC: 1,003 - 10,067) . A necessidade

de fototerapia nesse grupo foi 2,813 vezes maior (36 de 164 [21,95%] vs 15 de 165 [9,09%]; RC: 2,813; P:0,001; IC: 1,473 - 1,510). Porém, mães com COVID-19 na gestação apresentaram 1,889 vezes mais chance de não serem diagnosticadas com DMG (139 de 164 [84,76%] vs 123 de 165 [74,55%]; RC: 1,889; P: 0,021; IC: 1,094 - 3,295). As figuras referentes às associações estatisticamente significativas estão apresentadas abaixo.

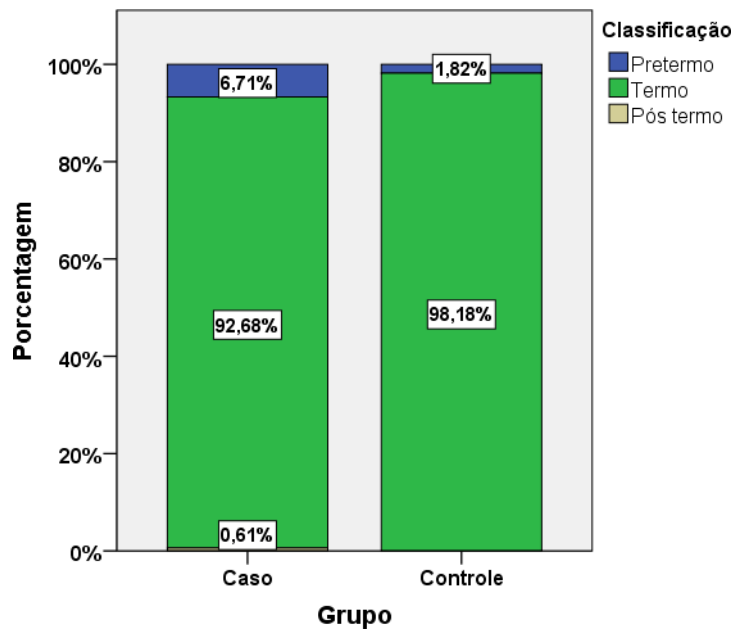


Figura 1. Gráfico de barras do percentual da classificação dos recém-nascidos comparando o grupo caso e controle atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB.

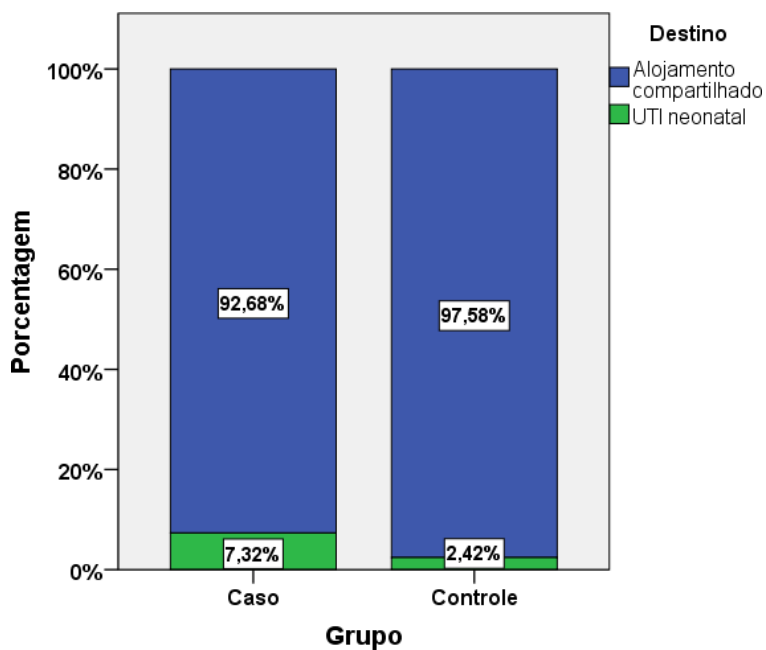


Figura 2. Gráfico de barras do percentual do destino dos recém-nascidos comparando o grupo caso e controle atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB.

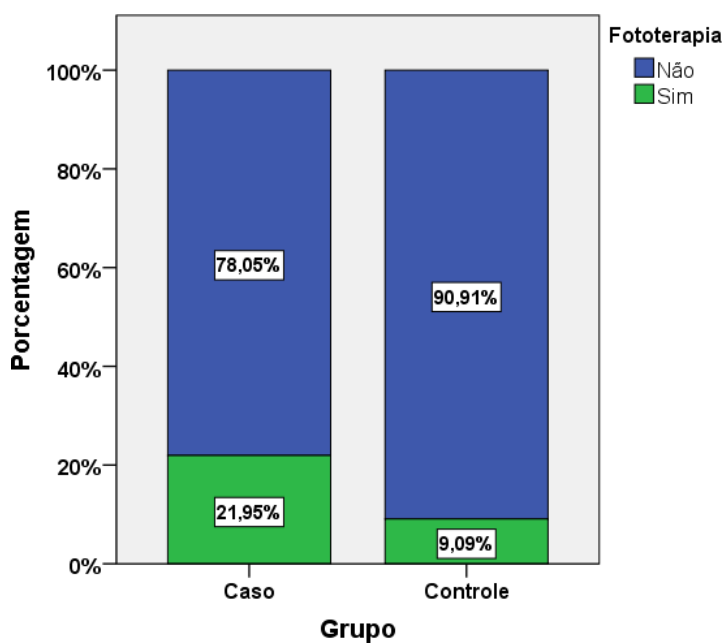


Figura 3. Gráfico de barras do percentual da fototerapia dos recém-nascidos comparando o grupo caso e controle atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB.

Na Tabela 4, as variáveis quantitativas, foram associadas ao grupo caso ou controle por meio do teste não paramétrico U de Mann-Whitney, já que elas não apresentaram distribuição aproximadamente normal pelo teste de Kolmogorov Smirnov. Exceto a variável peso ao nascimento que apresentou distribuição simétrica sem rejeição da hipótese nula de normalidade, sendo empregado então o teste t de Student para amostras independentes.

Tabela 4. Análise de associação entre o grupo e as variáveis quantitativas de recém-nascidos atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB, de mães que tiveram ou não COVID-19 durante a gestação.

	Grupo				P*
	Caso		Controle		
	Mediana	AI	Mediana	AI	
Idade gestacional	39,00	2,00	39,00	2,00	<0,001
Tempo de internação (dias)	3,00	2,00	2,00	1,00	<0,001
Comprimento (cm)	48,40	3,00	49,00	2,90	0,024
Perímetro Cefálico (cm)	34,00	2,00	34,50	1,50	0,373
	Média	DP	Média	DP	P**
Peso (g)	3.123,51	523,30	3.275,48	449,74	0,005

* Teste U de Mann-Whitney. AI = amplitude interquartil.

** Teste t de Student. DP = desvio padrão.

Observa-se na Tabela 4 que os filhos de mães com COVID-19 ficaram significativamente mais tempo internados (P <0,001). E quanto às medidas antropométricas ao nascimento, o comprimento (P: 0,024) e o peso (P: 0,005) dos recém-nascidos do grupo caso foram significativamente menores comparados aos recém-nascidos do grupo controle.

Além disso, as mães que tiveram infecção por SARS-CoV-2 na gestação apresentaram idade gestacional do parto significativamente menores que as mães do grupo controle, embora com a mesma mediana, mas amplitude inferior (Mediana: 39; P <0,001), como observado na Figura 4.

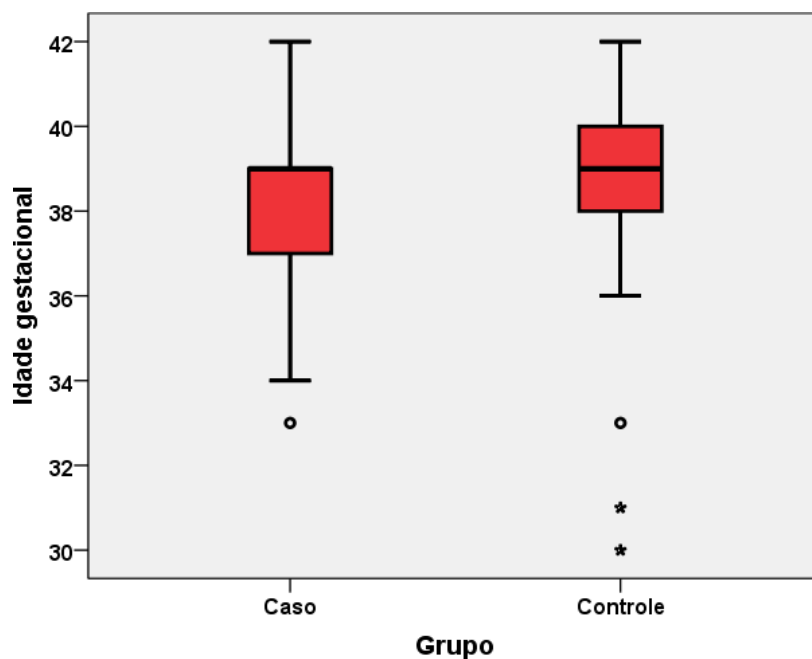


Figura 4. *Box-plot* da idade gestacional dos recém-nascidos comparando o grupo caso e controle atendidos no Ambulatório de Pediatria do HUB.

4. DISCUSSÃO:

As evidências científicas atuais sugerem uma baixa taxa de transmissão vertical de SARS-CoV-2, no entanto, parece existir impacto na saúde neonatal decorrente de infecção materna pelo vírus, causado não apenas pela transmissão viral da mãe ao recém-nascido, mas principalmente pela influência do parto prematuro devido ao agravamento da doença materna, que aumenta o risco de resultados adversos diretos e indiretos à saúde dos neonatos ^{5,11}.

Apesar desta pesquisa não ter avaliado a gravidade da infecção por SARS-CoV-2 nas gestantes estudadas, nem quantificado sua interferência na indicação obstétrica de antecipação dos trabalhos de parto, foi identificado maior número de recém-nascidos prematuros no grupo de filhos de mãe com COVID-19, o que vai ao encontro dos resultados de outros trabalhos ^{5,11,12}.

Reforçando esta hipótese, Angelidou e colaboradores, em um estudo de coorte multicêntrico realizado em Massachusetts, analisaram desfechos neonatais em filhos de mãe com COVID-19 e identificaram que 27,4% dos partos foram indicados por piora dos

sintomas maternos, e entre os neonatos que nasceram por piora da doença materna, 73,9% eram prematuros. Entre os recém-nascidos avaliados, 5% eram PIGs e 19% necessitaram de reanimação ao nascer ⁵.

Consonante com essa casuística, este estudo observou maior ocorrência de prematuridade em recém-nascidos no grupo caso, porém com uma porcentagem bastante inferior à encontrada por Angelidou e colaboradores, correspondendo a 6,71% dos recém-nascidos filhos de mãe com COVID-19 ⁵. Também encontramos 12,8% dos neonatos classificados como PIG, sendo o peso de nascimento consideravelmente menor ao comparar com o grupo controle. No entanto, a indicação de reanimação neonatal ocorreu em apenas 7,32% dos casos, sem significado estatístico quando comparada com os controles.

Allotey e colaboradores também encontraram que gestantes infectadas por COVID-19 possuem maior probabilidade de parto prematuro e risco aumentado de morte materna, além de maior internação em unidade de terapia intensiva. Seus filhos foram mais propensos a serem internados em unidade de terapia intensiva neonatal, com internação em 25% dos casos ¹². De forma similar, este trabalho encontrou maior internação em UTIN no grupo de filhos de mãe com COVID-19, mas em uma porcentagem menor de 7,32%, além de maior tempo total de internação hospitalar neste grupo.

No estudo referido acima, Allotey e colaboradores consideraram que o aumento nos partos prematuros provavelmente ocorreu por indicação clínica devido à gravidade da doença materna e ao sofrimento fetal resultante, pois a taxa de partos prematuros espontâneos em gestantes com COVID-19 encontrada, equivalente a 7%, foi semelhante à incidência no período anterior à pandemia por SARS-CoV-2 ¹².

Dumitriu et. al.⁹ (2021) compararam os desfechos neonatais dependendo da gravidade materna por COVID-19, sendo observado que nas gestações com infecções graves, os neonatos nasceram aproximadamente 1 semana antes, considerando a idade gestacional mediana, e com risco aumentado de necessidade de fototerapia em comparação com os recém-nascidos filhos de mães com COVID-19 assintomático ou leve.

Esta pesquisa também encontrou associação entre recém-nascidos cujas mães apresentaram infecção por SARS-CoV-2 e maior indicação de fototerapia, sendo a necessidade de fototerapia neste grupo de 21,9%, próxima ao valor encontrado por

Dumitriu et.al., que referem necessidade de fototerapia em 30% dos recém-nascidos filhos de mães com COVID-19 grave e em 7% dos recém-nascidos filhos de mães com infecções leves ou assintomáticas ⁹.

Quanto à análise de comorbidades maternas e complicações durante a gestação, este estudo encontrou menor número de casos de diabetes gestacional no grupo de gestantes que tiveram COVID-19, quando comparadas em relação ao grupo controle. Tal achado difere de outros trabalhos, como o estudo multicêntrico INTERCOVID, no qual gestantes com DMG apresentaram um risco 21% maior de contrair infecção por SARS-CoV-2. E houve um aumento em 80% no risco de ser diagnosticado com COVID-19 entre mulheres usando insulina ¹³. É possível que a divergência encontrada seja decorrente do maior número de gestações de alto risco no HUB, onde ocorreram os nascimentos do grupo controle, por se tratar de um hospital universitário de nível terciário, havendo necessidade de mais estudos futuros para avaliar essa associação.

Coortes de base populacional também identificaram riscos aumentados de morbidade materna grave em gestantes com COVID-19 ¹¹. Assim como, um maior risco de pré-eclâmpsia ou eclâmpsia em gestantes com infecção por SARS-CoV-2, e maior ocorrência de cesarianas de emergência ¹⁴. No entanto, diferente da literatura, o presente estudo não encontrou associação de infecção com SARS-Cov-2 e distúrbios hipertensivos na gravidez.

4.1. RELEVÂNCIA:

Este é um estudo original, que agrega informações sobre uma doença relativamente recente. E ao descrever os desfechos neonatais nos filhos de mãe com SARS-CoV-2 no Distrito Federal, contribui para melhorar a assistência de gestantes na região, além de fornecer maior esclarecimento à comunidade científica e à população sobre a influência desta infecção nos neonatos.

4.2. LIMITAÇÕES DO ESTUDO:

Trata-se de um estudo com amostragem pequena, o que limita seu poder estatístico, além de tempo reduzido de seguimento dos pacientes, com análise exclusiva de desfechos precoces encontrados durante a internação dos recém-nascidos na Maternidade. Outra limitação foi o grupo controle não ter sido testado laboratorialmente, eventualmente alguma gestante que teve COVID mas foi assintomática pode ter sido incluída no grupo.

Não foi incluída análise da gravidade dos sintomas de COVID-19 nas gestantes, nem sua interferência na antecipação dos trabalhos de parto, sendo necessários maiores estudos sobre o tema para validar a possibilidade de associação entre infecção por SARS-CoV-2 na gestação e o aumento de partos prematuros.

Este estudo foi realizado durante o início da pandemia por COVID-19, não sendo possível inferir qual seria o impacto das novas cepas, como Ômicron e Delta, nos desfechos neonatais precoces. Além disso, são necessárias novas pesquisas para avaliar qual será a repercussão da indicação de vacinação em gestantes contra COVID-19, pois este trabalho foi realizado em um período anterior ao início da vacinação nesse grupo.

5. CONCLUSÃO:

Encontrou-se neste estudo uma maior incidência de recém-nascidos pré-termos em filhos de mãe com COVID-19. Este grupo também apresentou valores menores de APGAR no 5º minuto, além de maior chance de destino à UTI neonatal e maior necessidade de fototerapia, que são intercorrências neonatais possivelmente associadas à prematuridade.

Além disso, de forma contraditória a dados da literatura, foi observado uma menor frequência de DMG em mães com infecção por SARS-CoV-2 na gestação. No entanto, essa associação precisa ser mais estudada, visando um melhor entendimento da patogênese viral no ciclo gravídico e sua relação com os casos de diabetes gestacional.

6. REFERÊNCIAS

1. Barber RM, Sorensen RJD, Pigott DM, Bisignano C, Carter A, Amlag JO, et al. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet*. 2022;399(10344):2351–80.
2. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2092–103.
3. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for sars-cov-2? *Elife*. 2020;9:1–15.
4. 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 transmission: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;1–11.
5. 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):1–14.
6. 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* [Internet]. 2020;11(1):1–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
7. Ocal DF, Ozturk FH, Senel SA, Sinaci S, Yetiskin FDY, Keven C, et al. The influence of COVID-19 pandemic on intrauterine fetal demise and possible vertical transmission of SARS-CoV-2. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(January):1021–6.

8. Gale C, Quigley MA, Placzek A, Knight M, Ladhani S, Draper ES, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2021;5(2):113–21. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30342-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30342-4)
9. 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*. 2021;175(2):157–67.
10. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorgiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA KS. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 384(9946):857–68.
11. Ferrara A, Hedderson MM, Zhu Y, Avalos LA, Kuzniewicz MW, Myers LC, et al. Perinatal Complications in Individuals in California with or Without SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy. *JAMA Intern Med*. 2022;182(5):503–12.
12. 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.
13. Eskenazi B, Rauch S, Iurlaro E, Gunier RB, Rego A, Gravett MG, et al. Diabetes mellitus, maternal adiposity, and insulin-dependent gestational diabetes are associated with COVID-19 in pregnancy: the INTERCOVID study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(1):74.e1-74.e16.
14. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al.

Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;225(5):522.e1-522.e11. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016>