



# DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

## DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE NEONATOLOGIA DA SPSP

### CORONAVÍRUS E RECÉM-NASCIDO: O QUE SE SABE ATÉ O MOMENTO? Versão 3

Texto divulgado em 25/09/2020

#### Relatores\*

Maria Regina Bentlin, Maria Fernanda Branco de Almeida, Sérgio Tadeu Martins Marba, Ruth Guinsburg, Celso Moura Rebello, Jamil Pedro de Siqueira Caldas, João César Lyra, Ligia Maria Suppo de Souza Rugolo, Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck, Marina Carvalho de Moraes Barros, Marta Mataloun, Renata Suman Mascaretti, Roseli Calil e Suely Dornellas do Nascimento

Membros do Departamento Científico de Neonatologia da SPSP

#### **Importante:**

*Existem poucos dados consistentes na literatura a respeito da COVID-19 no período neonatal até o presente momento. Grande parte do conhecimento deriva da analogia com infecções causadas por outros vírus (SARS-CoV-2, MERS-CoV e H1N1).*

*A 1<sup>ª</sup> versão desse documento foi divulgada em 24/03/2020 e a 2<sup>ª</sup> versão em 30/03/2020, sendo o texto a seguir a 3<sup>ª</sup> versão. Desta forma, os conceitos e recomendações aqui contidos são de caráter provisório e poderão ser modificados à medida em que novas informações forem obtidas e novos conhecimentos forem gerados.*

### Sumário

- 1 Introdução**
- 2 Aspectos gerais da COVID-19**
  - 2.1 Incidência e mortalidade no Brasil**
  - 2.2 Agente etiológico**
  - 2.3 Período de incubação**
  - 2.4 Transmissão**
    - 2.4.1 Gotículas e aerossol**
    - 2.4.2 Superfícies contaminadas**
    - 2.4.3 Fezes**
- 3 Aspectos peculiares da COVID-19 na gestação**
  - 3.1 Prevalência e gravidade**
  - 3.2 Corticoide antenatal**
  - 3.3 Via de parto**
- 4 SARS-CoV-2 e transmissão materno fetal**
  - 4.1 Infecção placentária**
  - 4.2 Transmissão vertical**
  - 4.3 Repercussões fetais**
  - 4.4 Leite materno e SARS-CoV-2**
- 5 Classificação e definição de caso para mãe, feto e recém-nascido**
- 6 SARS-CoV-2 e recém-nascido**
  - 6.1 Definição de caso suspeito e confirmado (Ministério Saúde)**
  - 6.2 Quadro clínico**
  - 6.3 Quadro laboratorial**
  - 6.4 Exames de imagem**
  - 6.5 Testes de biologia molecular**
  - 6.6 Testes sorológicos**
- 7 Tratamento e prevenção**
- 8 Considerações finais**
  - Referências**

### 1. Introdução

O surgimento de um novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, altamente transmissível, e a pneumonia potencialmente fatal por ele provocada, são elementos que fazem desse agente e sua disseminação um problema de saúde pública. Em 11 de fevereiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a terminologia oficial para a doença causada por este vírus como “Coronavírus Disease-2019” (COVID-19) e, em 11 de março de 2020, classificou essa nova infecção como uma pandemia, em função do rápido crescimento mundial do número de casos.<sup>1-3</sup>

### 2. Aspectos gerais da COVID-19

#### 2.1 Incidência e mortalidade no Brasil

O Brasil, no mês de setembro de 2020, atingiu a triste marca de mais de 4,5 milhões de casos confirmados da COVID-19, superando as 140 mil mortes, com letalidade em torno de 3% e mortalidade de 65,1 por 100mil habitantes.<sup>4</sup> Entretanto como país de dimensão continental, com desigualdades sociais e regionais, o comportamento da epidemia está sendo diferente em cada região, o que torna o seu controle um enorme desafio para os gestores e profissionais da saúde.

#### 2.2 Agente etiológico

Os coronavírus fazem parte de uma família de RNA vírus, assim denominados por sua aparência microscópica semelhante a uma coroa. Apresentam tropismo pelo sistema gastrintestinal e respiratório, causando insuficiência respiratória de gravidade variável.<sup>5-7</sup>

Epidemias por outros coronavírus já foram observadas na China em 2002, causadas pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome* – Coronavírus (SARS-CoV-8) e no Oriente Médio, em 2012, causada pelo *Middle East Respiratory Syndrome* – Coronavírus (MERS-CoV), ambas de origem zoonótica e associadas a quadros graves de insuficiência respiratória, com alta letalidade.<sup>5-7</sup>

O SARS-CoV-2, agente da atual pandemia, pertence à família *Coronaviridae* da linhagem C do gênero *Betacoronavírus* e é o sétimo coronavírus a ser descrito como causador de doenças em seres humanos. Ele compartilha 79,5% de sua sequência genética com o SARS-CoV, tendo 96% de homologia com um coronavírus de morcegos e 99% com o coronavírus do pangolim.<sup>8</sup> Segundo *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) da China, o SARS-CoV-2 é o resultado de recombinações virais que permitiram ao agente sair do ciclo animal-animal e infectar seres humanos, caracterizando uma zoonose que, hipoteticamente, tem o morcego como o hospedeiro primário, ainda que não se saiba qual foi a espécie intermediária entre os morcegos e os humanos.<sup>9</sup> No entanto, a transmissibilidade entre humanos é alta, o que confere a característica epidêmica da infecção.<sup>5,8,10</sup>

### 2.3 Período de incubação

Segundo os dados científicos reunidos até o momento, o período de incubação do SARS-CoV-2 para a infecção entre humanos é em média 5 dias, com variação de 2 a 14 dias. Há evidência de transmissão durante o período de incubação, no qual a doença se apresenta de forma leve ou inespecífica. Acredita-se que 48 a 62% das transmissões ocorram de indivíduos em período pré-sintomático, de 1 a 3 dias antes do desenvolvimento de sintomas, sendo esse outro desafio da doença, uma vez que torna difícil o controle da epidemia apenas com isolamento dos sintomáticos.<sup>11</sup>

### 2.4 Transmissão

#### 2.4.1 Gotículas e aerossol

A principal forma de transmissão ocorre por gotículas de secreção respiratória (partículas entre 5-10 $\mu$ m), veiculadas de forma direta pela fala, tosse, espirro ou indireta pelo contato com superfícies contaminadas. A distância considerada como de risco para a contaminação por este vírus parece ser ao redor de 2 metros.<sup>12-14</sup>

A transmissão por aerossol (partículas < 5 $\mu$ m) do SARS-CoV-2 ocorre mais comumente em circunstâncias específicas nas quais procedimentos geradores de aerossol são realizados, como intubação traqueal, aspiração de vias aéreas com sistema aberto, nebulizações, ventilação manual, ventilação não invasiva e desconexão do ventilador, entre outras.<sup>15</sup> Recentemente, outra grande preocupação é a transmissão aérea de aerossóis produzidos por indivíduos assintomáticos durante a fala e respiração. Os aerossóis podem permanecer no ar e serem facilmente inalados principalmente em ambientes fechados, lotados e mal ventilados. O uso de medidas preventivas para mitigar essa rota de transmissão aérea é outro desafio no complexo combate a essa pandemia.<sup>16-17</sup>

#### 2.4.2 Superfícies contaminadas

Embora a detecção de vírus em superfícies como objetos, maçanetas, talheres ou roupas, reforce o potencial de transmissão via fômites e a necessidade de higiene ambiental adequada, a transmissão por gotículas e aerossóis, de pessoa a pessoa, é a principal forma de transmissão. O vírus pode permanecer viável em superfícies contaminadas como plásticos, estruturas metálicas, vidros e madeiras por período variável, sendo tal viabilidade maior nas primeiras 72 horas após a contaminação do local.<sup>11-14</sup>

#### 2.4.3 Fezes

O SARS-CoV-2 pode permanecer no trato gastrointestinal por um período maior do que no trato respiratório e a transmissão fecal-oral é possível.<sup>18</sup> A persistência do vírus nas fezes de crianças infectadas aumenta a possibilidade de o vírus ser transmitido por fômites contaminados, sendo essa via, outro ponto de preocupação especialmente na população infantil.<sup>18</sup>

### 3. Aspectos peculiares da COVID-19 na gestação

Sabidamente a população mais vulnerável para a COVID-19 são os idosos e pessoas com comorbidades. Epidemias anteriores por outras infecções virais, como a *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) desencadeada por outro coronavírus e a causada por H1N1, resultaram em pior prognóstico obstétrico, com aumento da morbimortalidade materna.<sup>5</sup> Embora no início da pandemia as gestantes não fossem consideradas população de risco, com o avanço da doença, esse panorama mudou. Atualmente sabe-se que a presença de comorbidades como diabetes e hipertensão, a imunossupressão relativa de *TH1* e a descoberta de receptores para proteínas que facilitam a entrada do vírus para dentro da célula como o ACE 2 (*Angiotensin-converting enzyme* 2) no tecido placentário, colocam as gestantes em situação de risco.<sup>19</sup>

#### 3.1 Prevalência e gravidade

A prevalência do SARS-CoV-2 em gestantes é variável, dependente da prevalência da região em questão e dos programas de testagem de cada local. Em alguns hospitais de Nova York há relatos de prevalência entre 10,4% - 15,3%, enquanto que no *Northwestern Hospital* em Chicago a prevalência encontrada foi bem mais baixa, de 3,6%.<sup>19,20</sup>

No início da pandemia acreditava-se que, pelos poucos relatos da literatura, as gestantes não fossem de maior gravidade para a COVID-19 do que a população geral, sendo a maioria dos casos leves, em torno de 8-9% de casos graves e 1-5% de casos críticos.<sup>21,22</sup>

Mais recentemente, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) estudou mais de 91 mil mulheres em idade reprodutiva, sendo 8.207 (9%) gestantes, todas com testes positivos para SARS-CoV-2. As grávidas, ao contrário do que se imaginava, apresentaram maior risco de hospitalização, de internação em UTI e de necessidade de ventilação mecânica quando comparadas com mulheres de mesma idade, não grávidas. A mortalidade entretanto foi baixa e semelhante nos grupos (0,2%).<sup>22</sup> Outro dado interessante vem de uma coorte de mulheres americanas, onde as gestantes positivas para SARS-CoV-2 apresentaram mais complicações pós-parto como febre, hipoxemia e readmissões hospitalares do que as demais gestantes, alertando os profissionais de saúde também para a gravidade da doença no puerpério.<sup>20</sup>

Outro ponto preocupante é a expansão da COVID-19 em países em desenvolvimento, com recursos limitados para saúde, com altas taxas de natalidade onde o prognóstico materno e fetal pode ser bem diferente de países desenvolvidos. Um exemplo disso, é um estudo multicêntrico nacional, com dados de 978 gestantes e puérperas com COVID-19, que mostrou mortalidade muito alta, de 12,7% (124 mulheres). A maioria dos óbitos ocorreram no período pós-parto e estiveram associados a comorbidades como doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade. Chama a atenção que 22% das mortes não ocorreram em UTI e apenas 64% das mulheres que estavam em UTI receberam ventilação invasiva, expondo as falhas na assistência ao pré-natal das gestantes e puérperas brasileiras.<sup>23</sup> Considerando as dificuldades complexas e crônicas de acesso e de qualidade do pré-natal, desigualdades sociais, e a alocação de recursos da saúde, prioritariamente para o combate a pandemia, o prognóstico das gestantes no Brasil e em países com cenário semelhante, pode ser muito desfavorável.

### 3.2 Corticoide antenatal

O uso de corticoide antenatal em gestantes com risco iminente de parto prematuro sabidamente reduz desfechos adversos neonatais associados à prematuridade.<sup>24</sup> Entretanto, o uso de corticoide em gestantes com infecções virais pode piorar o prognóstico materno.<sup>19</sup> Nesse sentido, estudo americano com modelo analítico de decisão, mostrou que houve melhora do desfecho materno e neonatal quando o corticoide foi utilizado abaixo de 32 semanas em gestantes com COVID-19 hospitalizadas e abaixo de 30 semanas para aquelas internadas em UTI, quando comparado com gestantes com COVID-19, de risco para parto prematuro mas com conduta expectante. Esses resultados podem auxiliar na indicação do corticoide antenatal frente ao dilema de risco materno e benefício neonatal.<sup>25</sup>

### 3.3 Via de parto

Até o momento a cesárea tem sido muito frequente em gestantes com COVID-19, atingindo cifras até 70% - 90% dependendo da casuística e gravidade dos casos.<sup>21,26</sup> Esse é um motivo de preocupação porque com o avanço da pandemia um número cada vez maior de grávidas serão afetadas, e o nascimento prematuro pode ser elevado. Na maioria dos casos a indicação da cesariana não está claramente exposta, ficando o questionamento se de fato haveria indicação em função da hipoxemia materna grave ou do sofrimento fetal, ou se essa decisão poderia ter sido influenciada pela ansiedade que a infecção por esse novo vírus está causando entre obstetras e na própria gestante.<sup>21-26</sup>

As sociedades nacionais e internacionais não contraindicam o parto vaginal, entretanto como o SARS-CoV-2 pode ser excretado pelas fezes, o parto vaginal pode ser considerado potencial fonte de contaminação para o recém-nascido e requer atenção especial pelos profissionais de saúde.<sup>27,28</sup>

## 4. Transmissão materno-fetal do SARS-CoV-2

A transmissão intrauterina é a complicação mais grave das infecções virais na gestação e geralmente ocorre por via hematogênica, na qual o vírus que circula na corrente sanguínea materna penetra na placenta e atinge as vilosidades coriônicas e os vasos sanguíneos fetais, atingindo o feto. Tal mecanismo não foi demonstrado nos dois outros coronavírus patogênicos, SARS-CoV e MERS-CoV, embora as infecções causadas por esses vírus resultassem em pneumonias graves, mortes maternas e perdas fetais precoces.<sup>5-7</sup>

Até o momento são poucos os estudos publicados sobre gestantes e seus recém-nascidos, mas o risco de transmissão vertical existe e não pode ser ignorado. Alerta sobre esse fato vem do registro de 311 recém-nascidos de mães com COVID-19, onde 3% deles testaram positivo para SARS-CoV-2 ainda na primeira semana de vida, embora ainda não esteja claro qual foi a via de aquisição do SARS-CoV-2.<sup>19</sup>

### 4.1 Infecção placentária

A placenta é uma defesa física e imunológica contra a infecção fetal, mas os patógenos podem atravessá-la e alcançar o feto. No caso do SARS-CoV-2 isso pode ocorrer em função da presença do receptor para a ACE2 no tecido placentário, que facilita a entrada do vírus para dentro da célula, ou por lesão da barreira placentária em função da hipoxemia materna grave.<sup>19,29</sup>

Na fase aguda da doença materna, a hipoxemia pode levar a alterações no fluxo sanguíneo placentário e aumentar a deposição de fibrina intervilos ou subcoriônica. Já durante a fase de convalescência, há vasculopatia fetal extensa, com vilosidades fibróticas avasculares. Essas alterações provavelmente decorrem mais em função da fisiopatologia da doença materna, do que do efeito direto do vírus, o que também poderia explicar o nascimento prematuro e a restrição de crescimento. Em muitos casos, as alterações placentárias também poderiam ocorrer em função de comorbidades como hipertensão, pré-eclâmpsia e diabetes, sendo essa área muito aberta para novos estudos que permitam o melhor entendimento dessa doença.<sup>29</sup>

A favor do papel protetor da placenta encontra-se a baixa expressão da ACE2 no trofoblasto entre 6 e 14 semanas da gestação, o que poderia justificar o menor comprometimento fetal no primeiro trimestre da gravidez.<sup>30</sup> Estudo nacional também mostrou que embora a ACE2 facilite a entrada do vírus, outras proteínas importantes para replicação viral ainda não foram encontradas na placenta, o que também poderia conferir alguma proteção fetal.<sup>31</sup>

Dentre as alterações placentárias encontradas até o momento, destacam-se: sinais de má perfusão vascular fetal caracterizada por trombos em vasos fetais (até 48% dos casos), fibrina perivilosa difusa, coriohemangioma, sinais de má perfusão vascular materna, infartos multifocais, funisite, corioamnionite e sinais de inflamação crônica.<sup>20,29,32</sup>

### 4.2 Transmissão vertical

Os poucos dados existentes até o momento não permitem a comprovação da transmissão intrauterina, mas é muito provável que ela ocorra. No início da pandemia foram relatados dois casos de SARS-CoV-2 em recém-nascidos, mas em ambos os casos não houve evidência direta de transmissão vertical e, como a testagem viral foi tardia, não foi realizada pesquisa do vírus diretamente no líquido amniótico, no cordão umbilical ou na placenta para confirmar se a infecção foi adquirida intraútero ou por contato com os cuidadores após o nascimento.<sup>10,19</sup>

Um indicativo de transmissão intrauterina poderia ser o isolamento do SARS-CoV-2 no líquido amniótico, mas são poucos os relatos de positividade até o momento.<sup>33</sup> Em uma série de 57 gestantes com COVID-19, a testagem no líquido amniótico mostrou-se positiva em apenas um caso (1,8%) e nesse caso, o sangue do cordão umbilical e o *swab* de nasofaringe foram negativos; o RT-PCR de *swab* de nasofaringe com 24 horas de vida e uma semana após nascimento foram positivos.<sup>29</sup> Uma série de casos nacional, de 5 óbitos fetais de mães com COVID-19, formas leve e moderada, também mostrou, em um dos casos, o isolamento do vírus por RT-PCR no líquido amniótico, com alterações placentárias compatíveis com corioamnionite e depósito de fibrina, sugestivas de infecção.<sup>32</sup> Se existe relação entre a gravidade da doença materna com a presença do vírus no líquido amniótico e a infecção neonatal, ainda não se sabe. O fato é que o isolamento do vírus no líquido amniótico reforça a possibilidade de ocorrência da infecção intrauterina.<sup>34</sup>

Com o progredir da pandemia, novos relatos chamaram a atenção para a transmissão vertical. Dois deles são bastante provocativos uma vez que identificaram anticorpos das classes IgG e IgM em gestantes e recém-nascidos. Nesses relatos, entretanto, o isolamento viral por RT-PCR em *swabs* nasofaríngeos

realizados entre 2 horas e 16 dias de vida, assim como em amostras de sangue foram negativos em todos os recém-nascidos.<sup>35,36</sup> A presença de anticorpos específicos do tipo IgG, pode significar presença de anticorpos maternos que atravessaram a placenta, mas os anticorpos IgM não atravessam essa barreira e poderiam refletir a produção fetal após infecção intrauterina. No entanto, em nenhum recém-nascido houve isolamento viral por RT-PCR e, portanto, não há evidências virológicas de infecção congênita com transmissão intrauterina.<sup>37</sup> Vale também lembrar que a sensibilidade e a especificidade dos testes de IgM variam de acordo com a doença, mas geralmente são menos confiáveis do que os testes de diagnóstico molecular, que tem por base a amplificação e a detecção de ácidos nucleicos. Enquanto a cinética da produção e queda de IgM nas infecções por SARS-CoV-2 não for conhecida, e tendo em vista a frequência de falsos positivos da pesquisa de anticorpos específicos da classe IgM em outras infecções congênitas, os achados laboratoriais nos recém-nascidos relatados podem representar falsos positivos.<sup>35-37</sup>

Mais recentemente, um relato francês chamou muito a atenção para provável transmissão vertical. Trata-se de uma gestante de 35 semanas, positiva para dois genes (E e S) do SARS-CoV-2 por RT-PCR em sangue e *swab* de nasofaringe e vagina. A criança nasceu três dias após internação materna, por cesariana, necessitou de reanimação e foi intubada em sala de parto. No segundo dia de vida apresentou manifestações neurológicas e o exame do líquor mostrou pleocitose. O RT-PCR coletado nas primeiras 6 horas de vida do lavado broncoalveolar e do sangue foram positivos para os mesmos genes E e S do SARS-CoV-2. Todos os *swabs* de nasofaringe e retal coletados na 1<sup>a</sup> hora de vida, e com 3 e 18 dias de vida, foram positivos. Na placenta, o RT-PCR também foi positivo para os dois genes e o histopatológico mostrou depósito de fibrina perivilosa, infarto e intervilosite aguda e crônica. Embora sem o isolamento do vírus no líquido amniótico, até o momento esse é o relato mais contundente da provável transmissão intrauterina da COVID-19.<sup>38</sup>

### 4.3 Repercussões fetais

Estudos recentes mostram que a doença vascular placentária caracterizada por achados de má perfusão vascular materna e fetal, presença de trombos intervilosos associam-se a prognóstico perinatal adverso<sup>29,39,40</sup> Gestantes com COVID-19 nas suas formas grave e crítica evoluem com hipoxemia e consequentemente hipoxemia e acidemia fetal, que podem ser responsáveis pelos casos de prematuridade com relatos de até 43% de ocorrência, restrição de crescimento intrauterino (9%), aborto / natimorto (2%) além do baixo peso e sofrimento fetal. Até o momento não se tem relato de anomalias congênitas.<sup>19,21,41-43</sup>

Publicação interessante do Reino Unido alerta para outro fato, que é o aumento de casos de óbitos fetais, independente da COVID-19, durante a pandemia. Embora nesse relato o efeito direto do vírus não tenha sido descartado, o efeito indireto foi aventado em consequência da relutância das gestantes em comparecer ao hospital quando necessário, ou por medo de contrair infecção, ou mesmo a preocupação em sobrecarregar o sistema de saúde local. É possível que esse fato também possa ocorrer em outros países e impactar o prognóstico perinatal.<sup>44</sup>

### 4.4 Leite materno e SARS-CoV-2

Estudos mostraram a presença da ACE2 em tecido mamário, portanto o isolamento do SARS-CoV-2 no leite materno é possível.<sup>29</sup> Há relatos de isolamento do vírus no leite de puérpera com COVID-19, mas com

amostras subsequentes negativas, o que se leva a pensar em contaminação no momento da coleta.<sup>45</sup> Em outro estudo, o SARS-CoV-2 foi detectado por RT-PCR em amostra de leite de uma nutriz com a forma leve da COVID-19, aos 10, 12 e 13 dias pós nascimento. Neste período o recém-nascido foi readmitido com sintomas leves da doença e testado positivo por RT-PCR em *swab* de nasofaringe. A mãe usava máscara cirúrgica desde o início dos sintomas e seguia as precauções de segurança recomendadas, mas mesmo assim a possibilidade da transmissão horizontal é grande.<sup>46</sup> Os dados disponíveis até o momento sugerem que o leite materno não é fonte provável de transmissão.

Tendo em vista que mães infectadas pelo coronavírus provavelmente já colonizaram seus filhos e que o leite materno é a melhor fonte de nutrição para os recém-nascidos e confere proteção contra inúmeras doenças, a recomendação de entidades internacionais e nacionais é que puérperas em bom estado geral devem manter a amamentação utilizando máscaras de proteção e realizando a higienização das mãos antes e após a mamada.<sup>47-51</sup>

Nos casos onde a amamentação não for possível, o leite cru também pode ser opção, desde que ofertado após a extração manual ou mecânica, com uso individual de bombas e rotina de higienização dos seios e das mãos antes e após a extração e do uso de máscaras cirúrgicas. Até o momento não se sabe sobre o efeito da pasteurização sobre o SARS-CoV-2, mas à semelhança de outros vírus, é possível que seja inativado. Entretanto, é contraindicada a doação de leite por mulheres com sintomas compatíveis com síndrome gripal, infecção respiratória ou confirmação de caso de SARS-CoV-2. A contraindicação é estendida às mulheres contatos domiciliares de casos com síndrome gripal ou caso confirmado de SARS-CoV-2.<sup>49</sup>

### 5. Classificação e definição de caso para mãe, feto e recém-nascido

Com base na literatura existente até o momento, Shah e colaboradores<sup>33</sup> propuseram uma classificação materna – fetal – neonatal, baseada em 5 categorias de probabilidade de infecção: confirmada, provável, possível, improvável e não infectado, apresentada no quadro 1.

Quadro 1. Classificação e definição de caso COVID-19 para mãe, feto e recém-nascido.

Paciente	Categoria	Definição de caso
<b>Infecção materna durante a gravidez</b>		
<b>Mãe sintomática</b>	Confirmada	Detecção do vírus por PCR em amostra respiratória (nasofaringe, nasal ou lavado broncoalveolar)
	Possível	Nenhum teste realizado
	Improvável	Nenhuma detecção do vírus em PCR e nenhuma outra causa identificada
	Não infectada	Nenhuma detecção do vírus em PCR e outra causa identificada
<b>Mãe assintomática com histórico de contato positivo</b>	Confirmada	Detecção do vírus por PCR em amostra respiratória
	Improvável	Nenhuma detecção do vírus por PCR em amostra respiratória única
	Não infectada	Nenhuma detecção do vírus por PCR em duas amostras respiratórias em momentos diferentes
<b>Infecção congênita com morte fetal intraútero / natimorto</b>		
<b>Tecido fetal ou material de autopsia</b>	Confirmada	Detecção do vírus por PCR em tecido fetal ou placentário ou detecção de partícula viral em tecido por microscopia eletrônica ou crescimento viral em cultura de tecido fetal ou placentário
	Possível	Detecção do vírus por PCR em <i>swabs</i> de superfície do feto ou <i>swab</i> placentário no lado fetal
	Improvável	Detecção do vírus por PCR em <i>swabs</i> de superfície do lado materno da placenta apenas e nenhum teste realizado ou nenhuma detecção do vírus por PCR do feto ou tecido placentário
	Não infectada	Nenhuma detecção do vírus por PCR ou microscopia eletrônica em tecido fetal na autopsia
<b>Infecção congênita em recém-nascido vivo</b>		
<b>Achados clínicos de infecção em recém-nascido, e mãe com infecção por SARS-CoV-2</b>	Confirmada	Detecção do vírus por PCR em sangue de cordão umbilical ou sangue do recém-nascido coletado nas 1 <sup>a</sup> 12 horas de vida ou do líquido amniótico coletado antes de ruptura de membranas
	Provável	Detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê) E <i>swab</i> placentário do lado fetal da placenta em recém-nascido por via cesariana antes da ruptura de membranas ou tecido placentário
	Possível	Nenhuma detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê), MAS presença de IgM anti-SARS-CoV-2 em sangue de cordão umbilical ou sangue do recém-nascido coletado nas 1 <sup>a</sup> 12 horas do nascimento ou tecido placentário
	Improvável	Nenhuma detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê) ou sangue do cordão umbilical ou sangue do recém-nascido coletado nas 1 <sup>a</sup> 12 horas do nascimento ou líquido amniótico E testagem de anticorpos não realizada
	Não infectado	Nenhuma detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê) ou sangue do cordão umbilical ou sangue do recém-nascido coletado nas 1 <sup>a</sup> 12 horas do nascimento ou líquido amniótico E nenhum anticorpo IgM anti-SARS-CoV-2 em sangue de cordão umbilical ou sangue coletado do recém-nascido dentro das 1 <sup>a</sup> 12 horas de nascimento

<b>Nenhum achado clínico de infecção em recém-nascido, e mãe com infecção por SARS-CoV-2</b>	Confirmada	Detecção do vírus por PCR em sangue de cordão umbilical ou sangue do recém-nascido coletado nas 1 <sup>a</sup> 12 horas de vida
	Provável	Detecção do vírus por PCR em líquido amniótico coletado antes da ruptura de membranas, mas nenhuma detecção em sangue de cordão umbilical ou do recém-nascido coletado dentro das 1 <sup>a</sup> 12 horas do nascimento
	Possível	Presença de anticorpos IgM anti-SARS-CoV-2 em sangue de cordão umbilical ou detecção do vírus por PCR em tecido placentário, mas nenhuma detecção do vírus por PCR em sangue de cordão umbilical ou sangue do recém-nascido coletado nas 1 <sup>a</sup> 12 horas de vida ou líquido amniótico
	Improvável	Nenhuma detecção do vírus por PCR em sangue de cordão umbilical ou sangue do recém-nascido coletado nas 1 <sup>a</sup> 12 horas do nascimento ou líquido amniótico antes da ruptura de membranas E sorologia não realizada
	Não infectado	Nenhuma detecção do vírus por PCR em sangue de cordão ou sangue do recém-nascido coletado nas 1 <sup>a</sup> 12 horas do nascimento ou líquido amniótico coletado antes da ruptura de membranas E nenhum anticorpo IgM anti-SARS-CoV-2 em sangue de cordão
<b>Infecção neonatal adquirida intraparto</b>		
<b>Achados clínicos de infecção em recém-nascido, e mãe com infecção por SARS-CoV-2</b>	Confirmada	Detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê) E entre 24-48 horas de vida E excluídas outras explicações para achados clínicos
	Provável	Detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê) mas não entre 24-48 horas de vida E excluídas outras explicações para achados clínicos
	Possível	Nenhuma detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento E detecção do vírus por PCR em qualquer <i>swab</i> vaginal materno, placentário, de cordão, de pele ao nascimento E excluídas outras explicações para achados clínicos
	Improvável	Nenhuma detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê) OU em qualquer <i>swab</i> vaginal materno, placentário, de cordão, nasofaringe do recém-nascido, pele, ao nascimento E explicações para achados clínicos não identificados
	Não infectado	Nenhuma detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê) OU em qualquer <i>swab</i> vaginal materno, placentário, de cordão, da nasofaringe do recém-nascido, da pele, ao nascimento E explicações para achados clínicos não identificados
<b>Nenhum achado clínico de infecção em recém-nascido, e mãe com infecção por SARS-CoV-2</b>	Confirmado	Detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê) E em 24-48 horas de vida
	Possível	Detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento (coletado após limpeza do bebê) E nenhum entre 24-48 horas de vida
	Não infectado	Nenhuma detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe ao nascimento E nenhuma detecção do vírus por PCR em qualquer <i>swab</i> vaginal materno, placentário, de pele, de cordão umbilical, ao nascimento

Infecção neonatal adquirida pós-parto		
Achados clínicos de infecção em recém-nascido ≥ 48 horas de vida (pais ou cuidadores podem ou não ter infecção por SARS-CoV-2 ou não foram testados)	Confirmada	Detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> nasofaringe / retal, ≥ 48 horas de vida em recém-nascido cuja amostra respiratória por PCR testou negativa ao nascimento
	Provável	Detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe / retal ≥ 48 horas de vida em recém-nascido que não foi testado ao nascimento
	Não infectado	Nenhuma detecção do vírus por PCR em <i>swab</i> de nasofaringe / retal ≥ 48 horas de vida e outra causa identificada

Modificado de Shah *et al*, 2020.<sup>33</sup>

## 6. SARS-CoV-2 e recém-nascido

### 6.1 Definição de caso suspeito e confirmado (Ministério da Saúde)

O Ministério da Saúde do Brasil, em nota técnica publicada em junho de 2020, normatizou as definições de casos suspeitos e confirmados para gestantes e recém-nascidos:<sup>52</sup>

#### Caso suspeito no recém-nascido

1. Recém-nascido de mães com histórico de infecção suspeita ou confirmada por COVID-19 entre 14 dias antes do parto e 28 dias após o parto **OU**
2. Recém-nascido diretamente exposto a pessoas infectadas pela COVID-19 (familiares, cuidadores, equipe médica e visitantes).

#### Caso confirmado no recém-nascido

Resultado positivo para a COVID-19 por RT-PCR em amostras do trato respiratório com coleta de *swab* (1 amostra de cada nasofaringe e 1 amostra de cavidade oral).

#### Caso suspeito na gestante

Gestantes sintomáticas ou que tenham contato domiciliar com pessoa com síndrome gripal.

#### Caso confirmado na gestante

**Laboratorial:** caso suspeito ou provável com resultado positivo em RT-PCR em tempo real.

**Clínico-epidemiológico:** caso suspeito ou provável com histórico de contato próximo ou domiciliar com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19, que apresente febre ou pelo menos um dos sinais ou sintomas respiratórios, nos últimos 14 dias após o contato, e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica.

### 6.2 Quadro clínico

Ainda não se sabe se os recém-nascidos com SARS-CoV-2 apresentam risco aumentado de complicações graves, o que seria de se esperar, tendo em vista a imaturidade imunológica, especialmente nos prematuros.

As manifestações descritas até o momento são bastante inespecíficas.<sup>10,14,21,53</sup> Recente revisão sobre o curso da doença em recém-nascidos, mostrou que a idade média do início dos sintomas foi de 8,2 dias (1 a 25) e as manifestações iniciais mais frequentes foram: febre (28%), vômitos (16%), tosse ou taquipneia (12%), diarreia, letargia ou dificuldade para respirar (8%), cianose, intolerância alimentar, retracções intercostais, espirros, congestão nasal (4%). Apenas 4 de 25 (16%) recém-nascidos foram assintomáticos. Em 32% dos casos houve necessidade de internação em UTI e 20% precisaram de ventilação invasiva. Pneumonia ocorreu em 12% dos casos, insuficiência respiratória em 8%, e sepse ou pneumotórax em 4%. Não houve registro de mortes e o tempo de permanência hospitalar foi de 15,8 dias (5 a 40 dias).<sup>54</sup>

Outra série de casos com 26 recém-nascidos menores de 30 dias (3 prematuros) também apontou a febre como manifestação mais frequente (48%), seguida de vômitos ou diarreia (37%) e sintomas respiratórios (30%). Manifestações inespecíficas incluíram letargia, alteração do status neurológico e dificuldades na alimentação. Aproximadamente 10% foram assintomáticos, e apenas um, com 3 semanas de vida, evoluiu com hipotensão e insuficiência respiratória, necessitando cuidados intensivos.<sup>19</sup>

Outros relatos alertam para quadros mais graves, de manifestação tardia, com transmissão por exposição familiar. Essa transmissão é importante via e estimada entre 45-91%.<sup>55,56</sup> Entre esses relatos destacam-se 4 recém-nascidos a termo, hospitalizados com quadro febril, na terceira semana de vida, testados positivo para SARS-CoV-2, todos com doença grave. Dois deles evoluíram com insuficiência respiratória e disfunção de órgãos, sendo que um recebeu terapia antiviral com remdesivir. Dois neonatos apresentaram coinfecção, reforçando que a presença do SARS-CoV-2 não exclui a possibilidade de outras infecções associadas. Nos 4 casos, foram encontrados fatores de risco socioeconômicos entre eles: pais imigrantes, adolescentes, com vulnerabilidade social, habitacional e alimentar.<sup>55</sup>

Esses achados são significantes pois reiteram a importância da transmissão horizontal em neonatos, e que, embora a maioria das infecções por SARS-CoV-2 na população pediátrica seja leve ou assintomática, os recém-nascidos estão mais sujeitos a infecções de maior gravidade. Outro ponto importante é que, ao se pensar em estratégias para proteger essa população vulnerável, deve-se levar em consideração a unidade familiar e os fatores de risco socioeconômicos que podem torná-lo mais suscetível à infecção e a resultados adversos.

### 6.3 Quadro laboratorial

Os dados sobre achados laboratoriais em crianças e recém-nascidos são escassos e bastante inespecíficos, com estudos heterogêneos, e com diferenças em função da idade e da gravidade da doença.<sup>10,57,58</sup> Dentre os marcadores, destacam-se:

- *Marcadores hematológicos*: hemoglobina, contagem de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas;
- *Marcadores bioquímicos*: TGO, TGP, fosfatase alcalina, ureia e creatinina, CPK, CKMB e DHL;
- *Marcadores de inflamação e coagulação*: proteína C reativa, procalcitonina, D-dímero, troponina, tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial ativado.

Ainda não se sabe o comportamento desses exames no período neonatal, mas à semelhança do que ocorre em adultos e crianças maiores, a linfopenia, a elevação de transaminases, da proteína C reativa, da troponina, da creatinofosfoquinase, da função renal e do D-dímero ( $>1\text{mcg/ml}$ ), podem associar-se com pior evolução clínica.<sup>59</sup>

Os achados mais frequentes em pacientes pediátricos são mostrados no quadro 2.

Quadro 2: Achados laboratoriais em crianças com COVID-19.

	Casos leves	Casos graves
Leucócitos	Normal ou ↓	Normal ou ↑
Neutrófilos	↓	-
Linfócitos	Normal	Normal
TGO	↑	-
TGP	↑	↑
CKMB	↑	↑
DHL	↑	↑
D-dímero	↑	↑
Proteína C reativa	↑	↑
Procalcitonina	↑	↑

Modificado de Henry et al, 2020<sup>58</sup>

### 6.4 Exames de imagem

Dentre os exames de imagem, a radiografia de tórax é o exame mais disponível e pode mostrar evidências de pneumonia, com opacidade em “vidro fosco” uni ou bilateral, múltiplas áreas lobares ou subsegmentares de consolidação.<sup>60</sup> Estudo de revisão mostrou achados radiográficos inespecíficos em 32% dos casos, opacidade em “vidro fosco” em apenas 8% e opacidades lineares em 4%. Alterações pulmonares não foram evidenciadas em 48% dos casos de recém-nascidos com febre, tosse, obstrução nasal, diarreia e dificuldade de alimentação.<sup>54</sup>

A ultrassonografia pulmonar tem se mostrado útil para o diagnóstico e acompanhamento dos casos de acometimento pulmonar da COVID-19, podendo ser uma alternativa para avaliação do recém-nascido sintomático. Embora as manifestações encontradas sejam inespecíficas, a possibilidade de realização como *point of care* tem se mostrado bastante interessante.<sup>61</sup>

Embora a tomografia de tórax seja o exame com maior sensibilidade para detectar a pneumonia por SARS-CoV-2 em adultos, a sua solicitação em recém-nascido deve ser ponderada em relação à informação a ser acrescida com a realização do exame e à exposição à radiação, além da exposição do recém-nascido a um ambiente onde outros indivíduos com suspeita da doença realizam o exame. Quanto a outros exames de imagem, como a ressonância magnética, esses devem ser individualizados de acordo com as indicações e os riscos relacionados ao transporte dos recém-nascidos aos centros de imagem.<sup>57</sup>

### 6.5 Testes de biologia molecular

Os testes de biologia molecular, especialmente o RT-PCR (*Real Time- Polymerase Chain Reaction*) são considerados padrão ouro para o diagnóstico da COVID-19, uma vez que permitem o isolamento de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2. Esse vírus pode ser detectado no trato respiratório superior (nasofaringe e orofaringe), trato respiratório inferior (aspirado endotraqueal ou lavado broncoalveolar), sangue e nas fezes<sup>18,62,63</sup>. A especificidade da RT-PCR é próxima de 100%, entretanto a sensibilidade varia de 63% a 93% de acordo com o início dos sintomas, dinâmica viral e material coletado. A positividade é de aproximadamente 29% nas fezes, 63% no *swab* nasal, 93% no lavado broncoalveolar e apenas 1% no sangue.<sup>59</sup> A detecção do vírus na saliva também pode ser sensível e tecnicamente mais fácil, mas o método ainda está sendo validado.<sup>64</sup>

A técnica da coleta, acondicionamento assim como a cinética viral impactam no desempenho do RT-PCR. A excreção viral pode ser menor nos primeiros três dias de sintomas, com maior positividade do teste quando coletado entre o quarto e sexto dia de sintomas.<sup>59</sup> O RT-PCR pode ser detectável em nasofaringe por até 30 dias após sintomas, enquanto que crianças podem manter RT-PCR positivo nas fezes por período superior a 30 dias.<sup>59</sup> Há que se considerar que, com exceção do líquido amniótico (na ausência de ruptura de membranas), sangue de cordão umbilical e sangue do recém-nascido, todas as outras amostras perinatais são susceptíveis à contaminação seja por fluido vaginal, por fezes maternas ou por gotículas respiratórias durante o contato mãe-filho após o nascimento, o que dificulta o diagnóstico.<sup>29</sup> Assim, os *swabs* precoces podem refletir colonização e não infecção verdadeira e, portanto, os *swabs* positivos ao nascimento devem ser repetidos com 24-48 horas de vida.<sup>65</sup>

A pesquisa do RNA viral por RT-PCR em placenta, no líquido amniótico e em sangue de cordão umbilical, embora sem recomendação específica, pode e deve ser considerada em alguns casos, principalmente no contexto de pesquisas científicas sobre os modos de transmissão da doença entre mãe e conceito e para definição de caso.<sup>33</sup>

A comprovação diagnóstica do recém-nascido é feita após o resultado positivo para o SARS-CoV-2 por RT-PCR, em amostras do trato respiratório com coleta de *swabs* de nasofaringe e cavidade oral.<sup>52</sup>

No Brasil, conforme orientação do Ministério da Saúde, até o momento, não está indicada a triagem laboratorial para investigação de SARS-CoV-2 em recém-nascidos assintomáticos, cuja mãe tenha diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19. Em casos individualizados, se houver disponibilidade, a testagem poderá ser realizada.<sup>52</sup> De acordo com a Academia Americana de Pediatria a testagem do recém-nascido assintomático teria a vantagem de facilitar o plano de cuidados pós-alta, além de contribuir para o melhor entendimento da transmissão viral nesse momento.<sup>66</sup> Sugere-se, na dependência da disponibilidade e logística do local, que o primeiro teste seja realizado nas primeiras 24 horas de vida, por *swab* de amostras respiratórias (nasofaringe/cavidade oral), e o segundo repetido antes da alta, entre 48-72 horas de vida.<sup>67</sup>

### 6.6 Testes sorológicos

A dosagem de anticorpos específicos para SARS-CoV-2 do tipo IgG e IgM começa a ser estudada, mas há necessidade de conhecimento da cinética desses anticorpos na COVID-19, especialmente em gestantes e em recém-nascidos.<sup>35,36,57</sup> Relatos que demonstraram a presença de anticorpos da classe IgM no recém-nascido podem ser explicados pela inflamação na interface materno-fetal em consequência da lesão hipóxica materna ou do efeito citotóxico viral. Outra questão é que as infecções ascendentes do trato genital materno inferior podem facilitar a transferência de imunoglobulinas maternas através da placenta, por isso, conclusões sobre a infecção transplacentária não podem se basear unicamente na presença de anticorpos IgM anti-SARS-CoV-2 no recém-nascido, principalmente se o RT-PCR for negativo.<sup>29</sup>

O método e o tempo de realização dos exames sorológicos podem influenciar no seu resultado. Revisão sistemática comparando acurácia de testes sorológicos na COVID-19 por 3 métodos, o ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assays*), o LFIA (Lateral Flow Immunoassays) e o CLIAS (*Chemiluminescent Immunoassays*) mostrou sensibilidade combinada para IgG e IgM de 84% por ELISA, 66% por LFIA e 97% por CLIAS e especificidade de 97% para ELISA e 96% para LFIA. A sensibilidade foi maior com a dosagem realizada com pelo menos três semanas após o início dos sintomas e variou de 70% a 98% quando comparada com a dosagem dentro da primeira semana de sintomas, que ficou entre 13% e 50%. Há que se considerar que houve heterogeneidade nos estudos, alto risco de viés de seleção de pacientes e de interpretação dos testes.<sup>68</sup> Assim, os testes sorológicos devem ser interpretados com cautela, sendo necessários mais estudos para avaliar sua real acurácia, especialmente em recém-nascidos.

## 7. Tratamento e prevenção

Até o momento não há nenhum tratamento que tenha eficácia e segurança comprovadas para a infecção por SARS-CoV-2, nem para pacientes adultos e nem tão pouco para neonatos. O remdesevir, antiviral promissor contra uma grande variedade de vírus RNA incluindo o SARS-CoV-2, parece diminuir a replicação viral, mas ainda há necessidade de comprovar sua eficácia e segurança com ensaios clínicos randomizados. Os corticoides sistêmicos reduziram a mortalidade com 28 dias de evolução da doença grave ou crítica, mas não se mostraram benéficos nas formas de menor gravidade, pelo contrário, aumentaram o risco de morte e danos incluindo viremia prolongada e hiperglicemia.<sup>59,69</sup> O recém-nascido deve, portanto, receber

tratamento de suporte, com rigorosa monitorização clínica, especialmente dos sinais respiratórios e gastrointestinais.<sup>57</sup>

Como existem poucos neonatos que foram diagnosticados com a COVID-19, ainda não se tem recomendações ou diretrizes terapêuticas baseadas em evidências, e a experiência clínica é pequena. Na maioria dos casos os recém-nascidos receberam cuidados de suporte ou de rotina. Para qualquer medicamento recomendado, a terapia exigirá avaliação de risco-benefício, incluindo ajustes de dose e tempo para essa população específica.

As recomendações para os cuidados e assistência em sala de parto<sup>70</sup>, alojamento conjunto e UTI Neonatal<sup>67</sup> ao recém-nascido com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 podem ser acessadas no portal da Sociedade de Pediatria de São Paulo e também em nota técnica do Ministério da Saúde (GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 07/2020).<sup>71</sup>

A maior expectativa para longo prazo é um teste diagnóstico eficaz que identificará infecção recente e pregressa para o SARS-CoV-2 juntamente com a vacinação. Qualquer vacina que seja desenvolvida precisará ser testada em crianças. Para proteger neonatos, programas de imunização materna serão necessários, ou seja, há um longo caminho a ser percorrido.<sup>19</sup>

### 8. Considerações finais

Ainda há muito o que se definir sobre a doença especialmente em recém-nascidos, mas à medida que a pandemia se expande, informações adicionais poderão ajudar no melhor entendimento fisiopatológico da doença, nas formas de transmissão e consequentemente melhora no diagnóstico precoce e tratamento. No momento sabe-se que a prevenção é a melhor forma de controlar a propagação da doença.

A rapidez com que o SARS-CoV-2 se espalhou e o número de casos e mortes da COVID-19 é diferente de tudo o que se viu, desde pelo menos a pandemia de gripe espanhola de 1918-19. Mas, cem anos depois, a cooperação internacional e a rápida disseminação das experiências estão permitindo que se faça ciência, encontrando assim, a melhor forma de condução desses pacientes.

### Referências

01. Gorbatenko AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303331/>
02. World Health Organization [homepage on the Internet]. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report – 22. [cited 2020 Aug 19]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EA1a1QobChM1q0arwoCo6wIVB43ICh1FnQ6kEAAYASAAEgKfAvD\\_BwE](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EA1a1QobChM1q0arwoCo6wIVB43ICh1FnQ6kEAAYASAAEgKfAvD_BwE)
03. World Health Organization [homepage on the Internet]. China Joint Commission. Coronavirus (COVID-19) mortality rate. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

04. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Painel coronavírus. [cited 2020 Sept 21]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>
05. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362(9393):1353-8.
06. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
07. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Update: Severe respiratory illness associated with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) worldwide, 2012-2013. *Lancet*. 2013;62(23):480-3.
08. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med*. 2020;382(8):760-2.
09. Li Q, Guan X, Wu P, Wang Xu, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
10. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15.
11. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793.
12. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. 2019 novel coronavirus – symptoms. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>
13. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Protocolo de manejo clínico para o novo coronavírus (2019-nCoV). [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>
14. World Health Organization [homepage on the Internet]. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
15. World Health Organization [homepage on the Internet]. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
16. Morawska L, Milton DK. It is time to address airborne transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;10.1093/cid/ciaa 939.
17. Prather KA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science*. 2020;368(6498):1422-1424.
18. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y et al. Characteristics of pediatrics SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502-505.
19. Rozycski HJ, Kotecha S. Covid-19 in pregnant women and babies: What pediatricians need to know. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:31-37.
20. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG*. 2020;10.1111/1471-0528.16403.
21. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):47-52.
22. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;26:69(25):769-775.
23. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MMR, Katz L et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;10.1002/ijgo.13300.



# DOCUMENTO CIENTÍFICO

SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO

24. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD004454.
25. Packer CH, Zhou CG, Hersh AR, Allen AJ, Hermesch AC, Caughey AB. Antenatal corticosteroids for pregnant women at high risk of preterm delivery with COVID-19 infection: A decision. *Am J Perinatol*. 2020;37(10):1015-1021.
26. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):36-41.
27. Febrasgo. [homepage on the Internet]. Protocolo de atendimento no parto, puerpério e abortamento durante a pandemia da covid-19. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/pt/covid19/item/1028-protocolo-de-atendimento-no-parto-puerperio-e-abortamento-durante-a-pandemia-da-covid-19>.
28. Miller E, Leffert L, Landau R. Society for Maternal-Fetal Medicine and Society for Obstetric and Anesthesia and Perinatology. Labor and delivery COVID-19 considerations developed with guidance. [cited 2020 Aug 20]. Available from: [https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2402/SMFM\\_SOAP\\_COVID\\_LD\\_Considerations\\_-\\_revision\\_6-16-20\\_PDF.pdf](https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2402/SMFM_SOAP_COVID_LD_Considerations_-_revision_6-16-20_PDF.pdf).
29. Mahyuddin AP, Kanneganti A, Wong J, Dimri PS, Su LL, Biswas A et al. Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2. [published online ahead of print, 2020 Aug 20]. *Prenat Diagn*. 2020;10.1002/pd.5765.
30. 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;223(1):91.e1-91.e4.
31. Constantino FB, Cury SS, Nogueira CR, Carvalho R. Prediction of non-canonical routes for SARS-CoV-2 infection in human placenta cells. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.06.12.148411v1>.
32. Richtmann R, Torloni MR, Oyamada Otani AR, Levi JE, Crema Tobar M, de Almeida Silva C et al. Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: A case series. *Case Rep Womens Health*. 2020;27:e00243.
33. 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):565-568.
34. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor Mir S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. *Prenat Diagn*. 2020;10.1002/pd.5713.
35. 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*. 2020; 26;323(18):1846-8.
36. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020;26;323(18):1848-9.
37. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definite evidence is needed. *JAMA*. 2020;323(18):1788-1789.
38. 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;14;11(1):3572.
39. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(1):23-32.
40. Baergen RN, Heller DS, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(2):279.
41. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521-531.
42. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A et al. Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: A review. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):246-250.
43. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292-297.

44. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, Magee L. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2020; 324(7):705-706.
45. Wu Y, Liu C, Dong L, Zhang C, Chen Y, Liu J et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG*. 2020;127(9):1109-1115.
46. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020; 395(10239):1757-1758.
47. Center for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Care for breastfeeding women interim guidance on breastfeeding and breast milk feeds in the context of COVID-19. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/care-for-breastfeeding-women.html>.
48. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Orientações direcionadas ao Centro de Operações de Emergências para o Coronavírus (COE Covid-19) a serem adotadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para a amamentação em eventuais contextos de transmissão de síndromes gripais. Nota Técnica Nº 7/2020-DAPES/SAPS/MS. [Cited 2020 Aug 20]. Available from: [http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/sei\\_ms-0014033399-notatecnicaaleitamentoecovid.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/sei_ms-0014033399-notatecnicaaleitamentoecovid.pdf).
49. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Condutas para a doação de leite materno aos bancos de leite humano e postos de coleta de leite humano no contexto da infecção COVID 19 causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Nota Técnica nº 8/2020. COCAM/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS. [Cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/pdf/96>.
50. Sociedade Brasileira de Pediatria [homepage on the Internet]. Aleitamento materno em tempos de COVID-19 – recomendações na maternidade e após a alta. [cited 2020 Aug 20]. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/22467f-NA\\_-AleitMat\\_tempos\\_COVID-19\\_-na\\_matern\\_e\\_apos\\_alta.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22467f-NA_-AleitMat_tempos_COVID-19_-na_matern_e_apos_alta.pdf).
51. World Health Organization [homepage on the Internet]. Pregnancy, childbirth, breastfeeding and COVID-19. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/emergencies/COVID-19-pregnancy-ipc-breastfeeding-infographics/en/>.
52. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Atenção à saúde do recém-nascido no contexto da infecção pelo novo coronavírus. Nota Técnica COCAM/CGCIVI/ DAPES/SAPS/MS Nº 6/2020. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <http://www.crn2.org.br/crn2/conteudo/nt%206.pdf>.
53. Carvalho WB, Gibelli MAC, Krebs VLJ, Calil VMLT, Nicolau M, Johnston C. Neonatal SARS-CoV-2 Infection. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;375:e1996.
54. De Bernardo G, Giordano M, Zollo G, Chiattò F, Sordino D, De Santis R et al. *J Perinatol*. 2020;6:1-8.
55. Wardell H, Campbell JI, Vanderpluym C, Dixit A. SARS-CoV-2 infection in febrile neonates. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020; 10.1093/jpids/piaa084.
56. Coronado Munoz A, Nawaratne, McMann D, Ellsworth M, Jon Meliones J, Boukas K. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):e49.
57. Schwartz DA. An analysis of 38 women with COVID-19, their newborn infants and maternal fetal transmission of SARS- COV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;10.5858/arpa.2020-0901.
58. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020;81:1-8.
59. Grupo Força Colaborativa COVID-19 Brasil. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. [cited 2020 Aug 20]. Available from: <http://www.acm.org.br/grupo-forca-colaborativa-covid-19-brasil-orientacoes-sobre-diagnostico-tratamento-e-isolamento-de-pacientes-com-covid-19/>.
60. Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders and Pediatric Committee of Medical Association of Chinese People's Liberation Army. A Contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(4):258-259.

61. Gregorio-Hernández R, Escobar-Izquierdo AB, Cobas-Pazos J, Martínez-Gimeno A. Point-of-care lung ultrasound in three neonates with COVID-19 Eur J Pediatr. 2020;179(8):1279-1285.
62. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus testing—United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003;52(14):297-302.
63. World Health Organization [homepage on the Internet]. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
64. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20067835v1>
65. Canadian Pediatric Society [homepage on the Internet]. NICU care for infants born to mothers with suspected or proven COVID-19. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.cps.ca/en/documents/position/nicu-care-for-infants-born-to-mothers-with-suspected-or-proven-covid-19>.
66. American Academy of Pediatrics [homepage on the Internet]. FAQs: Management of infants born to mother with suspect or confirmed COVID-19. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>
67. Lyra JC, Rebello CM, Caldas JPS, Rugolo LMS, Sadeck LRS, de Almeida MFB et al. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Recomendações para cuidados e assistência ao recém-nascido com suspeita ou diagnóstico de covid-19 – versão 3. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.spusp.org.br/2020/06/25/recomendacoes-para-cuidados-e-assistencia-ao-recem-nascido-com-suspeita-ou-diagnostico-de-covid-19-versao-3/>
68. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC et al. Diagnostic accuracy of serological tests for Covid-19: Systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;10.1136/bmj.m2516.
69. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo YS, Diaz J, Agarwal A et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020;10.1136/bmj.m3379.
70. Kawakami MD, de Almeida MFB, Guinsburg R. Sociedade de Pediatria de São Paulo. Reanimação do RN de mãe com suspeita ou confirmação de Covid-19 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.spusp.org.br/2020/08/06/reanimacao-do-rn-de-mae-com-suspeita-ou-confirmacao-de-covid-19/>
71. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage on the Internet]. Orientações para prevenção e vigilância epidemiológica das infecções por SARS-CoV-2 (COVID-19) dentro dos serviços de saúde. Nota Técnica [cited 2020 Sept 22]. Available from: [https://www20.anvisa.gov.br/securancadopaciente/index.php/alertas/item/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-n-07-2020-atualizada-em-17-09-2020?category\\_id=244](https://www20.anvisa.gov.br/securancadopaciente/index.php/alertas/item/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-n-07-2020-atualizada-em-17-09-2020?category_id=244)

### \*Relatores:

**Maria Regina Bentlin**  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP  
**Maria Fernanda Branco de Almeida**  
Escola Paulista de Medicina da UNIFESP  
**Sérgio Tadeu Martins Marba**  
Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP  
**Ruth Guinsburg**  
Escola Paulista de Medicina da UNIFESP  
**Celso Moura Rebello**  
Hospital Israelita Albert Einstein  
**Jamil Pedro de Siqueira Caldas**  
Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP  
**João César Lyra**  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

**Lígia Maria Suppo de Souza Rugolo**  
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP  
**Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck**  
Faculdade de Medicina da USP  
**Marina Carvalho de Moraes Barros**  
Escola Paulista de Medicina da UNIFESP.  
**Marta Mataloun**  
Médica Neonatologista do DC Neonatologia da SPSP  
**Renata Mascaretti**  
Médica Neonatologista do DC Neonatologia da SPSP  
**Roseli Calil**  
Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP  
**Suely Dornellas do Nascimento**  
Escola Paulista de Medicina da UNIFESP