

Gravidez e citocinas inflamatórias, uma correlação com o COVID 19 - Revisão sistemática

Pregnancy and inflammatory cytokines, a correlation with COVID 19 - Systematic review

Delmoro A.¹, Camilo F.¹, Salles B.¹

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

O Sars-Cov-2, agente etiológico da covid-19, propagou-se rapidamente pelo mundo, tornando-se uma pandemia. De acordo com a Organização Pan Americana de Saúde, até o dia 4 de setembro de 2020, foram confirmados no mundo 27 578520 casos de COVID-19 e 902 669 mortes, e o quadro é mais delicado quando se trata de pacientes portadores de doenças crônicas e gestantes. Na gestação são comuns processos inflamatórios que são considerados normais, porém isso pode ser potencializado caso haja a contaminação com Sars-Cov-2. O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura correlacionando o Sars-Cov-2 com as citocinas liberadas pela placenta. Para o seu desenvolvimento foi feita uma busca eletrônica em diversas bases de dados.

A literatura demonstra um forte indício de que as citocinas inflamatórias produzidas naturalmente pela gestante e pela placenta estão relacionadas com o agravamento quando em contato com o Sars-Cov-2, o que leva a possíveis danos para o feto.

De acordo com o levantamento realizado, fica evidente que o controle quantitativo de citocinas inflamatórias poderá ser visto como um dos alvos na tentativa de minimizar os efeitos danosos da COVID-19.

Palavras-chave: Citocinas, gravidez, inflamação, infecções por coronavírus.

ABSTRACT

The Sars-Cov-2, the etiological agent of COVID-19, spread rapidly throughout the world, becoming a pandemic. According to the Pan American Health Organization, as of September 4, 2020, 27,578,520 cases of COVID-19 and 902,669 deaths were confirmed worldwide, and the condition is more sensitive when it comes to patients with chronic diseases and pregnant women. In pregnancy the inflammatory processes are considered normal, but this can be enhanced if there is contamination with the Sars-Cov-2. The present work aims to perform a literature review correlating Sars-Cov-2 with cytokines released by the placenta. For its development an electronic search was made in several databases.

Literature reveals there is a strong indication that inflammatory cytokines produced naturally by pregnant women and placenta are related to worsening when in contact with Sars-Cov-2, which leads to possible damage to the fetus. According to the survey, it is evident that quantitative control of inflammatory cytokines can be seen as one of the targets in an attempt to damage effects of COVID-19.

Keywords: Cytokines, pregnancy, inflammation, coronavirus infections.

¹ Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Alfenas. Minas Gerais (MG), Brasil.

Autor para correspondência: bruno.alfenas@hotmail.com; Rodovia MG 179, Km 0 - CEP 37132-440 – Alfenas (MG), Brasil.

Submetido/Submitted: 11 janeiro 2021 | Aceite/Accepted: 15 fevereiro 2021

INTRODUÇÃO

Grande responsável pela pandemia atual, o coronavírus 2 (SARS-CoV-2) pertencente à família Coronaviridae foi descoberto no ano de 2019, o que lhe atribuiu o nome de COVID-19¹. Trata-se de uma doença que varia desde períodos assintomáticos até quadros mais graves como insuficiência respiratória².

Num período de 18 anos surgiram três novos tipos de coronavírus². Alguns casos ficaram mundialmente conhecidos, como a síndrome respiratória aguda, que em novembro de 2002 tornou-se epidémico e atingiu 29 países diferentes, e mais recente em 2012, com o aparecimento do Mers, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio³.

Segundo uma divulgação feita pela Fiocruz (2020) há indícios de que tudo se tenha iniciado no mercado de peixes e animais exóticos em Wuhan, na China. Os primeiros resultados positivos para o COVID-19 aconteceram em 31 de dezembro de 2019^{4,5}.

Os estudos ainda procuram confirmação se houve hospedeiro intermediário para esse processo de contaminações, pois em infeções passadas o morcego era a base de todos os saltos juntamente com outro animal que servisse como intermediário^{2,6}. Além disso, devido à semelhança entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2, os estudos sugerem que os pangolins podem ser os hospedeiros intermediários⁵.

Em 2019, o COVID-19 foi o responsável pela síndrome respiratória aguda grave e ganhou destaque mundial, pois em 30 de janeiro de 2020 a OMS declarou a infeção causada pelo SARS-COV 2 uma pandemia^{2,4}.

Uma das grandes preocupações da COVID-19 é a presença de morbididades no paciente diagnosticado, o que gera um grande fator de risco, podendo causar o agravamento da doença^{7,8}. Por outro lado, gestantes são grupos onde há maior vulnerabilidade perante surtos infecciosos⁹. Durante esse período, o corpo demonstra

diferentes modificações, como: vasculares, metabólicas, endócrinas e imunológicas¹⁰. Fisiologicamente, gestantes apresentam uma resposta imunológica natural, porém, ao adquirir a doença, o sistema imune tenta impedir a progressão da doença e passa a produzir uma resposta inflamatória exacerbada chamada de “Tempestades de Citocinas”, podendo potencializar os efeitos sintomatológicos. Desse modo, pondera-se que gestantes podem ser mais suscetíveis à infeção por COVID-19 do que os demais¹¹.

OBJETIVOS

Este é um trabalho de revisão com o objetivo de correlacionar os principais problemas acometidos pela COVID-19 e o aumento exacerbado de citocinas inflamatórias em gestantes e sua importância frente aos receptores de ACE2 a fim de elucidar os principais mecanismos fisiopatológicos baseados na literatura.

MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho realizado não envolveu o uso de dados de seres humanos nem requereu qualquer tipo de avaliação clínico-laboratorial e, assim, não necessitou de aprovação pelo Comitê de Ética. Nenhum conflito de interesse é demonstrado pelo autor. O estudo trata-se de pesquisa bibliográfica, constituída de livros e artigos científicos. Foi efetuada uma revisão de literatura sistemática sobre o tema através de revistas acadêmicas científicas e artigos, através de bancos de dados, tais como Scielo, Pubmed, Science direct e Wiley Online Library, de modo que comparasse diferentes informações encontradas nestas plataformas, listando as principais condições que induz a gestante a produção de citocinas inflamatórias na tentativa de combater o Sars-Cov-2, assim como a ação delas. Foram pesquisados utilizando os seguintes descritores: COVID-19, Gestação, citocinas inflamatórias, sistema renina-angiotensina-aldosterona, fisiopato-

logia gestacional e infecção viral.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 1994 e 2020, originais, em língua portuguesa, inglesa, francesa, chinesa, indiana e espanhola que obedeciam às palavras chaves descritas. Foram excluídos editoriais e opiniões.

FISIOPATOLOGIA DO COVID-19

Cada célula infectada pelo SARS-CoV-2 produz milhares de novas partículas virais que se espalham para brônquios, eventualmente atingem os alvéolos, e órgãos extrapulmonares, causando pneumonia e infecções orgânicas direcionadas¹². Nos pacientes em estado grave a progressão da doença será rápida, sendo comum nesse estágio o surgimento da síndrome de aflição respiratória aguda (ARDS), que tem como uma de suas consequências a falência crítica de diversos órgãos¹²⁻¹⁴.

Testes realizados por Hoffmann *et al*¹⁵, demonstraram que o SARS-CoV-2 faz uso do receptor ACE2 para entrar nas células do hospedeiro e utiliza o serino-protease transmembrana 2 (TMPRSS2) para priming de proteína S (figura 1)^{10,13}.

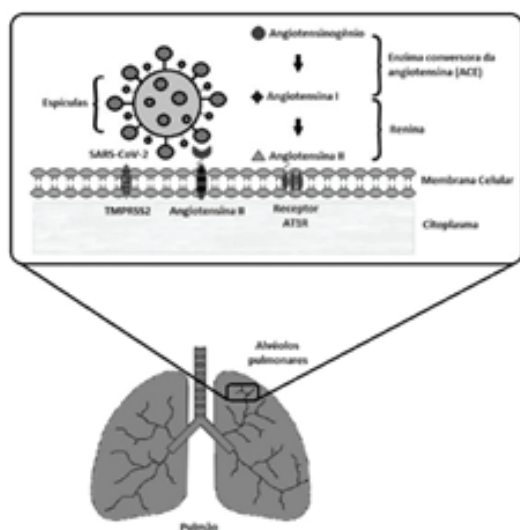


Figura 1. Mecanismo de infecção ACE2 pelo SARS-COV 2

Fonte: Adaptado de Adaptado de Devaux *et al.*, 2020¹³

Depois da infecção, ocorre um acúmulo de células imunes nos pulmões, especialmente macrófagos e monócitos. Esses monócitos provavelmente são recrutados por quimiocinas (CXCL10 e CCL2) e Interleucina (IL-) 1B, IL-6, IL-12) produzidas pelas células epiteliais infectadas, estando associadas à inflamação pulmonar, enquanto o interferon induz a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) que permite a infecção de outras células. O papel da ACE2 é a transformação da angiotensina I em angiotensina 1-9 e angiotensina II em Angiotensina 1-7. Esse produto tem efeitos vasodilatadores, anti-inflamatório e favorecem a diurese¹⁶⁻¹⁹.

Quando o Sars-CoV-2 entra no organismo, não há mais síntese de Ang (1-7), levando ao acúmulo de Ang II que se liga em recetores AT1R, levando a sinais pró-inflamatório, desencadeando danos nos tecidos como: pulmão e coração, causando também uma hipertensão¹³.

TRANSMISSÃO COVID-19

Muitos tipos de vírus utilizam de hospedeiro intermediário, animais como morcegos, camelos ou chimpanzés²⁰⁻²⁴. Os hospedeiros naturais de SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 são morcegos-ferraduras chineses, que estão estritamente relacionados com o SARS-CoV²⁵⁻²⁷. Para o SARS-CoV-2, novos estudos sugerem o pangolin como hospedeiro intermediário, responsável pela transferência para humanos²⁸.

Porém esta hipótese ainda não está totalmente confirmada. No final de fevereiro de 2020 surgiu uma preocupação a mais, quando um cão em Hong Kong confirmou positivo para o novo coronavírus, do qual foi o primeiro relato de transmissão de humanos para animais^{29,30}. Em agosto de 2020 a OMS⁴ relatou que não há motivos para que haja medidas contra animais de estimação que possam prejudicar o seu bem-estar²⁹.

Segundo Rizou *et al*³¹ Food and drugs administration (FDA)³² e OMS⁴, não há evidências até o momento de que haja transmissão por

meio de alimentos. De acordo com o FDA³² os alimentos não havia sido identificado como via de transmissão no Sars-Cov nem no Mers. Porém, alguns hábitos alimentares exóticos podem oferecer maiores riscos de contaminações para o homem^{31,33,34}.

A transmissão entre humanos ocorre de algumas maneiras diferentes, a principal delas é através de gotículas aéreas e o contato³⁵⁻³⁷. Segundo Kai-wang *et al*³⁸, nas células da cavidade oral epitelial ocorre a expressão do recetor ACE2, grande responsável pela patogênese do COVID-19. Uma das hipóteses para os casos assintomáticos, propõe através de observações clínicas que as glândulas salivares podem servir como reservatório para o vírus, pois, antes das lesões pulmonares surgirem é possível encontrar RNA do SARS-CoV-2 na saliva³⁹. Estudo realizado em setembro de 2020, por Sharif-Askari *et al*⁴⁰, relataram que os receptores responsáveis pela entrada do vírus nas células, tanto ACE2 como TMPRSS2 são consideravelmente mais expressos no epitélio nasal do que nos tecidos inferiores das vias aéreas pulmonares. Por serem partículas extremamente pequenas, até o ato de respirar de forma mais ofegante pode expelir gotículas de saliva⁴¹.

Estudo publicado em abril de 2020, relatam uma existência do vírus em amostras de fezes⁴², de saliva⁴³ e uma possibilidade de transmissão vertical, ou seja, a contaminação do feto através da mãe⁴⁴.

Embora estudos sugerem que o SARS-CoV-2 possam estar presentes em amostras fecais de pacientes positivos, a detecção de material genético viral nas amostras não indica necessariamente que houve uma contaminação pela transmissão fecal⁴⁵. Regiões do trato gastrointestinal possuem receptores de (ACE2), a transmissão fecal-oral torna-se explicitamente relevante³⁸.

De acordo com as últimas atualizações de 21 de agosto de (2020)⁴, embora estudos iniciais sugiram que o vírus possa estar presente nas fezes, até o momento não houve relatos

de transmissão fecal-oral da COVID-19.

Em gestantes ainda não se sabe com certeza se ocorre transmissão vertical. Sabe-se que a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é altamente expressa na placenta, sendo que as células sinciciotrofoblastos são constantemente infectadas pelo Sars-CoV-2, mas com poucas evidências de infecção dos fetos^{37,46}.

Através de achados histopatológicos de placentas de gestantes que testaram positivo, Shanes *et al*⁴⁷, ao examinar 16 placentas de pacientes que tiveram Sars-CoV-2 durante a gestação, perceberam que as placentas apresentavam maiores chances de desenvolver mal perfusão vascular materna (MVM), vasos maternos anormais, maturação villous retardada, corangiose e trombo intravenoso. Há relatos de recém-nascidos de mães confirmadas para COVID-19 onde, após os testes serem confirmados positivos, surgiram sintomas como falta de ar, sugerindo que a contaminação tenha ocorrido durante o parto, entrando pelas vias respiratórias do bebê, provindo da mãe⁴⁸. Segundo Zeng *et al*⁴⁹, após acompanharem os registros clínicos e resultados laboratoriais em nove gestantes, confirmadas com COVID-19, foi possível detetar a presença do Sars-CoV-2 no fluido amniótico, sangue do cordão umbilical e nas amostras de leite materno em seis gestantes.

A hipótese de que possa haver uma transmissão vertical se dá por conta das informações obtidas com o Sars-CoV em 2002, que tinha esse meio de transmissão bem definido através do recetor ACE2, semelhante ao Sars-CoV-2, recetor esse que é bem expresso na placenta²⁵. Durante a gestação normal, ocorre a ativação do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) na placenta através do aumento local de (ACE2), tendo recetores presentes em toda região placentária, desempenhando um papel crucial no controle das funções vasculares⁵⁰. Quando há uma anormalidade na ACE2, haverá uma desregulação de

RAAS placentário, que é crucial no controle de infecções durante a gestação e podendo levar até mesmo ao surgimento de lesões⁵¹. Observações feitas por Kotlyar *et al*⁵² dizem que a transmissão vertical vem acontecendo numa pequena parcela das gestantes infectadas, ocorrendo em especial no terceiro trimestre de gravidez. Contudo, nos casos que se sugerem uma transmissão vertical, é possível demonstrar através da imunohistoquímica, uma viremia materna e que o vírus consegue atingir a placenta e uma viremia neonatal após infecção placentária⁵³. Um estudo realizado em julho, com 31 grávidas contaminadas com o novo coronavírus (SARS-CoV-2), relatou a presença de carga viral na vagina, na placentas e no sangue do cordão umbilical. Também foram encontrados a presença de anti-SARS-CoV-2 em amostra de leite. Essas novas evidências indicam uma possível transmissão vertical em grávidas positivas para SARS-CoV-2⁵⁴. Vivant *et al*⁵⁵, conseguiram demonstrar que a infecção transplacentária por COVID-19 é possível durante as últimas semanas de gestação, quando a expressão de ACE2 está muito elevada na placenta.

COVID-19 E GESTAÇÃO

Ao decorrer da gestação há um aumento da suscetibilidade a infecções, principalmente quando o sistema cardiorrespiratório é afetado, ocorrendo assim uma progressão rápida à insuficiência respiratória na grávida^{56,57}. A necessidade de oxigênio aumenta, fazendo com que a frequência respiratória da gestante aumente 26% a mais do que o normal para suprir as necessidades do feto⁵⁸⁻⁶⁰. Haverá uma adaptação cardiometabólica na gestante, levando a um aumento do débito cardíaco de 30 a 50%⁶¹. Essa elevação da capacidade cardíaca se dá pelo fato de que na gravidez há uma maior necessidade de irrigação sanguínea nos órgãos como: útero e placenta (crescimento fetal), rins (aumento de necessidade sanguínea em 500ml/min), glândulas mamárias e outros órgãos^{62,63}.

Através de um estudo relatando os riscos da gravidez no Sars, Mers e COVID-19, Di Mascio *et al*⁶⁴ revelou que >90% das gestantes hospitalizadas como infecção da classe coronavírus apresentaram pneumonia, significando um risco maior de complicações quando comparadas com a população em geral, já se tratando do COVID-19, ele foi associado a altas taxas de pré-eclâmpsia, parto cesáreo e morte do feto⁶⁵⁻⁶⁷.

Na gravidez normal o sistema renina-angiotensina (SRA) aumenta a produção de produtos bio enzimáticos, como a angiotensina 2 (Ang 2), responsável por exercer funções locais em tecidos onde é produzida (rins, vasos e coração) e metodicamente mantendo a homeostase cardiovascular^{68,69}. Na placenta é expressa uma grande quantidade de ACE2, que converte altos níveis de Ang 2 e Ang-(1-7) nos quais tem produção sistêmica e tecidual, atuando através de recetores que estão acoplados numa proteína G70⁷⁰⁻⁷⁵. Com isso, numa desregulação, as gestantes podem estar num risco elevado de complicações, visto que a ACE2 tem um papel central nas complicações da COVID-19 (Figura 1). Se houver uma redução da atividade do ACE2, poderá ocorrer problemas como, vasoconstrição, inflamação e efeitos pró-coagulopáticos^{17,16}.

Durante o terceiro mês da gravidez ocorre um período pró-inflamatório, onde a gestante fica suscetível a alguns vírus, colocando-a num grupo de risco⁷⁷. Neste momento ocorre um aumento no número de células imunes na região embrionária, tais como, células T regulatórias (3-10%), macrófagos (20-25%) e leucócitos, onde 70% delas são células *Natural killer* (NK), sendo que na ausência dessas células o trofoblasto não irá conseguir fazer sua função, que é a implantação e nutrição do embrião⁷⁸⁻⁸⁰. O primeiro trimestre da gravidez é quando também acontece a placentação, que é comparado a uma “ferida exposta” na qual necessita de uma resposta inflamatória muito forte, por isso é chamada de fase pró-inflamatória⁸¹.

Nesse período é de fundamental importância que o blastocisto rompa o revestimento epitelial do útero para iniciar o processo de formação embrionário da placenta; logo após, há uma substituição dos trofoblastos do endotélio e músculo liso vascular da mãe para garantir um suprimento sanguíneo ao feto⁸². Nesse momento, células invasoras, células reparadoras e células prestes a desintegrar formam um ambiente inflamatório que é essencial para um reparo eficiente do epitélio uterino e remoção de detritos celulares⁸³. Para não ocorrer uma rejeição do feto, a progesterona induz uma resposta das células T Helper 2 (Th2), responsável por diminuir o número de células NK através do indução de citocinas como IL-15 e o hormônio prolactina, que irão regular a proliferação de NK (figura 2)⁸⁴.

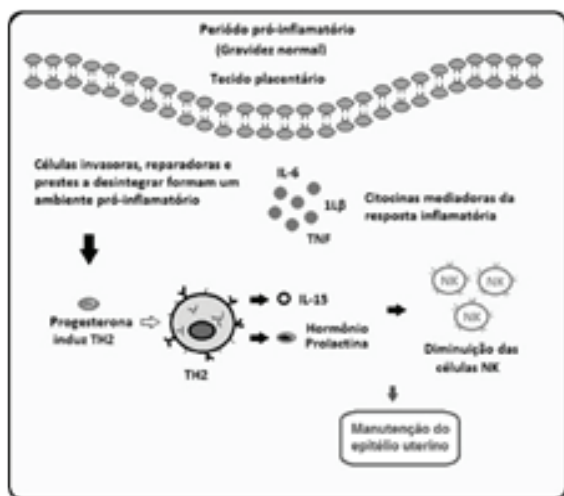


Figura 2. Citocinas inflamatórias na gestação normal.

Fonte: Autoria própria.

Algumas citocinas estão aumentadas no terceiro trimestre de gestação, sendo importantes mediadoras das respostas inflamatórias, como: IL β , IL-6 e TNF, encontradas em vários tecidos durante a gestação^{85,86}. Nessa fase, a gestante será afetada, pois o corpo estará se adaptando a presença do feto (tabela 1)⁸².

Tabela 1. Funções das principais citocinas relacionadas com a gestação

Citocinas	Função
IL-1	Pró-inflamatória com múltiplos efeitos locais e sistêmicos
IL-2	Fator de proliferação e diferenciação de células T, NK e B; induz a geração e ativação de células T reguladoras
IL-4	Polariza a reação para padrão Th2; fator de proliferação de células B e Th2 e induz IgE
IL-6	Pró e anti-inflamatória e induz proteínas de fase aguda
IL-10	Anti-inflamatória e imunoreguladora; inibe a ativação das células apresentadoras de antígenos (APCs)
IL-12	Polariza para Th1; indutora de IFN γ
IL-15	Induz proliferação de células NK, NKT e T de memória
IL-17	Pró-inflamatória e induz IL-1, IL-6, TNF e quimiocinas
IL-18	Indutora de produção de interferons
TNF- α	Pró-inflamatória e atua em conjunto com IFN
TGF- β	Efeito inibidor sobre a resposta proliferativa dos linfócitos, impede a polarização para Th1 e Th2, induz linfócitos B a produzirem IgA
IFN- γ	Pró-inflamatória e citocina que define padrão Th1, inibe padrão Th2 e induz ativação de macrófagos de linfócitos B, apresentação de antígenos para os linfócitos T CD4

Fonte: Adaptado de Daher e Mattar (2009)⁸⁷ e Feliciano *et al.* (2012)⁸⁸. Legenda: il = interleucina; tnf = fator de necrose tumoral; ifn = interferon; tgf = fator transformador de crescimento

A placenta cria um mecanismo de proteção contra o vírus, esses mecanismos são conhecidos por proteger o feto contra infecções virais, no entanto, não necessariamente irá proteger a mãe induzindo uma resposta imune que criará uma vulnerabilidade para a gestante⁸⁹. Mor *et al* (2011)⁸² e Tong

e Abrahams (2020)⁹⁰ declaram que o tipo de resposta imune iniciada pela placenta determinará o desfecho da gravidez, pois uma infecção placentária será capaz de produzir citocinas inflamatórias como TNF α , INF γ , IL-12 e altos níveis de IL-6, ativando o sistema imune materno, podendo causar lesões placentárias, aborto ou até o parto prematuro.

Desta forma, durante um quadro de infecção pelo SARS-COV 2, será observado uma tempestade de citocina expressas (IL-1 β , IL-1RA, IL-7 e IL-8), que associadas a produção natural da placenta, têm sido relatado por alguns autores^{36,91,92,93} com maiores necessidades de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) (Figura 3). Nestes pacientes, foram encontrados uma maior quantidade de fatores estimulantes de neutrófilos conhecido como fator estimulante de colônia granulocítica (GCSF), composta por Proteína indutível por interferon 10 (IP10), proteína quimiotática de monocitos 1 (CCL2/MCP-1), MIP1A e TNF- α . No entanto, Huang *et al* (2020)¹⁶ e Lin *et al* (2020)⁹³ relatam que há uma alta expressão de citocinas Th1 (IL-1B IFN- γ , IP10, CCL2/MCP-1,) e Th2 (IL-4 e IL-10), produzidas pelo organismo na tentativa de conter a infecção causada pela COVID-19.

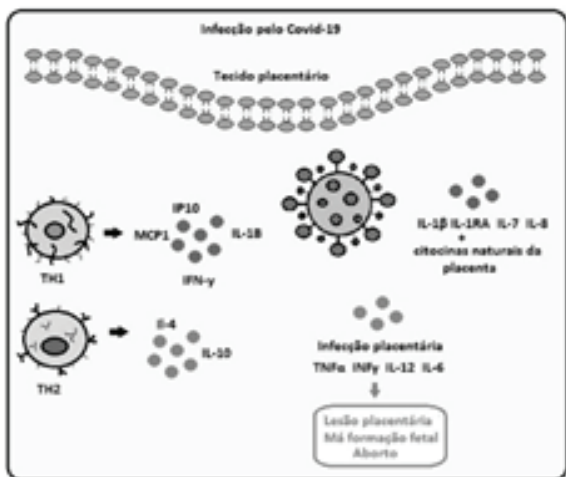


Figura 3. Citocinas inflamatórias na COVID-19. Fonte: Autoria própria

Segundo Fenizia (2020)⁵⁷ citocinas como IL-1 β e IL-6 foram encontradas no plasma de gestantes positivas para COVID-19, já no plasma dos recém nascidos houve um aumento significativo de quimiocinas como IL-8, CCL2, CCL3, CCL5 e CXCL10, realizado através de uma investigação aprofundada do perfil de citocinas/quimiocinas. Já em estudos realizados por Shanes *et al*⁴⁷ foram encontrados achados histológicos nas placentas das gestantes positiva para COVID-19, com presença de arteriopatia, lesões que refletem anormalidades na oxigenação no espaço intervilloso associado a desfechos perinatais. Com um problema na oxigenação das placentas pode levar ao sofrimento fetal crônica, causada por morbidades genéticas ou infecções congênitas, que se caracteriza pelo fato do feto dispensar os mecanismos de defesa para poder se adaptar a ausência de oxigênio, podendo levar sua morte⁹⁴.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na presente revisão foram utilizados 79 total artigos para o desenvolvimento dos quais n=11 (13,9%) abordaram a fisiopatologia do COVID-19, n=35 (44,3%) na abordagem das citocinas inflamatórias na COVID-19 e gestação e n=34 (43%) em relação às formas de transmissão. Fica evidente neste levantamento bibliográfico que assim como nos vírus anteriores, o COVID-19 também teve como responsáveis pela disseminação, os animais, onde que o portador primário é o morcego, no qual a diferença entre elas estão no portador intermediário, que no caso do COVID-19 é possivelmente o pangolim. A enzima conversora de angiotensina 2 demonstra ser um ponto crucial que possibilita a transmissão pelo novo coronavírus entre humanos, principalmente pelas gotículas de saliva, pois há uma grande expressão de recetores ACE2 nas células da cavidade oral.

Por outro lado, a proteína spike (S), tem afinidade pelo recetor de Angiotensina 2

(ACE2), que está presente em diversos órgãos, como pulmões, rins e pâncreas, mas também é expresso nas vias nasais, sendo uma das responsáveis dos casos assintomáticos.

A gravidez em si gera um processo inflamatório, aumentando a capacidade respiratória em até 26% e de 30 a 50% do débito cardíaco. A literatura tem demonstrado que as citocinas produzidas pela infecção do coronavírus irá potencializar os efeitos já causados pela própria gravidez. A placenta pode iniciar um processo inflamatório em caso de necessidade, produzindo citocinas como TNF α , INF γ , IL-12 e altos níveis de IL-6, que em contrapartida pode causar lesões placentárias, aborto ou até mesmo parto prematuro. Já em infecção pelo COVID-19, pode ocorrer uma situação denominada de “tempestade de citocina”, com expressão de diversas citocinas como IL-1 β , IL-1RA, IL-7 e IL-8 podendo haver outros tipos. Já em alguns estudos realizados, foram encontrados em pacientes internados, citocinas como a TNF- α , e ainda relatam uma alta expressão de TH1 (IL-1B IFN- γ , IP10, MCP-1) e TH2 (IL-4 e IL-10), sugerindo que elas são responsáveis por tentar eliminar a inflamação causada pelo COVID-19.

CONCLUSÃO

Diante dos problemas provocados pelo SARS-CoV 2, é indiscutível a importância dos receptores de ACE2 na infecção com consequente aumento da ang 2, podendo causar mais processos inflamatórios e diminuição da produção de ang 1-7, responsável pela vasodilatação das gestantes. Essas desregulações podem aumentar drasticamente o processo inflamatório na gestante e levar a complicações graves.

De acordo com o levantamento realizado, fica evidente que o controle quantitativo de citocinas inflamatórias poderá ser visto como um dos alvos na tentativa de minimizar os efeitos danosos da COVID-19. Por outro lado, abre a possibilidade de sua uti-

lização no prognóstico da infecção na gestante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jornal da USP. COVID-19: o que se sabe sobre a origem da doença. São Paulo, 2020. Acesso em: 28 set. 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/artigos/covid2-o-que-se-sabe-sobre-a-origem-da-doenca/?fbclid=IwAR2ejSMaRBIu8yypBaMRXTbq6l62z6KtKigOdLKaSdBE-g6zm-2wyTnZ8dU>.
2. Instituto brasileiro de informação em ciência e tecnologia. Metodologia das revisões sistematicas. 2020. acesso em 01/21. disponível em: Revisões Sistemáticas – Evidências Covid 19 (ibict.br).
3. Antunes BBP; Peres ITP; Baião FA; Ranzani OT; Basto LSL; Silva AAB; Souza GFG; Marchesi JF; Dantas LF; Vargas SA; Maçaira P; Hemacher S; Bozza FA. Progressão dos casos confirmados de COVID-19 após implantação de medidas de controle. Rev Bras Ter Intens. 2020; 32(2):213-223.
4. Organização Mundial da Saúde. Coronavírus. In: Doença coronavírus (COVID-19) pandemia. Acesso em: 27 set. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19-pandemic>.
5. Liu YC; Kuo RL; Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history, Biomed Journ.2020.
6. Belasco AGS; Fonseca CD. Coronavírus 2020. Rev Bras Enferm, São Paulo. 2020; 73(2):1-2.
7. Hussain A; Bhowmik B; Moreira NCV. COVID-19 e diabetes: Conhecimento em andamento. Pesq. de Diab. e Prát. Clín. 2020; 163.
8. Brito SBP; Braga IO; Cunha CC; Palácio MAV; Takenami L. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. Rev. vid. em deb.2020;8(2):54-63.
9. Albuquerque Lidiane Pereira de, Monte

- Ana Vitória Leite, Araújo Regina Maria Sousa de. Implicações da covid-19 para pacientes gestantes. *Electronic journal collection health*. 2020;:2178-2091.
10. Viana P. Imunorregulação da gestão: rumo ao sucesso. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.
11. Cao YC; Deng XQ; Dai sx. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing covid-19: an evaluation of the evidence. *Guangdong - China*, Acesso em: 26 mar. 2020.
12. Wang S; Guo L; Chen L; Liu W; Cao Y; Zhang J; Feng L. A Case Report of Neonatal 2019 Coronavirus Disease in China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):853-857.
13. Devaux CA.; Rolain JM; Raout D. ACE2 recetor polymorphism: susceptibility to sars-cov-2, hypertension, multi-organ failure, and covid-19 disease outcome. *Journal Of Microbiology, Immunology And Infection*. 2020;53(3):425-435.
14. Hirano T; Murakami M. COVID-19: a new virus, but a familiar recetor and cytokine release syndrome. *Immunity*. 2020;52(5):731-733.
15. Hoffmann M; Kleine-weber H; Schroeder S; Kruger N; Herrler T; Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
16. Huang YF; Bai C; He F; Xie Y; Zhou H. Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharmacological Research*. 2020;158. p. 1-10, ago.
17. Zhang C; Wu Z; Li JW; Zhao H; Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 recetor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *International Journal Of Antimicrobial Agents*. 2020;55(5):1-6.
18. Coperchini F; Chiovato L; Croce L; Magri F; Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-recetor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020;53:25-32.
19. Júnior HM. Hipertensão arterial resistente (HAR). *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2019;26(2):2-26.
20. Junejo Y; Ozaslan M; Safdar M; Khailany R; Rehman S; Yousaf W; Khan MA. Gene Report. Novel SARS-CoV-2/COVID-19: Origin, pathogenesis, genes and genetic variations, immune responses and phylogenetic analysis. 2020;20.p. 1-7.
21. Dominiciano F. Corona Vírus. In: Coronavírus bovino (BCov) é diferente do vírus da Covid-19. 2020. Acesso em: 27 set. 2020. Disponível em: <http://www.apta.sp.gov.br/noticias/coronavirus-bovino-bcov-%C3%A9-diferente-do-v%C3%ADrus-da-covid-19>.
22. Yague AP. Corona Vírus. In: Coronavirus na suinocultura: atualização. 2020. Acesso em: 27 set. 2020. Disponível em: https://www.3tres3.com.br/artigos/coronavirus-na-suinocultura-atualizac%C3%A3o_189/. Acesso em: 27 set. 2020.
23. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Investig*. 2020;24(4):1619-1621.
24. Berger A.; Preiser W. SARS (síndrome respiratória aguda grave). *Enciclopédia de Saúde Ambiental*, [s. l.], 2011.
25. Liu J; Xie W; Wang Y; Xiong Y; Chen S; Han J; Wu Q. International Journal of Surgery. A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS, Wuhan, China. 2020; v. 81:1-8.
26. Guan Y; Zheng BJ; He YQ; Liu XL; Zhuang ZX; Cheung CL et al. Reports. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China, China. 2003; v. 302:276-278.

27. Azhar EI; El-Kafrawy; Sherif A; Farraj SA; HASSAN, Ahmed M; AL-SAEED, Muneera et al. Massachusetts Medical Society. Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Coronavirus, Inglaterra. 2014; v. 370:2499-2505.
28. Lam TTY; Jia N. Identificação de coronavírus relacionados ao SARS-CoV-2 em pangolins malaios. *Nature*, [s. l.]. 2020; v. 583:282-285.
29. Parry NMA. COVID-19 and pets: When pandemic meets panic. *Forensic Science International: Reports, United States*. 2020; p. 36-90.
30. Pfarma. GATO é infectado por coronavírus na Bélgica. [S. l.], 2020. Acesso em: 29 set. 2020. Disponível em: <https://pfarma.com.br/coronavirus/5366-gato-covid19.html>.
31. Rizou, M., Galanakis, IM., Aldawoud, TMS., Galanakis, CM. Safety of foods, food supply chain and environment within the COVID-19 pandemic, *Trends in Food Science & Technology*. 2020.
32. Foods and Drugs Administration. COMPRAS de Alimentos Durante a Pandemia COVID-19 - Informações para os Consumidores. EUA, 2020. Acesso em: 26 set. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/137009/download>.
33. Shereen MA; Khan S; Kazmi A; Bashir N; Siddique R. *Journal of Advanced Research*. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. 2020; v. 24:p. 91-98.
34. Fioratti C. Animais silvestres. In: O que são os mercados chineses de animais silvestres? Acesso em: 27 set. 2020. Leia mais em: <https://super.abril.com.br/sociedade/o-que-sao-os-mercados-chineses-de-animais-silvestres/>.
35. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. *Virology, Epidemiologia, Patogênese e Controle do COVID-19*. Vírus. 27 de março de 2020;12(4):372.
36. She J; Jiang J; Ye L; Hu L; Bai C; Song Y. *Clin Trans Med*. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies, China. 2020; v. 19;(9):1-7.
37. Silva RS; Jardim ACG; Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clinical Oral Investigations, Canada*, 2020;24, p.1619-1621.
38. Kai-Wang K; Tsang OTY; Leung WS; Tam AR; Wu TC; Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:565-574.
39. Xu J; Li Y; Gan F; Du Y; Yao Y. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. *Journal of Dental Research*. 2020;99(8).
40. Sharif-Askar NS; Sharif-Askar FS; Alabed M; Temsah MH; Heialy SA; Hamid Q et al. Airways Expression of SARS-CoV-2 Recetor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*. 2020;18:1-6.
41. Fini, MB. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncology*. 2020;108.
42. Fini, MB. What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncology*. 2020;105.
43. Heller L; Mota C; Greco D. Transmissão fecal-oral COVID-19: Estamos fazendo as perguntas certas. *Science of the total environment, Brasil*, v. 729, 2020.
44. Pumbed. Possível transmissão vertical de SARS-CoV-2 de mãe infectada para seu recém-nascido. [S. l.], 2020. Acesso em: 29 set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.com.br/possivel-transmissao-vertical-de-sars-cov-2-de-mae-infectada-para-seu-recem-nascido/>.
45. Amirian S. Potencial transmissão fe-

- cal de SARS-CoV-2: Evidências atuais e implicações para a saúde pública. *Revista Internacional de Doenças Infecciosas*. 2020;95(3):363-370.
46. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19, Placenta. 2020;99. p 45-49.
47. Shanes ED; Mithal LB; Otero S; Azad HA; Miller, Emily S; Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *AM J CLIN Pathol*, 2020;154, p. 23-32.
48. Zeng H; Xu C; Fan J; Tang Y; Deng Q; Zhang W et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *American Medical Association*, 2020;154, p. 23-32.
49. Zeng H; Guo J; Wang C. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet, China*, 2020;395(10226):809-815.
50. Gao Q; Li X; Zhou X; Liu B; Tang J; Na L et al. Pathophysiological Roles and Disorders of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Nitric Oxide During Perinatal Periods. *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology.*, China, 2020;49, p. 869-889.
51. GAO, Qinqin; LI, Xing; ZHOU, Xiwen; LIU, Bailin; TANG, Jiaqi; NA, Li et al. A novel mechanism of angiotensin II-regulated placental vascular tone in the development of hypertension in preeclampsia. *Oncotarget, China*, 2017; (19):30734-30741.
52. Kotlyar A; Grechukhin O; Chen A; Popkhadze S; Grimshaw A; Tal O; Taylor HS et al. Vertical Transmission of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2020).
53. Algarroba GN; Rekawek P; Vahanian SA; Khullar P; Palaia T; Peltier MR et al. Resposta. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun 9:S0002-9378(20)30633-5.
54. Fenizia C; Biasin M; Cetin I; Vergani P; Mileto D; Spinillo A et al. In-utero mother-to-child SARS-CoV-2 transmission: viral detection and fetal immune response. *Unit of Obstetrics and Gynecology, Italia*, 2020.
55. Vivanti A; Vaulo-Fellous C; Prevot S; Zupan V; Suffe C; Cao J et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Research Square, Paris*, p. 1-10, 2020
56. Silva GAS; Silva SP; Costa MAS; Silva AR; Alves RRV; Tenório CAM et al. SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 infections in pregnancy and fetal development. *Jornal de Ginecologia Obstetrícia e Reprodução Humana*, [s. l.], 26 jun. 2020.
57. Dashraath P; Wong LJ; Jing LJ; Lim MXK; Lim LM; Li S; Biswas A et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, [s. l.], v. 222, 23 mar. 2020.
58. Evans, PJ; Rajappan K; Stocks GM. Cardiorespiratory symptoms during pregnancy – not always pulmonary embolism. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, [s. l.], 2006.
59. Siddiqui AH; Tauheed N; Ahmad A; Mohsin Z. Função pulmonar em mulheres com gestação única ou gemelar avançada e sem complicações*. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s. l.], 2014.
60. Fonseca ACR; Belfort AFL; Marques ALMF; Reis BS; Paiva BBM; Pereira GTR et al. Parada cardiorrespiratória durante a gestação: revisão da literatura. *Rev Med Minas Gerais*, [s. l.], 2014
61. Gabbe PT; Reno R; Clutter C; Schottke TF; Tanikka P; Calhoun K et al. Courtney D. Improving Maternal and Infant Child Health Outcomes with Community-Based Pregnancy Support Groups: Outcomes from Moms2B Ohio. *Maternal and Child Health Journal*, [s. l.], 10 jan. 2017.
62. Picon JD; Sá Ampoa- Alterações Hemodinâmicas da gravidez. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul*, [s. l.], 2005.

63. Hauspurg A; Ying W; Hubel CA; Michos ED; Ouyang P. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clinical Cardiology*, [s. l.], 15 fev. 2018.
64. Mascio DD; Khalil A; Saccone G; Rizzo G; Buca D; Liberati M et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*, [s. l.], 25 mar. 2020.
65. Varia M, Wilson S, Sarwal S et al. Hospital Outbreak Investigation Team. Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Toronto, Canada. *CMAJ*. 2003;169:285–92.
66. Assiri AM; Biggs HM; Abedi GR; Lu X; Saeed AB; Abdalla O et al. Increase in Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus Cases in Saudi Arabia Linked to Hospital Outbreak With Continued Circulation of Recombinant Virus, July 1–August 31, 2015. *Open Forum Infect Dis.*, [s. l.], 3 ago. 2016.
67. 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. *The Lancet*, [S.L.], v. 395, n. 10226, p. 809-815, mar. 2020
68. Gaparo M; Whitebread S; Kalenga MK.; Hertogh R; Crevoisier P; Thomas K. Down regulation of the angiotensin II receptor subtype AT 2 in human myometrium during pregnancy. Elsevier, peptídeos reguladores, [S. l.], p. 30-45, 19 nov. 2002.
69. Fernández-Atucha A; Fraile-Izagirre A; Bermúdez AB; Kortajaren M; Larrinaga G; Martinez-Lage P et al. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *Biol Sex Differ.*, [s. l.], 2017.
70. Lamana GL. Efeitos renais da restrição protéica materna durante a gestação e lactação na prole de ratos machos. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, [S. l.], 2019.
71. Lumbers ER. The Physiological Roles of the Renin-Angiotensin Aldosterone System and Vasopressin in Human Pregnancy. *AJP Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, [s. l.], 2014.
72. Silva NF. Análise dos efeitos renais em longo prazo do diabetes induzido durante a gestação em ratas wistar no período pós-parto. 2015. Dissertação (Mestrado em biologia Celular e Estrutural) - Universidade Federal de Uberlândia, [S. l.], 2015.
73. Assersen KB; Hoiland-Carlsen PF; Olsen MH. Renal medullary blood flow and essential hypertension. *Acta Physiologica*, [s. l.], 30 abr. 2019.
74. Barra JS. Avaliação da angiotensina II, angiotensina 1-7, receptor Mas e da enzima conversora de angiotensina 2 e do sistema renina angiotensina, em fetos com diagnóstico ultrassonográfico de crescimento intrauterino restrito. Tese (Doutorado na área de concentração em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, [S. l.], 2009.
75. Colucci JA. Sistema renina-angiotensina em tecidos de camundongos espontaneamente diabéticos. 2009. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, [S. l.], 2009.
76. Narang K; Enninga EAL; Gunaratne MDSK; Ibirogba ER; Trad ATA; Elrefaei A et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc*, [s. l.], 30 maio 2020.
77. Madsen-Bouterse SA; Romero R; Tarca AL; Kusanovic JP; Espinoza J; Kim CJ et al. The Transcriptome of the Fetal Inflammatory Response Syndrome. *Am J Reprod Immunol*, [s. l.], 2010
78. Ashkar AA; Santo JPD; Croy BA. Interferon Contributes to Initiation of Uterine

- Vascular Modification, Decidual Integrity, and Uterine Natural Killer Cell Maturation during Normal Murine Pregnancy. *Journal Of Experimental Medicine*, [s. l.], v. 192, ed. 2, 17 jul. 2000.
79. Aluvihare VR; Kallikourdis M; Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature immunology*, [s. l.], v. 5, 3 mar. 2004.
80. Shimada S; Nishida R; Takeda M; Iwabuchi K; Kishi R; Onoe K. Natural Killer, Natural Killer T, Helper and Cytotoxic T Cells in the Decidua from Sporadic Miscarriage. *Am J Reprod Immunol*, [s. l.], 2006.
81. Dekel N; Gnainsky Y; Granot I; Mor G. Inflammation and Implantation. *Am j reprod immunol* , [s. l.], 2009.
82. Mor G; Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol*, [s. l.], 24 jan. 2011.
83. Dekel N; Gnainsky Y; Granot I; Mor G. Inflammation and Implantation. *Am j reprod immunol* , [s. l.], 2009., ---Nunes PP. Produção de citocinas L1 β , IL6 e CXCL8 por explantes endometriais de novilhas azebuadas estimulados por diferentes padrões moleculares associados a patógenos. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciência animal) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária, [S. l.], 2017
84. Watanabe MAE; Gargia ECD; Carvalho GG; Matsubara NK; Ferreira ACV; Zanluqui NG et al. Gestação: um desafio imunológico. *Semina cienc. biol. saude*, [s. l.], 2014.
85. Polettini J. Análise quantitativa da expressão de citocinas inflamatórias em membranas cori nrias de gestantes com rotura prematura de membranas pré-termo. Disserta o (Mestrado em Patologia.) Programa de Pós-Gradua o em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, [S. l.], 2017.
86. Beirigo PFS. Dosagens de melatonina e de citocinas de acordo com a via de parto. 2011. Disserta o (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, [S. l.], 2011.
87. Daher S; Mattar R. Gesta o: um fen meno imunológico?. *Rev. bras. alerga imunopatol*, [s. l.], 2009.
88. Feliciano MAR; Aquino AA; Coutinho LN; Vicente WRR. Imunologia na gesta o de cadelas: revisão de literatura. *Rev. Bras. Reprod. Anim.*, [s. l.], 2012.
89. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19?, *Eur J Obstet Gynecol* (2020).
90. Tong M; Abrahams VM. Immunology of the Placenta. *Obstetrics & Gynecology Clinics*, [s. l.], 1 mar. 2020.
91. Chan JFW; Yuan S; Kok KH; To KKW; Chu H; Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet Journal*, [s. l.], 24 jan. 2020.
92. Huang C; Wang Y; Li X; Ren L; Zhao J; Hu Y;. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet Journal*, [s. l.], 15 fev. 2020.
93. Lin D; Smith MA; Elter J; Champagne C; Downey CL; Beck J et al. Porphyromonas gingivalis infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun*, [s. l.], 2003.
94. Bentlin MR; Rebello C; Barros MCM. O que   sofrimento fetal e quais suas repercussões ao longo da vida. [s. l.], 9 set. 2019. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/blog/experts-na-infancia/o-que-e-sofrimento-fetal-e-quais-suas-repercussoes-ao-longo-da-vida/>. Acesso em: 3 out. 2020.