



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

NATHÁLIA LORENA ZEFERINO ARAUJO

**ESTUDO DA REGULAÇÃO DA VIA PD-1/PD-L1 EM
GESTANTES COM COVID-19 E/OU COM PRÉ-ECLÂMPسيا**

Recife

2025

NATHÁLIA LORENA ZEFERINO ARAUJO

**ESTUDO DA REGULAÇÃO DA VIA PD-1/PD-L1 EM
GESTANTES COM COVID-19 E/OU COM PRÉ-ECLÂMPسيا**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Norma Lucena Cavalcanti
Licínio da Silva

Coorientadora: Msc. Neila Caroline
Henrique da Silva

Recife
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Araujo, Nathália Lorena Zeferino .

Estudo da regulação da via PD-1/PD-L1 em gestantes com COVID-19 e/ou com pré-eclâmpsia / Nathália Lorena Zeferino Araujo. - Recife, 2025.
101p. : il., tab.

Orientador(a): Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva

Coorientador(a): Neila Caroline Henrique da Silva

(Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências,
, 2025.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. COVID-19. 2. Interface materno-fetal. 3. Tolerância imunológica. 4. Gestação. I. Silva, Norma Lucena Cavalcanti Licinio da . (Orientação). II. Silva, Neila Caroline Henrique da . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

NATHÁLIA LORENA ZEFERINO ARAUJO

**ESTUDO DA REGULAÇÃO DA VIA PD-1/PD-L1 EM GESTANTES COM
COVID-19 E/OU COM PRÉ-ECLÂMPZIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ___ / ___ / ___

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Dra. Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva
Instituto Aggeu Magalhães- FIOCRUZ-PE/ Imunologia

Msc. Mauro César da Silva
Instituto Aggeu Magalhães- FIOCRUZ-PE/ Imunologia

Msc. Rodrigo Soares da Silva
Instituto Aggeu Magalhães- FIOCRUZ-PE/ Entomologia

Dedico este trabalho primeiramente aos meus pais, por todo amor, apoio, incentivo e esforço que me permitiu chegar até aqui. Aos meus irmãos, Victor Rafael e Lucas Vinicius, meus amores. À vovó Inês (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha mãe Gisele por todo o amor e cuidado, por sempre confiar nas minhas escolhas e acreditar no meu potencial, até mesmo quando eu não acreditei. Por sempre torcer pela minha felicidade e pelo meu sucesso Obrigada, por ser meu porto seguro e sempre me mostrar que tudo vai ficar bem, independente do que aconteça. Por ser a minha maior inspiração de mulher e de ser humano- a pessoa do coração mais doce e gentil que conheço. Como eu sempre disse “te amo daqui até o céu.

Agradeço ao meu pai Denivaldo por me apoiar em todas as minhas decisões e por sempre me fazer acreditar que sou capaz de conseguir alcançar qualquer objetivo. Obrigada por ser o meu exemplo de generosidade e humanidade e por todas as horas ouvindo milhões de músicas e debatendo sobre ciência, política e história- foi assim que nasceu minha curiosidade por aprender e minha paixão pela ciência. Te amo.

Aos meus irmãos, Victor Rafael e Lucas Vinícius, por todas as conversas, brincadeiras e risadas que só a gente entende. Por todos os momentos felizes e de aprendizado e até pelas “brigas”. É uma honra ser a irmã mais velha de vocês. Foi incrível crescer ao lado de vocês e ao mesmo tempo que pude cuidar também aprendi e compreendi o verdadeiro significado de amar, proteger e querer a felicidade de alguém mais do que a si mesmo. Tenho muito orgulho de quem vocês se tornaram e sempre estarei aqui, cuidando e torcendo por vocês, assim como vocês fazem por mim. Obrigada por acreditarem em mim e por sempre me incentivarem e apoiarem. Amo muito vocês.

À minha avó “Inês” (*in memoriam*), agradeço por tudo. Desde as tentativas de me fazer dormir nos balanços da rede e ao som de Daniel, Zezé di Camargo e Luciano ou Padre Marcelo Rossi até as orações para que eu sempre ficasse bem. Obrigada por todas as vezes em que me buscou na escola, por todos os “suquinhos de goiaba” e pelo xerém com galinha que só a senhora sabia fazer. Sei que estaria muito feliz por mim.

Ao meu avô David Francisco (*in memoriam*) por sempre me levar nas aulas de natação e de balé, por todos os jogos de dominó e por todas as tardes assistindo desenho. Obrigada também por sempre me apoiar e torcer pelo meu sucesso.

Agradeço a todos os meus tios e tias que torcem por mim e me apoiam desde o início da minha trajetória, em especial tia Mara, tio Tito, tia Ainha, tia Nísia, tio André e tia Lurdinha. Obrigada pelo carinho e incentivo. Agradeço também a minha avó Ivanilda Macedo por todo carinho, torcida e apoio e ao meu avô Givaldo Zeferino (*in memoriam*) pelo incentivo.

Ao meu namorado, João Victor, por todo amor e cuidado, por sempre acreditar em mim e por sempre estar ao meu lado apoiando minhas escolhas e comemorando minhas conquistas. Agradeço também por cada palavra de incentivo e por cada abraço que me incentivou e ajudou a ter foco para escrever este trabalho.

Aos meus amigos de graduação, Renata Alexandria, Igor Vinícius, Karen Steffani, Mariana Queires, Júlia Arisa e Felipe Henrique. Por todo apoio e suporte durante a graduação. Sem vocês a caminhada teria sido muito mais difícil. Obrigada por todas as risadas, almoços, reuniões de estudo e trabalhos em grupo. Foi incrível dividir essa jornada com cada um de vocês.

Às amigas que fiz assim que me mudei para Recife, Amile, Núbya, Simone, Clara e Carla agradeço por terem feito a mudança ser mais leve, por ajudarem sempre que a saudade de casa apertava, por todo carinho, por todos os almoços aos sábados, pelos filmes e pipoca e as idas à sorveteria. Torço pela felicidade e sucesso de cada uma de vocês.

Agradeço às minhas amigas de longa data Ana Paula e Flavia por estarem comigo em diversas etapas da minha vida torcendo pelas minhas conquistas e apoiando meus sonhos. Obrigada por todas as risadas e momentos compartilhados. Sei que apesar da distância e da correria do dia a dia sempre poderemos contar umas com as outras. Sempre torcerei por vocês.

Gostaria de agradecer também aos meus amigos da minha querida cidade. Por cada um que me apoiou e me incentivou de alguma maneira. Pelas conversas, risadas e por cada palavra de apoio e de carinho. Em especial, agradeço a Duda, Mari, Rebecka, Ricardo, Maridharlle, Naizzi, Lais e Lidi, que me acompanham desde o pré-vestibular até aqui.

A todos os membros do Laboratório de Imunogenética (LIG) por todos os ensinamentos e apoio. Em especial, a Debora Rayanne, Maria Júlia, Beatriz Torres e Mauro César por todas as risadas, fofocas, e por cada palavra de carinho e apoio, vocês tornaram a caminhada mais leve.

Agradeço também aos membros do Laboratório de Ultraestrutura, por todo o suporte e estrutura oferecidos para a realização de parte dos experimentos. Em especial, agradeço a Rodrigo e a Ingrid por todo o auxílio e ensinamentos quando precisei e por todas as conversas e momentos que tornaram a rotina mais leve.

Agradeço à minha orientadora Norma Lucena, por todo suporte durante a minha caminhada científica, pela oportunidade de conhecer o mundo da pesquisa e pelo apoio neste trabalho.

À Neila Caroline, minha coorientadora e amiga, por todos os ensinamentos desde o início da minha jornada científica, por todos os trabalhos e relatórios corrigidos, por cada ensaio de apresentação e por cada palavra de apoio e incentivo. Obrigada também, por tornar o dia a dia mais leve e divertido, por todos os momentos de risadas, pelas conversas e pelos docinhos após o almoço.

Agradeço ao Instituto Aggeu Magalhães- FIOCRUZ-PE, em especial ao Departamento de Imunologia, por disponibilizar toda a infraestrutura e recursos necessários para que este projeto fosse realizado da melhor forma possível.

Ao corpo docente da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) agradeço a dedicação e compromisso em transmitir o conhecimento. Por cada ensinamento e apoio que foi essencial para minha formação acadêmica.

Agradeço a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE) pelo apoio financeiro que possibilitou a realização deste projeto.

"A ciência deve ser uma ferramenta não só para entender, mas para mudar a realidade das pessoas e melhorar suas condições de vida."

Sérgio Henrique Ferreira

ARAUJO, Nathália Lorena Zeferino. **Estudo da Regulação da Via PD-/PD-L1 em Gestantes com COVID-19 e/ou com Pré-Eclâmpsia**. 2025. 101 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

A via PD-1/PD-L1 desempenha um papel essencial na tolerância imunológica e autorregulação, especialmente na modulação da resposta inflamatória exacerbada em condições como a Pré-Eclâmpsia (PE) e a COVID-19 em gestantes. Embora a relação entre COVID-19 e PE ainda não esteja totalmente estabelecida, acredita-se que estímulos inflamatórios sistêmicos possam comprometer a função imunológica, agravando o quadro clínico. Este estudo teve como objetivo avaliar a expressão de PD-1 e PD-L1 no tecido placentário de gestantes com COVID-19 e/ou PE atendidas em dois centros obstétricos de referência em Recife-PE. Para isso, foi conduzido um estudo transversal, descritivo e comparativo, envolvendo 45 gestantes positivas para SARS-CoV-2, 24 com diagnóstico concomitante de COVID-19 e PE, e 44 diagnosticadas apenas com PE. A expressão gênica do SARS-CoV-2 na placenta foi analisada por PCR em tempo real (qPCR), enquanto a localização e o padrão de expressão das proteínas Spike, PD-1 e PD-L1 foram avaliados por imunohistoquímica e quantificada em pixels através do software GraphPad Prism (versão 8.0). Os resultados indicaram que gestantes com COVID-19 apresentaram maior risco de parto prematuro e de admissão na UTI, além de recém-nascidos com maior probabilidade de baixo peso ao nascer e necessidade de oxigênio. Além disso, essas gestantes tiveram menores níveis de hemoglobina e contagem de linfócitos, enquanto as com PE apresentaram níveis elevados de TGO e LDH. Observou-se também que a expressão de PD-L1 foi mais elevada em gestantes com PE, enquanto a associação entre COVID-19 e PE resultou em maior expressão de PD-1. A presença da proteína Spike na placenta correlacionou-se positivamente com a expressão do receptor PD-1, e a detecção do SARS-CoV-2 estava associada a alterações estruturais na decídua basal e nas vilosidades coriônicas. Nossos achados sugerem que tanto a PE quanto a infecção pelo SARS-CoV-2 podem modular a expressão da via PD-1/PD-L1 no tecido placentário, o que pode resultar em implicações materno-fetais. No entanto, estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nessa modulação e suas possíveis consequências.

Palavras-chave: COVID-19. Interface materno-fetal. Tolerância imunológica. Gestação.

ARAUJO, Nathália Lorena Zeferino Araujo. **Study of the Regulation of the PD-1/PD-L1 Pathway in Pregnant Women with COVID-19 and/or Preeclampsia.** 2025. 101 pages. Course Completion Work (Graduation in Biomedicine) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

PD-1/PD-L1 pathway plays an essential role in immune tolerance and autoregulation, especially in modulating the exacerbated inflammatory response in conditions such as Preeclampsia (PE) and COVID-19 in pregnant women. Although the relationship between COVID-19 and PE has not yet been fully established, it is believed that systemic inflammatory processes may compromise immune function, aggravating the clinical condition. The aim of this study was to assess the expression of PD-1 and PD-L1 in the placental tissue of pregnant women with COVID-19 and/or PE treated at two obstetric centres of reference in Recife-PE. To this end, a cross-sectional, descriptive and comparative study was carried out, involving 45 pregnant women positive for SARS-CoV-2, 24 with a concomitant diagnosis of COVID-19 and PE and 44 diagnosed only with PE. The gene expression of SARS-CoV-2 in the placenta was analysed by real – time quantitative PCR (qPCR), while the location and expression pattern of the Spike, PD-1 and PD-L1 proteins were assessed by immunohistochemistry and quantified in pixels using GraphPad Prism software (version 8.0). The results indicated that pregnant women with COVID-19 had a higher risk of preterm labour and ICU admission, as well as newborns with a higher likelihood of low birth weight and oxygen requirement. In addition, these pregnant women had lower levels of haemoglobin and lymphocyte count, while those with PE had higher levels of TGO and LDH. It was also observed that PD-L1 expression was higher in pregnant women with PE, while the association between COVID-19 and PE resulted in higher PD-1 expression. The presence of Spike protein in the placenta correlated positively with PD-1 receptor expression, and the detection of SARS-CoV-2 was associated with structural changes in the basal decidua and chorionic villi. Our findings suggest that both PE and SARS-CoV-2 infection may modulate the expression of the PD-1/PD-L1 pathway in placental tissue, which may have maternal-fetal implications. However, further studies are needed to elucidate the mechanisms involved in this modulation and its possible consequences.

Keywords: COVID-19. Maternal-fetal interface. Immune tolerance. Pregnancy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Células e Vasos que Compõem a Estrutura da Placenta.....	21
Figura 2 – Estrutura do SARS-CoV-2.....	25
Figura 3 – Infecção pelo SARS-CoV-2 nas células hospedeiras.....	30
Figura 4 – Via PD-1/PD-L1.....	39
Figura 5 – Expressão da proteína viral Spike.....	61
Figura 6 – Quantificação da expressão viral de SARS-CoV-2 por qPCR utilizando o sistema taqman.....	62
Figura 7 – Expressão do ligante PD-L1.....	63
Figura 8 – Quantificação de PD-L1 em pixels.....	64
Figura 9 – Quantificação de PD-L1 e surgimento de intercorrências na gestação....	64
Figura 10 – Expressão do receptor PD-1.....	65
Figura 11 – Expressão de PD-1 (em pixels)	66
Figura 12 – Correlação entre a expressão de PD-1, PD-L1 e Spike.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características Clínicas das pacientes de Estudo.....	52
Tabela 2 – Características Clínicas dos Recém-Nascidos.....	56
Tabela 3 –Avaliação das variáveis laboratoriais nas gestantes do estudo.....	59

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
2.1 Placenta e Tolerância imunológica	19
2.2 Infecção pelo SARS-COV-2 E COVID-19	23
2.2.1 <i>Morfologia do SARS-CoV-2</i>	23
2.2.2 <i>Epidemiologia, Transmissão, Sintomas e Diagnóstico da COVID-19</i>	25
2.2.3 <i>COVID-19 em Gestantes</i>	28
2.2.4 <i>Infecção pelo SARS-CoV-2 e Resposta Imunológica</i>	29
2.2.5 <i>Alterações placentárias na COVID-19</i>	31
2.3 Pré-Eclâmpsia	32
2.3.1 <i>Alterações Placentárias na Pré-Eclâmpsia</i>	34
2.4 COVID-19 versus Pré-Eclâmpsia	35
2.5 Expressão da via PD-1/PD-L1 durante a gestação	37
2.5.1 <i>Expressão da via PD-1/PD-L1 na COVID-19</i>	41
2.5.2 <i>Expressão da via PD-1/PD-L1 na Pré-Eclâmpsia</i>	43
3 OBJETIVOS	44
4 METODOLOGIA	45
4.1 Desenho e População de Estudo	45
4.2 Coleta de dados clínicos e laboratoriais	45
4.3 Extração de DNA e síntese de cDNA	46
4.4 Avaliação da amplificação do cDNA pelo gene referência GAPDH	46
4.5 Diagnóstico Molecular do SARS	47
4.6 Processamento Histológico	47

4.7 Análise de alterações placentárias	48
4.8 Coloração de Hematoxilina e Eosina	48
4.9 Imuno-histoquímica para avaliação das proteínas Spike, PD1 e PD-L1	49
4.10 Análise Estatística	49
4.11 Condições Éticas	50
5 RESULTADOS	51
5.1 Caracterização da população de estudo	51
5.2 Avaliação de variáveis clínicas e laboratoriais	51
5.3 Análise histológica e molecular da proteína Spike	61
5.4 Análise histológica da via PD-1/PD-L1	62
6 DISCUSSÃO	68
7 CONCLUSÃO	72
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICE	84
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	84
ANEXOS	88
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS	88
ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)	93
ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO	97

1 INTRODUÇÃO

Durante o período gestacional o sistema imune materno sofre algumas alterações a fim de permitir o crescimento do feto semi alogênico, visto que o mesmo possui parte do material genético advindo do pai e que por isso pode ser reconhecido como algo não próprio (Cruz et al., 2021). Assim, qualquer desequilíbrio no processo de tolerância imunológica pode tornar a gestante ainda mais vulnerável a infecções, bem como ao desenvolvimento de algumas patologias e complicações gestacionais. (Kumar, et al., 2022). A placenta é um órgão bastante importante na promoção dessa tolerância imunológica, principalmente na região de interface materno-fetal, além de atuar como uma espécie de barreira auxiliando na proteção do feto contra a ação de diversos patógenos, visto que este possui um sistema imunológico ainda pouco maduro e não tão eficiente (Kumar et al., 2022).

A COVID-19 é decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2 e durante o período gestacional é uma das condições que podem acarretar em complicações tanto para a gestante quanto para o feto. (Kumar, et al., 2022). A morfologia do SARS-CoV-2 consiste essencialmente em algumas proteínas estruturais que são importantes para o funcionamento e metabolismo viral, como a proteína Spike, a proteína do nucleocapsídeo, a proteína de membrana e a proteína de envelope (Cruz et al., 2021). A proteína Spike, especificamente, está envolvida no processo de infecção da célula hospedeira, visto que a subunidade S1 desta proteína possui o domínio de ligação ao receptor (RBD), o qual participa do processo de afinidade do vírus pelos receptores presentes na membrana celular (Li Y, 2022; e Li JZ, 2022). De modo mais detalhado, para que ocorra o processo de infecção da célula hospedeira, é preciso que a subunidade S1, presente no envelope viral, interaja com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Em seguida é preciso que a proteína Spike seja clivada nas subunidades S1 e S2 pela protease celular Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2) (Kumar et al., 2022; Scialo et al., 2020). Por fim, a fusão do do SARS-CoV-2 a membrana celular do hospedeiro é promovida pela exposição da subunidade S2 (Walls et al., 2020).

Dos eventos adversos causados pela COVID-19 em gestantes, os mais frequentemente relatados são: maiores riscos de restrição de crescimento intrauterino (RCIU), parto prematuro e pré-eclâmpsia, assim como maiores chances

de internamento na UTI e índices de morte materna (González-Vanegas e Oscar Martinez-Perez, 2023). Ademais, também foi observado um aumento no uso de oxigênio e ventilação, nas taxas de internações em unidades de terapia intensiva (UTIs) e na mortalidade (Moore e Suthar, 2021). No que diz respeito às consequências da infecção pelo SARS-CoV-2 no tecido placentário, a má perfusão materno fetal, o depósito de fibrina, casos de trombose e recrutamento de infiltrados inflamatórios são os relatos mais frequentes (Leal et al., 2021).

A Pré-Eclâmpsia (PE) é uma condição caracterizada por hipertensão arterial geralmente iniciada após a 20ª semana de gestação, a qual pode vir acompanhada ou não de proteinúria e de lesões em alguns órgãos alvos (Peraçoli et al., 2019). A etiologia desta doença ainda não foi totalmente elucidada, porém, sabe-se que a PE é uma doença multifatorial que possui alguns fatores de risco atribuídos a comorbidades maternas como obesidade, doença renal crônica e hipertensão, além de outras causas relacionadas a desregulação da tolerância imunológica na região de interface materno-fetal (Phipps et al., 2019). A principal forma de tratamento é a antecipação do parto, caso isso não ocorra os sintomas podem progredir e resultar em doença renal, hepática ou lesões em diversos órgãos. Além disso, algumas complicações são frequentemente relacionadas a PE, como parto prematuro, coagulação intravascular disseminada, descolamento de placenta, isquemia e hipoperfusão placentária e vasculopatia decidual. Assim, altos índices de morbidade e mortalidade tanto materna quanto fetal estão relacionados a PE. (Phipps et al., 2019). A PE pode evoluir para formas mais graves da doença como a Síndrome HELLP que é caracterizada por níveis elevados de enzimas hepáticas, hemólise e baixa quantidade de plaquetas. A Síndrome HELLP é uma condição que possui uma sintomatologia bastante semelhante com a COVID-19 (Sathiya, Rajendran e Sumathi, 2022).

Diante disso, a COVID-19 e a Pré-Eclâmpsia são patologias que apresentam bastantes interseções fisiopatológicas e sintomatológicas (Sayad et al., 2022). O aumento de citocinas pró-inflamatórias, proteinúria, hipertensão, trombocitopenia e enzimas hepáticas elevadas são sintomas clínicos que podem ser compartilhados em ambas as condições (Sathiya, Rajendran e Sumathi, 2022). Ademais, a fisiopatologia dessas condições possui em comum a proteína receptora enzima ECA2 e o sistema renina angiotensina- aldosterona (SRAA). A ECA2 atua no SRAA

convertendo Ang II em Ang-(1-7) (Sathiya, Rajendran e Sumathi, 2022). Quando o SARS-CoV-2 se liga a ECA2 e infecta a célula do hospedeiro, ocorre em uma depleção na expressão da enzima ECA2 o que resulta em um desequilíbrio no SRAA (Sayad et al., 2022). No contexto da pré-eclâmpsia, também acredita-se que uma das causas da doença é o desequilíbrio no SRAA. Expressões irregulares de ECA2 podem resultar em um aumento de (Ang II) e conseqüentemente em uma diminuição do Ang-(1-7) o que implicaria no aumento da resistência vascular e hipertensão (Sayad et al., 2022).

A via PD-1/PD-L1 possui um papel importante na promoção da tolerância imunológica, incluindo a tolerância materno-fetal, ao reduzir a resposta imunológica por meio da inibição das células T efetoras juntamente com a estimulação das células Treg. (Zhang et al., 2017). O receptor da proteína de morte celular programada 1 (PD-1) é expresso nas células apresentadoras de antígeno, células T e células B, enquanto o ligante PD-L1 pode ser encontrado em células hematopoiéticas e em diversos outros tecidos como na placenta (Meggyes et al., 2019). No estudo de Zhang et al (2017) , foi possível observar que gestantes com PE podem apresentar alterações na via PD-1/PD-L1 que resultam em uma oscilação no equilíbrio de células Treg/Th17 e conseqüentemente prejudica a homeostasia da tolerância imunológica na interface materno-fetal (Zhang et al., 2017). Além disso, outro trabalho observou que gestantes com pré-eclâmpsia possuíam níveis de PD-1 e PD-L1 solúveis significativamente mais elevados em comparação às gestantes saudáveis (Mittelberger et al., 2022). As gestantes com COVID-19, sobretudo os casos mais graves, também apresentaram níveis desregulados de PD-1 e seu ligante PD-L1 e o aumento na expressão dessas moléculas possui relação com a menor resposta imunológica das células B, células T, células NK e monócitos (Bonam, Hu e Bayry, 2022). Assim, ao mesmo tempo em que a via PD1/PD-L1 promove a tolerância imunológica e a redução de danos tecidual e de processos inflamatórios, uma estimulação contínua desta via pode reduzir a efetividade das células do sistema imunológico, além de contribuir para a progressão de condições e doenças agudas e inflamatórias (Bonam, Hu e Bayry, 2022).

Diante disso, visto que tanto a COVID-19 quanto a PE podem alterar a expressão da via PD-1/PD-L1 e que essas alterações podem contribuir para

desfechos clínicos adversos, avaliar o perfil de expressão destas moléculas no tecido placentário de gestantes com COVID-19 e/ou PE é fundamental para compreender parte dos processos de tolerância imunológica que ocorrem na interface materno-fetal o que pode contribuir para o possível aprimoramento de formas diagnósticas e/ou terapêuticas baseadas no comportamento da via PD-1/PD-L1.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Placenta e Tolerância Imunológica

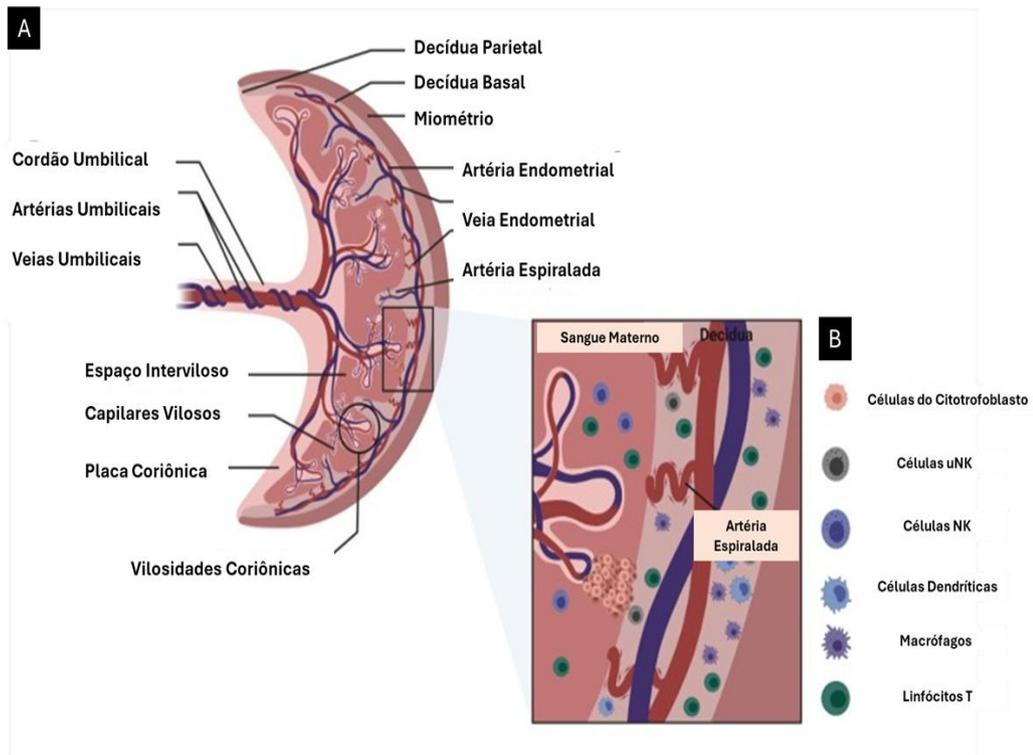
Durante o período gestacional diversas mudanças fisiológicas ocorrem nos órgãos e sistemas maternos, além de alterações no perfil hormonal e na intensidade da resposta imunológica a fim de promover uma adaptação do organismo da mãe frente ao desenvolvimento do feto (Moore; Suthar, 2021). A modulação do sistema imunológico materno, em especial, é necessária para manter um equilíbrio entre uma resposta imunológica suficiente para evitar infecções e ao mesmo tempo tolerante o bastante para permitir que o feto semi-alogênico se desenvolva (Narang et al., 2021). A expressão de moléculas imunológicas que promovem a imunossupressão como o CTLA-4, a mudança no perfil da resposta imune de Th1 para Th2 e o estímulo da ativação de linfócitos T reguladores (Tregs) representam alguns dos mecanismos que podem favorecer o desenvolvimento da tolerância materno-fetal (R. Orefice, 2021). Além disso, a expressão do antígeno leucocitário humano G (HLA-G), e a produção de citocinas, hormônios e moléculas com atividade imunológica também podem modular a resposta materna e induzir a autotolerância (Rocca et al., 2014).

Nesse contexto, uma peça fundamental para o desenvolvimento da gestação e para a promoção da tolerância imunológica é a placenta (Semmes e Coyne, 2021). Este órgão é único do período gestacional e desempenha funções importantes como o fornecimento de nutrientes para o feto, promoção de trocas gasosas materno-fetal, proteção contra patógenos que possam causar infecções, além de expressar e produzir moléculas responsáveis por regular as respostas imunológicas e tornar o sistema imune mais tolerante ao feto (Turco e Moffett., 2019).

O tecido placentário é composto por uma região materna conhecida como decídua basal e por uma região fetal conhecida como vilosidades coriônicas ou trofoblastos que se dividem em sincitiotrofoblasto e citotrofoblasto (Gude et al., 2004), conforme **Figura 1**. A junção destas regiões forma a interface materno-fetal da placenta (Guibourdenche et al., 2009). O processo de desenvolvimento da placenta se inicia pouco após a fertilização quando o embrião se diferencia e chega na fase de blastocisto. A camada localizada no exterior deste blastocisto, conhecida como trofotoderma, se diferencia e dá origem aos trofoblastos (Cindrova-Davies; Sferruzzi-

Perri, 2022). A camada materna, decídua basal, surge após o processo de implantação do embrião e se intensifica com a implantação do trofoblasto (Turco e Moffett., 2019). O trofoblasto é subdividido em dois tipos, o trofoblasto viloso, que corresponde ao citotrofoblasto e ao sinciciotrofoblasto, e o trofoblasto extraviloso (Papuchova et al., 2020). O sinciciotrofoblasto representa a região da placenta responsável pelas trocas gasosas e pela nutrição do feto. Isso porque esta camada é a mais externa e fica em contato com a região materna da placenta (Turco e Moffett., 2019) O citotrofoblasto é uma camada importante para promover adaptações hormonais e fisiológicas frente a presença do feto (Turco e Moffett., 2019). Os trofoblastos extravilosos desempenham um papel importante na adaptação vascular, pois remodelam as artérias espiraladas, a fim de garantir um fluxo sanguíneo adequado. Além disso, são fundamentais para iniciar a formação da decídua basal, visto que são responsáveis por fixar o blastocisto no tecido uterino (Ander; Diamond; Coyne., 2019). A decídua basal constitui a parte materna da interface materno- fetal placentária. Essa região é importante para a promoção da tolerância imunológica visto que dentre outras funções esta região abriga uma população de células imunológicas inatas como macrófagos deciduais e células dendríticas deciduais (dDCs) (Semmes e Coyne, 2021).

Figura 1- Células e Vasos que Compõem a Estrutura da Placenta



Fonte: Adaptado de Bhattacharjee; Mohammad; Adamo (2021). Tradução da autora.

Legenda: (A) Região materna da placenta, formada pela decídua basal. Região fetal, formada pelas vilosidades coriônicas (sincitiotrofoblasto e citotrofoblasto) (B) Células Imunológicas do citotrofoblasto e Leucócitos maternos formados por células dendríticas, macrófagos, células NK

Um componente essencial na região materna da placenta são os leucócitos maternos. A proporção destas células vai se alterando de acordo com o período gestacional e com as necessidades imunológicas (Ander; Diamond; Coyne., 2019). A maior parte destes leucócitos correspondem às células deciduais Natural Killer (dNK), as quais possuem um papel importante pois intensificam o processo de decidualização e proporcionam a invasão trofoblástica, devido a produção de citocinas e fatores estimulantes (Hanna et al., 2006). Os macrófagos deciduais também compõem os leucócitos maternos e desempenham um papel importante na resposta imunológica e no combate a infecções já que funcionam como células apresentadoras de antígenos (Ander; Diamond; Coyne., 2019). As células linfóides inatas são componentes essenciais na decídua materna, pois promovem a tolerância imunológica e estão envolvidas no sucesso da placentação. Além disso, as NK são

importantes para o desenvolvimento da gestação pois atuam promovendo resposta imunológica inata e remodelação das artérias espirais (Vacca et al., 2015). As células de Hofbauer (HBCs) representam as células imunológicas localizadas nas vilosidades coriônicas e possuem origem fetal (Semmes e Coyne, 2021). Essas células correspondem a um conjunto de macrófagos do subtipo M2 e são responsáveis por diversas funções como apresentar antígenos e produzir citocinas, sendo células fundamentais para a proteção do feto contra infecções já que podem atuar tanto no sistema imune inato quanto no adaptativo (Yong et al., 2021).

Os tecidos e células placentárias atuam em conjunto com um intuito de criar uma espécie de barreira imunológica para proteção do feto contra microrganismos e patógenos (Yong et al., 2021). No entanto, as alterações hormonais, fisiológicas e imunológicas que naturalmente ocorrem durante a gestação, tornam a barreira placentária mais vulnerável à infecções (Orefice, 2021). Além disso, um conjunto de fatores podem contribuir para aumentar a susceptibilidade à infecções, como o tipo de parto, a idade gestacional, a pré-existência de condições que alteram integridade da barreira placentária e a atuação do sistema imunológico (Auriti et al., 2021). Um conjunto de vírus conhecidos como TORCH (Toxoplasma, Outros, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes simplex vírus) representam uma ameaça a integridade da barreira placentária, pois não só possuem a capacidade de quebrar a barreira placentária e infectar a placenta, mas também de causar infecção congênita, ou seja, transmitir a infecção ao feto (Stegmann; Carey, 2002).

Em relação aos vírus TORCH em gestantes, sabe-se que a maior parte das infecções congênitas registradas são decorrentes da infecção pelo citomegalovírus (CMV) (Narang et al., 2021). Essa condição pode implicar no desenvolvimento de eventos adversos tanto para o feto, como restrição do crescimento intrauterino, quanto para o recém-nascido como surdez, atraso no desenvolvimento do sistema neurológico e problemas hematológicos (Creisher; Klein, 2024; Narang et al., 2021). Gestantes infectadas tanto pelo vírus da hepatite C (HCV) quanto pelo vírus herpes simplex (VHS) podem experimentar a ocorrência de restrição do crescimento intrauterino, abortos espontâneos e parto prematuro (Creisher; Klein, 2024). A transmissão vertical do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) pode ocorrer de forma transplacentária, no momento do parto ou durante a amamentação (Yong et al.,

2021). Prematuridade, baixo peso neonatal e restrição do crescimento intrauterino são alguns eventos adversos associados às gestantes com infecção ativa pelo HIV (Creisher; Klein, 2024). Além disso, há a maior ocorrência de aborto espontâneo e mortalidade neonatal (Yong et al., 2021). A infecção pelo vírus da rubéola também resulta em eventos adversos fetais bastante graves, sendo mais graves no primeiro trimestre de gestação. (Creisher; Klein, 2024). A transmissão vertical pelo vírus da rubéola não costuma ser tão frequente, no entanto, quando ocorre está associada ao desenvolvimento de catarata, surdez e outras sequelas congênitas para os recém-nascidos, além de problemas fetais como maiores taxas de aborto e restrição do crescimento intrauterino (Narang et al., 2021). Recentemente, foi observado que o desenvolvimento da síndrome congênita do zika, a qual cursa com o surgimento de microcefalia, está associada à transmissão de forma transplacentária do zika vírus (Creisher; Klein, 2024). Além disso, os recém-nascidos infectados pelo zika vírus ainda no útero, podem desenvolver sequelas na visão e audição. Além de problemas musculares, esquelético e desenvolvimento neurológico incompleto (Yong et al., 2021). Nesse contexto de vírus que podem causar infecções congênitas, a descoberta do SARS-CoV-2, iniciou vários questionamentos a respeito do surgimento de eventos adversos decorrentes da COVID-19 em gestantes, além da preocupação com a possibilidade de transmissão vertical e a ocorrência de sequelas para feto e/ou recém-nascido (Deniz; Tezer, 2022).

2.2 Infecção Pelo SARS-COV-2 e COVID-19

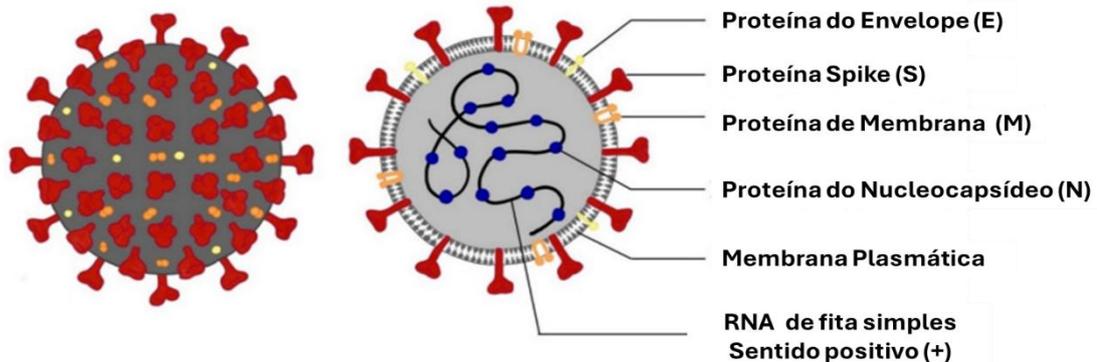
2.2.1 Morfologia do SARS-CoV-2

O SARS-CoV-2 pertence ao gênero *Betacoronavírus*, é constituído por RNA de fita simples, possui sentido positivo (+), além de ser um vírus envelopado (Khan et al., 2020). Seus 30 kb são traduzidos em 4 proteínas que compõem a estrutura do SARS-CoV-2, 16 proteínas não estruturais e cerca de 11 proteínas acessórias, de acordo com a **Figura 2** (Redondo et al., 2021). As principais proteínas não estruturais são NSP1, NSP3, NSP4, NSP12 e estão relacionadas aos processos de interação com a célula hospedeira, com o ciclo de replicação viral e com o processo de evasão as

respostas do sistema imunológico do indivíduo infectado (Kumar, Verma, Mysorekar, 2023). No que diz respeito às proteínas estruturais, elas desempenham um papel crucial na formação da estrutura física viral, no ciclo de vida do vírus e no processo de fusão e entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras (Rahman et al., 2021).

A proteína Spike, a proteína do Nucleocapsídeo (N), a proteína do Envelope (E) e a proteína de Membrana (M) são as quatro proteínas estruturais que compõem o SARS-CoV-2 (Jin et al., 2020). A proteína Spike possui as subunidades S1 e S2 e está relacionada sobretudo ao processo de infecção da célula hospedeira. A subunidade S1 possui o domínio de ligação ao receptor (RBD), o qual exerce a função de se ligar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e que atua como receptor do SARS-CoV-2 (Khan et al., 2020). A proteína M é responsável pela montagem e estabilidade do SARS-CoV-2, além de estar envolvida na inibição da resposta imune antiviral por meio de interferon I e III (Kumar, Verma, Mysorekar, 2023). A proteína N é responsável por envolver e proteger o genoma do vírus, além de ser importante no processo de replicação e montagem de novos vírions (Rahman et al., 2021). A proteína E regula a homeostase do cálcio, forma canais catiônicos na parte interna da membrana retículo endoplasmático de Golgi e auxilia na montagem e liberação do vírus (Kumar, Verma, Mysorekar, 2023). A função das proteínas acessórias ainda não foi totalmente elucidada, porém acredita-se que elas possuam uma função importante no processo de patogênese. Além disso foi observado que algumas variantes de importância apresentaram mutações em algumas destas proteínas acessórias (Redondo et al., 2021).

Figura 2- Estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de Khan (2022). Tradução da autora.

Legenda: Proteínas estruturais que compõem o SARS-CoV-2 e genoma do vírus composto por RNA de fita simples e sentido positivo.

2.2.2 Epidemiologia, Transmissão, Sintomas e Diagnóstico da COVID-19

A doença por coronavírus 19 (COVID-19) é caracterizada como uma doença aguda que afeta sobretudo o trato respiratório e é decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2, um tipo de betacoronavírus (Ochani et al., 2021). Cronologicamente, os primeiros casos de COVID-19 foram identificados em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, China. Em seguida foi registrado um surto de indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 (Rasmussen et al., 2020). A quantidade de casos relatados em todo o mundo aumentou significativamente devido à rápida velocidade de disseminação da infecção (Khan et al., 2020). Os primeiros indivíduos infectados inicialmente apresentaram um quadro de pneumonia que não possuía causa aparente. Posteriormente, foi identificado que o causador desses quadros era um novo tipo de coronavírus que em seguida foi nomeado como SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) (Jin et al., 2020). Em meados de março de 2020, o então surto de SARS-CoV-2 foi elevado para o status de pandemia de COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Maison et al., 2025).

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 foi responsável por milhões de mortes mundialmente, além de gerar uma crise sanitária, econômica e social (Gheorghita et al., 2024). Até o período de fevereiro de 2025 foram notificados no Brasil um total de 39.181.954 casos de COVID-19 sendo a taxa de incidência de 51,59 por 100 mil

habitantes. Além disso, um total de 715.108 óbitos pela doença foram notificados até o período citado, sendo a taxa de mortalidade de 0,24 por 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025).

O SARS-CoV-2 possui uma alta capacidade de ser transmitido, sendo o seu número reprodutivo (R_0) igual a 2,2, o que significa que cada pessoa infectada pelo vírus tem o potencial de infectar 2,2 novas pessoas, o que explica a rápida disseminação da doença para diversas partes do mundo (Rahman et al., 2021). Em relação a transmissão do SARS-CoV-2, é sabido que um indivíduo pode ser infectado através do contato com pessoas, superfícies, objetos ou lugares que contenham o SARS-CoV-2 (Umakanthan et al., 2020). Tosse, espirros e até mesmo a fala de pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 podem disseminar gotículas de saliva que carregam o vírus e por isso consistem em uma forma importante de transmissão da doença (Khan et al., 2022). Uma maneira de transmissão indireta do SARS-CoV-2 ocorre quando o indivíduo se infecta ao levar as mãos até as mucosas como olhos e boca após ter entrado em contato com superfícies infectadas pelo vírus (Lofti; Hamblin, Rezaei., 2020). Apesar da preocupação em relação a outras formas de transmissão do SARS-CoV-2 além da via respiratória, foi observado que a via sexual assim como a via fecal-oral não possuía potencial de transmissão. (Lofti; Hamblin, Rezaei., 2020).

Ao desenvolver a COVID-19 o indivíduo pode manifestar sintomas que vão desde um quadro subclínico até o surgimento de eventos adversos mais graves (Pique-Regi et al., 2020). Na infecção assintomática o indivíduo se encontra infectado e apesar de não apresentar sintomas a infecção pode ser detectada por meio de testes rápidos ou através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) (Acosta et al., 2022). O quadro mais comum da doença é caracterizado pela presença de sintomas que podem ser semelhantes a uma gripe como tosse, dor de garganta, febre e fadiga. Adicionalmente, pode ocorrer a perda do olfato e/ou do paladar e a presença de sintomas menos frequentes como distúrbios gastrointestinais (Majumder e Minko, 2021). Os quadros graves da doença geralmente são acompanhados por níveis de saturação de oxigênio abaixo de 93% e frequência respiratória acima de 30 respirações por minuto (Rasmussen e Jamieson., 2022). Além disso, os indivíduos podem apresentar falência múltipla de órgãos, choque séptico e pneumonia decorrente dos danos alveolares. Alguns casos, sobretudo naqueles acompanhados

por fatores de risco como diabetes mellitus e hipertensão, pode haver evolução para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (Acosta et al., 2022).

Os sintomas apresentados pelos pacientes com COVID-19 não costumam ser tão característicos da doença, sendo assim os sintomas são mais generalistas como febre, dores de cabeça e de garganta, tosse, diarreia e náuseas. (Ochani et al., 2021). No entanto, grande parte dos pacientes com COVID-19 apresentam um quadro similar no que diz respeito ao perfil dos exames laboratoriais. Alta taxa de proteína C reativa (PCR) e linfocitopenia são achados frequentes nesses indivíduos (Sabbatino et al., 2021). Como também, pacientes com COVID-19 apresentam elevados valores de velocidade de hemossedimentação e de dímero D, além de um quadro conhecido como “tempestade de citocinas”, marcado pelo aumento da concentração de certas interleucinas no plasma como IL-6, IL-7 e IL-10 (Sharma; Farouk, Lal., 2022).

Para os testes diagnósticos da COVID-19, normalmente são utilizadas amostras de nasofaringe e orofaringe, entretanto, podem ser coletadas amostras de escarro, soro, plasma e swabs retais (Khan et al., 2022). Diversas técnicas podem ser utilizadas para o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2, porém o padrão ouro para a detecção do vírus é a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) (Umakanthan et al., 2020). Essa técnica é bastante sensível e específica pois se baseia na amplificação dos ácidos nucleicos permitindo que estes possam ser detectados até mesmo em quantidades muito pequenas (Khan et al., 2022). Além disso, outras técnicas podem auxiliar no diagnóstico da doença, dentre elas a radiografia de tórax e o monitoramento na concentração de interleucinas importantes como a IL-8 e a IL-10 que acabam servindo como mediadores inflamatórios (Umakanthan et al., 2020). Outras formas de diagnóstico consistem nos testes rápidos de antígenos que são capazes de identificar a presença de proteínas presentes no SARS-CoV-2 durante a replicação ativa do vírus e nos testes sorológicos que se baseiam na pesquisa de anticorpos contra o SARS-CoV-2 e por isso são mais utilizados para identificar infecções que ocorreram anteriormente (Khan et al., 2022).

2.2.3 COVID-19 em Gestantes

No período gestacional as mulheres passam por diversas alterações fisiológicas, hormonais e imunológicas a fim de promover a adaptação do organismo ao crescimento fetal (Jamieson; Theiler; Rasmussen, 2006). No que diz respeito às adaptações e alterações imunológicas, estas ocorrem para tornar o sistema imune materno mais tolerante a presença do feto semi-alogênico permitindo que a gestação se desenvolva sem sofrer as consequências de uma resposta imunológica exacerbada (Moore e Suthar., 2021). Nesse contexto, as gestantes com COVID-19 naturalmente constituem um grupo mais suscetível a infecções e ao desenvolvimento de complicações gestacionais (Baar et al., 2023). Mulheres grávidas e infectadas pelo SARS-CoV-2 possuem mais chances de desenvolver a forma grave da doença, além de eventos adversos como a maior necessidade do uso de ventilação mecânica e de internamento na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) quando comparadas às mulheres não grávidas (Rodriguez- Wallberg et al., 2024). Ademais, a COVID-19 em gestantes também pode resultar em maiores chances de parto prematuro, abortos e restrição do crescimento uterino, além de prejuízos para os neonatos como baixo peso no nascimento, maiores taxas de mortalidade e de admissão na UTI (Abbasi et al., 2024). Maiores índices de morbidade e mortalidade materna e o aumento de eventos tromboembólicos também estão associados visto que a COVID-19 pode acentuar ainda mais a hipercoagulabilidade que já ocorre na gestação (Moore e Suthar., 2021).

Além disso, outra preocupação relacionada à infecção por SARS-CoV-2 em gestantes é a possibilidade de transmissão vertical para o feto, seja de forma transplacentária, durante o momento do parto ou no pós-parto (Auriti et al., 2020). Apesar da placenta ser um órgão responsável pela proteção do feto contra infecção, alguns vírus podem desenvolver mecanismos para escapar da resposta imunológica atuante no ambiente da interface-materno fetal resultando na quebra da barreira placentária e no desenvolvimento de patologias durante a gestação (Semmes e Coyne, 2022). Alguns indícios relacionados à fisiopatologia placentária apoiam a possibilidade de transmissão vertical do SARS-CoV-2 por via transplacentária. Sabe-se que a ECA2, receptor do SARS-CoV-2, e a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2), protease responsável por clivar a proteína Spike, são dois elementos fundamentais para que o vírus possa concluir o processo de infecção da célula

hospedeira (Khan et al., 2022). A ECA2 é uma proteína que está expressa em diversas regiões da placenta como no endotélio dos vasos miometriais, no sinciciotrofoblasto e no citotrofoblasto e os seus níveis de expressão variam bastante ao longo dos trimestres da gestação, sendo mais elevados logo nos estágios mais iniciais da gravidez (Kyle et al., 2022). Assim, essas evidências indicam que a placenta é um órgão alvo favorável a infecção pelo SARS-CoV-2, visto que possui tudo que é necessário para que o vírus infecte a célula (Bui et al., 2024).

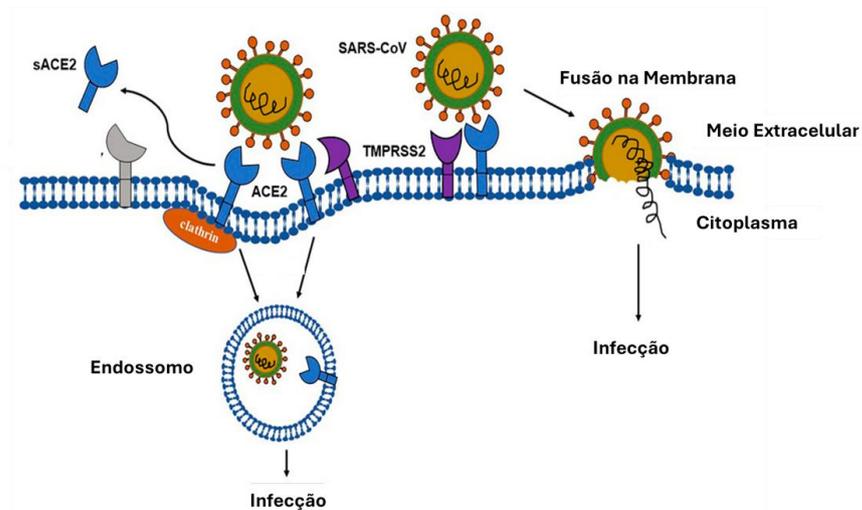
Desde o início da pandemia, alguns achados e relatos levantaram um alerta a respeito da possibilidade de transmissão vertical. Um estudo realizado com gestantes infectadas ativamente pelo SARS-CoV-2 demonstrou a presença de partículas presentes no SARS-CoV-2 em diversas regiões da interface materno-fetal do tecido placentário como na decídua materna trofoblastos fetais, e nas células de Hofbauer (Kumar et al., 2022). Nesse contexto, outro estudo feito com neonatos de mães com COVID-19 demonstrou a presença de mRNA de SARS-CoV-2 no soro neonatal, cordão umbilical e no líquido amniótico. Além da detecção de IgM para SARS-CoV-2 nestes neonatos, o que sugere a possibilidade de o feto ter sido exposto ao vírus ainda no ambiente uterino, já que a IgM não atravessa a placenta (Rad et al., 2021). Assim, apesar de ser bastante raro, houve relatos positivos de presença viral em compartimentos fetais e maternos, embora sejam necessários mais investigações e estudos para entender os mecanismos envolvidos nesses processos (Rasmussen; Jamieson, 2022).

2.2.4 Infecção Celular pelo SARS-CoV-2 e Resposta Imune

Para que o SARS-CoV-2 consiga infectar a célula hospedeira é preciso que a subunidade S1 da proteína Spike se ligue a ECA2 a qual funciona como receptor e está localizada em diversos tecidos e células como pulmonares, renais, endoteliais e placentárias (Beesley et al., 2021). A fusão do vírus na membrana celular pode acontecer através de duas vias. A primeira forma é conhecida como via plasmática e ocorre quando a subunidade S1 se liga a ECA2 e em seguida ocorre a clivagem de S1/S2 pela protease TMPRSS2 (Shang et al., 2020). A segunda maneira ocorre quando a subunidade S1 se liga ao receptor ECA2 resultando na internalização do vírus por meio de endocitose, em seguida ocorre a clivagem de S1/S2 e de S2 pela

TMPRSS2 ou por outras proteases como a catepsina, a furina ou a tripsina resultando na internalização do vírus por meio da endocitose e resultando na fusão do vírus com a membrana do endossomo conforme ilustra a **Figura 3** (Cruz et al., 2021).

Figura 3- Infecção pelo SARS-CoV-2 nas células hospedeiras



Fonte: Adaptado de Yalcin et al (2021). Tradução da autora.

Legenda: O SARS-CoV-2 pode infectar a célula hospedeira diretamente através da fusão com a membrana plasmática ou pode ser internalizado por meio da endocitose.

Ao infectar as células da placenta, o vírus desencadeia uma resposta imunológica inata comandada, sobretudo, pelas células do sinciciotrofoblasto. Essa resposta imunológica é caracterizada pela sobreposição da resposta imunológica celular de T helper 1 (Th1) em comparação a resposta imunológica humoral T helper 2 (Th2) (Abbasi et al., 2024). Com isso a quantidade de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias liberadas como IFN- γ (Interferon-gama) e TNF- α (Fator de Necrose Tumoral-alfa) é muito maior que a as anti-inflamatórias como IL-10 (Abbasi et al., 2024). A liberação dessas moléculas, orquestrada pelas células do sinciciotrofoblasto, promovem uma boa resposta antiviral ao reforçar a barreira transplacentária e impedir que os patógenos se disseminem (Bui et al., 2024). Porém, ao mesmo tempo, a ativação desta resposta imunológica pode desencadear um quadro inflamatório das

vilosidades coriônicas, do cordão umbilical e da decídua causando danos vasculares e comprometendo a funcionalidade da placenta. Além disso, eventos tromboembólicos como trombose e infarto placentário podem surgir e todo esse cenário pode contribuir para o surgimento de complicações para o desenvolvimento do feto e para a gestação, como por exemplo a pré-eclâmpsia (Bui et al., 2024)

2.2.5 Alterações Placentárias na COVID-19

A infecção pelo SARS-CoV-2 é caracterizada pela liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias que resulta em inflamação sistêmica e distúrbios da coagulação. Em gestantes, isso pode levar ao surgimento de alterações placentárias e de eventos adversos (Aghaamoo; Ghods; Rahmanian, 2021). Assim, foi observado que as alterações mais frequentes na infecção pelo SARS-CoV-2 estão associadas ao surgimento de má perfusão tanto na vasculatura materna quanto na vasculatura fetal (Boyras et al., 2022). As alterações no fluxo sanguíneo materno podem resultar em arteriopatias na decídua basal, além de hipoplasia e infartos nas vilosidades coriônicas (Tosto et al., 2023). Além disso, outros achados presentes no tecido placentário são necrose do trofoblasto, deposição de fibrina intervilar, infiltrado inflamatório com a presença de neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, além de trombos intervilosos ou subcoriônicos (Leal; Maciel; Júnior, 2021; . (Rakheja et al., 2021). Corioamnionite, trombos nos vasos fetais, hematoma retroplacentário, vilosite crônica e lesões múltiplas, edema viloso também foram alterações relatadas na placenta de gestantes com COVID-19 (Aghaamoo; Ghods; Rahmanian, 2021; C Merve Seymen 2021). Por fim, foi visto que a presença de isquemia placentária em gestantes com COVID-19 grave estava relacionada com o surgimento de disfunções placentárias que levavam a eventos adversos para o feto como restrição do crescimento intrauterino e prematuridade (Tosto et al., 2023). Assim como na COVID-19, a ocorrência de disfunções placentárias também está envolvida com outras intercorrências durante o período gestacional, a exemplo do processo fisiopatológico da Pré- Eclâmpsia (PE) (Burton; Jauniaux, 2018).

2.3 Pré-Eclâmpsia

A PE é uma condição multifatorial caracterizada pela hipertensão arterial durante o período gestacional e classificada como sendo de início precoce, quando ocorre antes da 34ª semana de gestação, ou de início tardio caso surja após a 34ª semana de gestação (Reis et al., 2010). Essa desordem hipertensiva gestacional pode vir acompanhada ou não de proteinúria, lesões em órgãos alvos e inflamação sistêmica (Rana et al., 2019). Estima-se que a PE possa complicar entre 2% e 8% das gestações (Ives et al., 2020). A PE representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna em todo o mundo, além de culminar em intercorrências e complicações tanto maternas quanto fetais. (Hutcheon; Lisonkova, K.S Joseph 2011). A maior parte dos casos de eventos adversos e mortes associadas a essa doença estão concentrados nos países em desenvolvimento. Em contrapartida, os países desenvolvidos vêm apresentando uma queda nos índices de morbidade e mortalidade materna e fetal associadas a PE (Ghulmiyyah; Sibai., 2012).

Em relação a etiologia da doença, sabe-se que os mecanismos envolvidos ainda não foram totalmente elucidados, apesar disso já é conhecido que a PE possui origem multifatorial e pode estar associada a alguns fatores de risco (Lisonkova; K.S Joseph; 2013). As principais condições de risco associadas ao surgimento desta patologia, estão relacionadas a algumas comorbidades como hipertensão crônica, diabetes mellitus e doença renal, gestações múltiplas, nuliparidade ou maior idade materna também são exemplos dessas condições (Bartsch et al., 2016). Não menos importante, também faz parte dos fatores de risco o histórico familiar, histórico de fertilizações in vitro e predisposição genética (Phipps et al., 2020).

A fisiopatologia da PE está relacionada inicialmente ao desenvolvimento de uma placentação anormal que levam ao surgimento de disfunções e alterações no organismo materno (Phipps et al., 2020). Na PE por motivos ainda não totalmente elucidados, as células placentárias do Trofoblasto Extraviloso (TEV) não conseguem concluir o processo de invasão trofoblástica de maneira adequada (Roberts, 2024). Os vasos miometriais acabam se tornando mais resistentes e pouco complacentes, o que resulta em alterações no fluxo sanguíneo, ou seja, o sangue chega nas vilosidades coriônicas em alta pressão (Torres- Torres et al., 2024).

Em uma gestação normal, o TEV invade as artérias espiraladas da parede uterina e com isso promove um ambiente com quantidade reduzida de oxigênio o que impede a formação de um ambiente propício ao surgimento de estresse oxidativo (Oliveira; Karumanchi; Sass; 2010). Com o decorrer da gestação, o feto precisa cada vez mais de nutrientes e de trocas gasosas, assim, por consequência a placenta também necessita de um fluxo sanguíneo maior e para isso o TEV substitui a camada endotelial das arteríolas espiraladas fazendo com que elas fiquem menos resistentes, mais complacentes e consigam acomodar a maior demanda de sangue requerida nesse momento (Knofler et al., 2019). Desta forma, as alterações estruturais nos vasos sanguíneos e a adaptação ao aumento do fluxo sanguíneo contribuem para o processo correto de placentação. (Knofler et al., 2019).

Na PE, o insucesso da invasão trofoblástica resulta em alterações no fluxo sanguíneo que levam a lesões semelhantes às por isquemia-reperfusão no endotélio dos vasos sanguíneos placentários (Davies, 2009). Esse processo é marcado pelo desequilíbrio entre os agentes oxidantes e antioxidantes e pela produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de nitrogênio (ERN), o que resulta no aumento da resposta inflamatória e no dano celular e tecidual da placenta (Aouache et al., 2018). O estresse oxidativo é um fator importante na fisiopatologia da PE, pois devido a superprodução de agentes oxidantes um estado inflamatório generalizado é criado no tecido placentário em consequência dos danos ao tecido endotelial, do aumento da atividade apoptótica das células, do estímulo a produção de fatores antiangiogênicos e da ativação de células imunológicas (Oliveira; Ananth Karumanchi; Sass, 2010; Torres-Torres et al., 2024).

Além disso, o estresse oxidativo estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interferon-Gama (INF- γ) e (Interleucina-6 (IL-6) que contribuem para o surgimento e persistência da PE (Rana et al., 2019). Todo esse cenário, faz com que a placenta aumente a produção de sFlt-1 que realiza uma espécie de sequestro de fatores angiogênicos essenciais para o desenvolvimento da placenta. Quando se liga ao Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e ao Fator de Crescimento Placentário PIG o Receptor Solúvel de Flt-1 (sFlt-1) impede que eles se liguem aos seus receptores na membrana celular e exerçam suas funções angiogênicas (Romero et al., 2008). O VEGF, o PlGF e o Fator de Crescimento Transformador Beta 1 (TGF- β 1) possuem como receptor o Flt-1 e são

os principais fatores que promovem o quadro de homeostase endotelial necessário para a placentação (Oliveira; Ananth Karumanchi; Sass, 2010). Assim, na PE temos altas concentrações de sFlt-1 no sangue periférico e uma redução de VEGF e PlGF o que resulta em um quadro antiangiogênico e de disfunção endotelial (Rana et al., 2019; Levine et al., 2004).

Os mecanismos envolvidos na regulação da resposta imunológica materna também são bastante importantes no processo de patogênese da PE. As células do trofoblasto expressam moléculas do tipo HLA (Antígeno Leucocitário Humano) sobretudo o HLA-G, que é fundamental para tornar a interface materno-fetal mais favorável e tolerante a presença e desenvolvimento do feto semi-alogênico (Ferreira et al., 2017). Assim, qualquer interferência na expressão dessas moléculas ou na interação delas com os leucócitos pode resultar em complicações como a própria PE além de abortos espontâneos, parto prematuro e outras (Nilsson; Djuricic; Viid, 2014).

Na PE a modulação da atividade dos linfócitos T se encontra comprometida visto que as células T reguladoras se apresentam reduzidas o que resulta em um ambiente inflamatório devido a maior ativação dos linfócitos T (Eghbal-Fard et al., 2019). Além disso, para que o processo da placentação tenha sucesso a ação dos fatores imunológicos também é fundamental. As células assassinas naturais decíduais (dNK) devem ser ativadas de maneira correta pois elas exercem uma função importante na reestruturação da artéria espiral e conseqüentemente interferem no sucesso do processo de placentação (Ander; Diamond; Coyne., 2019; Vacca et al., 2015). Alterações no perfil de células T também estão envolvidos no processo de patogênese da PE pois podem promover a inflamação vaso endotelial (Phipps et al., 2019). Nessa patologia ocorre um aumento das células T helper 1 e de citocinas pró-inflamatórias como INF- γ e TNF- α em oposição a uma diminuição de células T helper 2 e de citocinas anti-inflamatória como a IL-10 (Phipps et al., 2019).

2.3.1 Alterações Placentárias na Pré-Eclâmpsia

Sabe-se que a fisiopatologia da PE é marcada por um processo de placentação anormal que leva a disfunções no fluxo sanguíneo e como consequência ocorre uma produção excessiva de EROs que levam a um intenso estresse oxidativo e um quadro de hipóxia. Conseqüentemente a placenta se torna mais vulnerável à má perfusão e

a disfunções o que pode resultar em hipóxia do tecido placentário (Myatt; Webster, 2009; Oliveira; Ananth Karumanchi; Sass, 2010). Além disso, a patogênese da PE também implica na produção de agentes antiangiogênicos e de citocinas inflamatórias que culminam em um tecido placentário inflamado e danificado (Romero et al., 2008). Foi observado que as placentas de gestantes com PE em comparação a gestantes saudáveis apresentam uma maior ocorrência de isquemia. Outros achados histopatológicos frequentes na doença são imaturidade do tecido placentário, maior ocorrência de infarto e arteriopatia decidual (Merwe et al., 2010). A ocorrência de trombos, arteriopatias e infarto também são frequentes em gestantes com PE, sobretudo as que tiveram parto prematuro, ou seja, menor idade gestacional no momento do parto (Moldenhauer et al., 2003). Além disso, foi visto que o trimestre gestacional em que a PE se inicia também está relacionado a frequência do surgimento de alterações placentárias, pois gestantes com PE de início precoce são mais suscetíveis ao desenvolvimento de displasias das vilosidades e disfunções vasculares quando comparadas às gestantes com PE de início tardio (Zhang et al., 2015).

2.4 COVID-19 versus Pré-Eclâmpsia

A COVID-19 e a PE possuem diversos aspectos em comum, sobretudo relacionados aos mecanismos fisiopatológicos e aos sintomas clínicos. Devido a essas interseções, gestantes com COVID-19 são mais predispostas ao desenvolvimento de PE, assim como a PE e a hipertensão gestacional são importantes fatores de risco que podem agravar a COVID-19 (Sayad et al., 2022).

A desregulação do SRAA é um dos principais pontos semelhantes na fisiopatologia da COVID-19 e da PE. Em uma gestação normal, a expressão de angiotensina II aumenta significativamente, no entanto, as gestantes permanecem com os níveis de pressão arterial normais devido a resistência que adquirem e também ao feedback negativo. Na PE é possível observar um desequilíbrio nos componentes do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), o que pode contribuir na patogênese desta condição (Leal et al., 2022). Quando ocorre uma queda na pressão arterial, as células justa glomerulares detectam essas alterações e estimulam a liberação da enzima renina, que por sua vez é responsável por clivar o

pré-pró-hormônio angiotensinogênio em angiotensina I (Ames; Atkins; Pitt, 2019). Três vias diferentes podem atuar sob a angiotensina I, inicialmente ela pode ser convertida em angiotensina II através da ação da Enzima Conversora de Angiotensina 1 (ECA1), ou pode ser diretamente convertida em angiotensina 1-7 pela atividade da NEP ou por fim pode ser convertida em angiotensina 1-9 pela ação ECA2 que em seguida é transformada em Angiotensina 1-7 pela ECA ou pelo NEP (Triebel e Castropé., 2024). A angiotensina II é convertida em Angiotensina 1,7 através da ação da ECA2 (Gonçalves et al., 2023). A aldosterona, por sua vez, é um hormônio que promove a homeostase eletrolítica nos rins e contribui para reter sódio e estimular a liberação de potássio, controlando o volume sanguíneo e consequentemente a pressão arterial (Triebel e Castropé., 2024).

A ECA2, sobretudo a sua depleção, é o ponto chave no desequilíbrio da via SRAA e no processo fisiopatológico das doenças (Santos et al., 2013). Na COVID-19, quando o SARS-CoV-2 infecta a célula hospedeira, a proteína Spike se liga a ECA2 e ambos são englobados para o interior da célula, o que resulta em uma redução na disponibilidade da ECA2 na superfície celular (Sayad et al., 2022). Já na PE, acredita-se que o processo de placentação anormal e a insuficiência envolvidas na doença estejam relacionadas com a alteração nos níveis de expressão de ECA2, além do aumento nos níveis de renina secretadas pela placenta e na geração de autoanticorpos do receptor tipo 1 Ang II (AT1 R-AAs) culminando em uma atividade pró- inflamatória semelhante a angiotensina II (Lumbers et al., 2019).

Assim, com a menor disponibilidade da ECA2 a angiotensina II passa a se acumular já que não há mais ECA2 suficientemente disponível para convertê-la em angiotensina 1-7. Quando a angiotensina 1,7 se liga ao receptor, mas, desempenha funções antagônicas à angiotensina II por possuir ação anti-inflamatória, vasodilatadora, antioxidante e pró-apoptótica (Santos et al., 2013). Enquanto a angiotensina II ao se liga no seu receptor AT1R, desempenha atividade vasoconstritora, pró- inflamatórias e pró-oxidantes exercendo um papel importante na regulação da pressão de fluídos e da pressão arterial (Leal et al., 2022). Nesse contexto, tanto a COVID-19 quanto a PE apresentam redução de ECA2 com consequente acúmulo de angiotensina II e os efeitos inflamatórios que podem ser observados tanto na COVID-19 quanto na PE (Sayad et al., 2022).

Ademais, essas patologias compartilham também uma sintomatologia em comum. A COVID-19 pode mimetizar alguns sintomas clínicos da síndrome HELLP, a qual ocorre quando o quadro PE se agrava (Tou et al., 2022). A Síndrome HELLP, é caracterizada pelo aumento nos níveis de enzimas hepáticas como Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP), Lactato Desidrogenase (LDH) e Fosfatase Alcalina (FA), além de hemólise e plaquetopenia (Haram; Svendsen; Abildgaard, 2009). Gestantes com COVID-19 também podem apresentar alterações bioquímicas semelhantes às gestantes com pré-eclâmpsia como o aumento de TGO, TGP, trombose e disfunções endoteliais (Shetty et al., 2023). Além disso, algumas características que podem se sobrepor é o aumento de citocinas pró-inflamatórias, baixa contagem de plaquetas e ferritina sérica e disfunções endoteliais e coagulativas (Sathiya; Rajendran; Sumathi., 2022; Papageorghiou et al., 2021). Assim, para diferenciar as duas patologias é preciso o uso de biomarcadores que detectam o desenvolvimento vascular da placenta, como o VEGF, o PIGF e fator antiangiogênico sFlt-1 (Sathiya; Rajendran; Sumathi., 2022)

2.5 Expressão da Via PD-1/PD-L1 Durante a Gestação

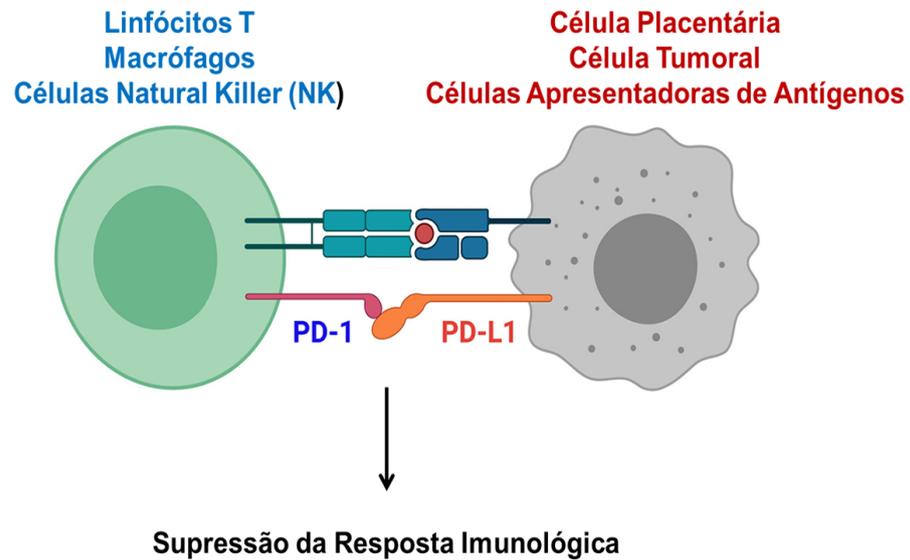
A via PD-1/PD-L1 é um importante imuno *checkpoint* responsável pela promoção da tolerância imunológica em diversos contextos (Mittelberger et al., 2022). Os imuno *checkpoints* consistem em diversas vias imunológicas que possuem a função de modular a tolerância imunológica e de evitar eventos adversos devido a autoimunidade (Ghosh; Luong; Sun., 2021). Células cancerígenas, vírus e outros organismos podem utilizar essas vias, sobretudo a via PD-1/PD-L1, como mecanismo para escapar da resposta imunológica (Ghosh; Luong; Sun., 2021). A via PD-1/PD-L já é bastante conhecida por possuir um papel importante na patogênese de alguns tumores, assim como no contexto de inovações terapêuticas de diversos tipos de cânceres (Beenen et al., 2022). Apesar disso, esse importante imuno checkpoint também pode estar envolvido na fisiopatologia de doenças autoimunes e infecciosas, além de implicar no surgimento de eventos adversos durante o período gestacional (Beenen et al., 2022).

O receptor PD-1 foi descoberto no ano de 1922 por pesquisadores da Universidade de Kyoto no Japão. O PD-L1, um dos principais ligantes de PD-1, foi

observado em 1999, inicialmente por conta do seu papel no processo de inibir a resposta imunológica dos linfócitos T (Ghosh; Luong; Sun., 2021). O PD-1 é uma proteína que atua como receptor e está localizada de maneira transmembranar. Esse receptor também pode ser conhecido como CD279 e é expresso em diversas células imunológicas como linfócitos T e B, células mielóides, células natural killer (NK) e células apresentadoras de antígenos (Zhang et al., 2023). Morfologicamente, o PD-1 é composto por 288 aminoácidos e três domínios: transmembranar, IgV N-terminal e citoplasmático (Ghosh; Luong; Sun., 2021). A proteína PD-1 possui duas glicoproteínas como ligantes: o ligante-1 e o ligante-2 de morte celular programada (PD-L1 e PD-L2) (Keir et al., 2008). O PD-L1 é o principal ligante desse receptor e pode ser conhecido como B7-H1. Trata-se de uma proteína também localizada de forma transmembranar que pode ser expressa em diversas células do sistema imunológico como macrófagos e células dendríticas, células tumorais, células endoteliais e no tecido placentário com as células do sinciciotrofoblasto (Zhang et al., 2023).

Para promover a autotolerância do sistema imunológico, a via PD-1/PD-L1 atua regulando mecanismos pró e anti-inflamatórios e inibindo a resposta imune exacerbada frente a determinadas condições (Sun; Mezzadra; Schumacher, 2018). A ligação de PD-L1 ao seu receptor PD-1 promove mecanismos que podem estimular a tolerância das células do sistema imune e diminuir a resposta imunológica frente a antígenos externos ou autoantígenos, de acordo com a **Figura 4** (Francisco; Sábio; Sharpe, 2010). Essa via pode promover o aumento da produção de Tregs, ou ainda pode iniciar processos que promovem um ambiente imunossupressor e impedem a interferência na homeostase da tolerância imunológica como a redução de liberação de citocinas e a diminuição da funcionalidade de células T do tipo pró-inflamatórias bem como da inibição de células T efetoras (Mittelberger et al., 2022).

Figura 4- Via PD-1/PD-L1



Fonte: Adaptado de Awadasseid; Wu; Zhang (2021). Tradução da autora.

Legenda: O ligante PD-L1 é expresso em alguns tecidos como células tumorais, placentárias e apresentadoras de antígenos, enquanto o receptor PD-1 é mais expresso em células imunológicas como linfócitos e macrófagos. A ligação de PD-L1 ao PD-1 inicia um processo de imunossupressão, reduzindo respostas inflamatórias exacerbadas.

A via PD-1/PD-L1 também é responsável pela supressão da resposta imune inata e adaptativa materna diante do feto semi alogênico, o que é importante para promover um ambiente imunologicamente tolerável permitindo que a gestação se desenvolva normalmente (Zhang et al., 2015). No que diz respeito à regulação da resposta imunológica adaptativa mediada por células T CD4 +, foi observado em gestações fisiológicas o aumento da expressão de PD-1 nas células T CD4 + acompanhado do aumento da expressão da forma solúvel do seu ligante sPD-L1 (Jiang et al., 2018). Ademais, foi visto também durante a gestação normal, que a via PD-1/PD-L1 induz o aumento da proliferação de células T reguladoras em contrapartida da imunossupressão da resposta imunológica pró-inflamatória do tipo Th17 (Wang et al., 2020). O equilíbrio entre Treg e Th17 é fundamental não só para manter a tolerância imunológica na interface materno-fetal, mas também para evitar a

ocorrência de eventos adversos provenientes de um ambiente inflamatório (Zhang et al., 2023).

A via também pode atuar modulando o sistema imune inato por meio da regulação dos macrófagos. Isso porque, a via PD-1/PD-L1 influencia o processo de diferenciação dos macrófagos em subpopulações de acordo com a função e a maneira como foram ativados (Zhang et al., 2023). Durante o período gestacional, é importante que o tecido placentário, sobretudo a interface materno- fetal, conte com a presença e atividade das células imunológicas para manter um ambiente imunologicamente tolerável ao crescimento do feto (Bulmer; Williams; Lash, 2009). Os macrófagos decíduais (DMs) representam uma das células mais presentes no tecido útero-placentário e desempenham funções importantes como remodelação da artéria espiral e ativação dos linfócitos Treg, além de exercer um papel importante no processo de invasão trofoblástica (Smith et al., 2009; Zhang et al., 2023). Ao longo da gestação, o perfil dos DMs que habitam a região útero-placentária vai se alterando de acordo com estímulos do ambiente, com a necessidade e o período da gestação (Ning; Liu; Lash, 2016). Os macrófagos classicamente ativados (M1) possuem um caráter mais voltado ao combate de antígenos, gerando um ambiente mais pró-inflamatório e com predominância de resposta imune celular do tipo Th1 (Ning; Liu; Lash, 2016). Já os macrófagos alternativamente ativados (M2) estão relacionados ao reparo e remodelação de danos teciduais e geram um ambiente anti-inflamatório com predominância de resposta humoral do tipo Th2 (Renaud;Graham, 2008). Foi observado que durante o primeiro trimestre das gestações fisiológicas é importante que haja predominância dos macrófagos alternativamente ativados (M2), pois é importante que a região útero-placentária seja um ambiente anti-inflamatório a fim de promover a autotolerância (Gustavsson et al., 2008). Ademais, foi visto que a polarização dos DMs para o perfil M1 pode estar relacionada ao surgimento de algumas patologias e eventos adversos durante a gestação (Ning; Liu; Lash, 2016).

A via PD-1/PD-L1 possui um papel fundamental na polarização do perfil dos macrófagos, modulando as funções destas células imunológicas. Além disso, a redução ou bloqueio na expressão de PD-1 resulta na mudança dos DMs para o perfil M1, ou seja, ocorre o predomínio de um ambiente pró-inflamatório com ativação dos linfócitos T que pode comprometer a homeostase e a auto tolerância da interface materno-fetal e levar a um desequilíbrio no perfil de macrófagos presentes na interface

materno-fetal, o que pode resultar em maiores ocorrências de eventos adversos como abortos espontâneos e PE (Yao et al., 2014). Anteriormente, já foi observado *in vitro* e *in vivo* que a administração de PD-L1 Fc, modula os macrófagos para o perfil M2, enquanto o bloqueio desse ligante resultou na polarização para o fenótipo M1 (Zhang et al., 2018). Em modelo animal murino verificou-se que o bloqueio de PD-1 estava relacionado ao aumento da relação M1/M2 e que isso estava relacionado a maiores quantidades de reabsorção fetal (Zhang et al., 2018).

No que diz respeito à expressão de PD-1 e PD-L1 em células do tecido placentário, a regulação positiva destas moléculas na placenta também possui um papel importante na promoção do auto tolerância imunológica na interface materno-fetal (Li et al., 2015). Foi observado que as células trofoblásticas expressam PD-L1 durante as gestações fisiológicas. Além disso, ocorre uma alta expressão membranar de PD-L1 no sinciciotrofoblasto, sobretudo nas vilosidades coriônicas em comparação à expressão na região do estroma viloso que é bem menor (Veras et al., 2017). Na região da membrana fetal (córion) e nas células trofoblásticas intermediárias há uma expressão fraca, enquanto no local do citotrofoblasto não foi possível detectar expressão significativa (Veras et al., 2017).

2.5.1 Expressão da via PD-1/PD-L1 na COVID-19

Algumas infecções virais crônicas tendem a induzir a produção de IL-10 e com isso resultam na alteração no eixo PD-1/PD-L1, o que faz com que os indivíduos infectados apresentem uma maior expressão de ambas as moléculas nos monócitos e nas células dendríticas (Parackova et al., 2020). Em relação à infecção pelo SARS-CoV-2 a desregulação desta via também está presente (Sabbatino et al., 2021). Pacientes com quadros de COVID-19 apresentam um aumento acentuado da expressão de PD-1 e de PD-L1 nos linfócitos TCD8+ e TCD4+ quando comparados a indivíduos saudáveis, o que pode levar ao comprometimento da resposta imunológica frente a infecção viral (Sabbatino et al., 2021).

Em relação aos níveis de PD-1 nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, foi observado um aumento da expressão desta molécula nos linfócitos T CD4 + e T CD8 + destes pacientes, sobretudo nos casos mais graves (Bellesi et al., 2020). No que diz respeito aos níveis de PD-L1, foi visto que quando comparados com pacientes

controle, os monócitos e as células dendríticas dos indivíduos com COVID-19 apresentaram uma maior expressão de PD-L1, em contrapartida, foi visto o inverso nos neutrófilos destes mesmos pacientes, ou seja, estas células apresentaram uma expressão reduzida de PD-L1 (Parackova et al., 2020).

Os níveis de expressão da via PD-1/PD-L1 possuem potencial de prever a gravidade da COVID-19 (Parackova et al., 2020). Ao analisar os monócitos e as células dendríticas dos pacientes com COVID-19 grave foi observado que eles apresentavam uma expressão ainda maior de PD-L1 (Parackova et al., 2020). Ademais, o aumento na quantidade de PD-L1 pode ser relacionado não só com o aumento dos níveis da proteína C-reativa (PCR), mas também com a necessidade do uso de ventilação mecânica (Bonam et al., 2022). Além disso, a gravidade do quadro dos pacientes com COVID-19 também pode ser relacionada com a maior expressão de PD-1 nos linfócitos T CD8 + (Bellesi et al., 2020).

Nesse sentido, maiores taxas de mortalidade puderam ser relacionadas com os pacientes que apresentaram maiores concentrações de sPD-L1 (Sabbatino et al., 2021). Assim como os maiores níveis desta molécula estão relacionados com a quantidade de RNA viral encontrado nos pacientes com COVID-19 (Bonam et al., 2022). Ademais, foi observado que além do aumento de Proteína C Reativa a linfocitopenia também pode ser relacionada ao aumento da concentração plasmática de sPD-L1 em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (Sabbatino et al., 2021).

Assim, nos processos de infecções agudas a ligação de PD-L1 ao PD-1 é importante para estimular a produção de células Treg e a diferenciação dos macrófagos para o subtipo M2 e assim promover um ambiente anti-inflamatório e uma resposta imunológica mais branda diante da infecção (Bonam et al., 2022). No entanto, o estímulo contínuo desta via pode resultar na exaustão de células T e na diminuição da resposta imune. (Bonam et al., 2022). Assim, foi visto que ao bloquear a via PD-1/PD-L1, a função dos linfócitos T é aumentada contribuindo para uma melhor resposta imune o que pode auxiliar no combate de infecções como a COVID-19 (Hamashima et al., 2020).

2.5.2 Expressão da via PD-1/PD-L1 na PE

Sabe-se que uma das causas envolvidas na fisiopatologia da PE é o desequilíbrio na proporção de células T reg e Th17. Foi observado que alterações na via PD-1/PD-L1 podem estar envolvidas com esse desequilíbrio levando ao aumento da ativação de linfócitos Th17 em contraposição a diminuição das células Treg (Tian et al., 2016). Gestantes com PE, quando comparadas com gestantes sem PE, possuem linfócitos Treg com maior expressão de PD-1 o que pode favorecer o seu perfil imunossupressor, em contrapartida, observa-se uma redução na expressão desta molécula nos linfócitos Th17 favorecendo a ativação destas células (Tian et al., 2016). Em resumo, o predomínio dos linfócitos Th17 resulta na liberação de citocinas e em um ambiente placentário inflamado, o que pode contribuir para a patogênese da PE (Zhang et al., 2017).

Gestantes com PE apresentam um aumento relevante nos níveis de sPD-1 e um aumento moderado nos níveis de sPD-L1 em comparação à expressão dessas moléculas em mulheres com gestação fisiológica (Gu et al., 2019). Além disso, foi visto que gestantes com PE possuíam algumas células imunológicas com maior expressão do receptor PD-1, dentre elas os linfócitos Treg e as células NK. Além de, uma maior expressão do receptor PD-1 nos linfócitos T CD8 + e T CD4 + e em outras células do sistema imune (Mittelberger et al., 2022). Também foi visto um aumento na expressão do ligante PD-L1, porém apenas nas células semelhantes a NKT (Meggyes et al., 2019). Além de um aumento na expressão de PD-L1 nos linfócitos Th17 destas gestantes (Tian et al., 2016).

Em relação à expressão de PD-1 e de PD-L1 no tecido placentário foi observado que gestantes com PE possuem um desequilíbrio na expressão da via PD-1/PD-L1 não só no sangue periférico e nas células imunológicas, mas também na interface materno-fetal da placenta (Meggyes et al., 2019; Tian et al., 2016). Houve uma menor expressão tanto de PD-1 quanto de PD-L1 no tecido placentário dessas gestantes com PE, a exemplo da menor expressão de PD-1 nos linfócitos TCD8 + presentes no componente materno da placenta, o que pode estar envolvido com o surgimento de desequilíbrios que levam ao surgimento da patologia da PE (Mittelberger et al., 2022).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a expressão de PD-1 e de PD-L1 no tecido placentário de gestantes com COVID-19 e/ou com Pré-Eclâmpsia que foram atendidas em dois centros obstétricos de referência em Recife-PE.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar os parâmetros clínicos e laboratoriais das gestantes e dos recém-nascidos e associá-los com a expressão da via PD-1/PD-L1;
- Caracterizar a infecção por SARS-CoV-2 no tecido placentário;
- Avaliar os aspectos micro e macroscópicos das placentas e associá-los com a infecção por SARS-CoV-2 e/ou com a Pré-Eclâmpsia.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho e População de Estudo

Foi realizado um estudo comparativo e descritivo, em que o tipo de desenho de estudo foi transversal. O primeiro grupo foi composto por 45 gestantes que foram atendidas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e que apresentavam sintomas compatíveis com síndrome gripal e tiveram o diagnóstico positivo para infecção pelo SARS-CoV-2, após realização do teste de PCR em tempo real (qPCR). O segundo grupo foi composto por 24 gestantes também atendidas no IMIP e com o diagnóstico de COVID-19 + Pré-Eclâmpsia. Enquanto, o terceiro grupo foi composto por 44 gestantes que foram atendidas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) e que fizeram o teste rápido e obtiveram o diagnóstico negativo para infecção pelo SARS-CoV-2, porém possuíam Pré-Eclâmpsia. Na cidade do Recife, o IMIP e o HC atuam como hospitais de referências para as gestações de alto risco, pois possuem UTI obstétrica (IMIP) e neonatal (HC/UFPE). Durante a pandemia de COVID-19, o IMIP- PE serviu de base no atendimento das gestantes e puérperas com COVID-19. Foram coletados fragmentos de tecido placentário, armazenados com formol tamponado a 10% e - 80°C em frascos contendo solução de RNA lätter para as análises imunológicas e moleculares respectivamente.

4.2 Coleta de dados clínicos e laboratoriais

Todas as pacientes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que descrevia os principais objetivos e etapas do presente estudo, além de assegurar a ciência e a concordância das pacientes em relação a participação no estudo. Após o consentimento, foram aplicados questionários com perguntas epidemiológicas pré-estabelecidas. As informações clínicas e laboratoriais como o surgimento de intercorrências durante o internamento, admissão na UTI, uso de ventilação mecânica, condições de nascimento dos RNs foram obtidos por meio de análise dos prontuários físicos e eletrônicos das gestantes pela doutoranda Neila Caroline Henrique da Silva, que disponibilizou os dados tabulados para esse projeto.

4.3 Extração de RNA e síntese de cDNA

O RNA total das amostras de Placenta foi obtido utilizando o reagente Trizol® (*Invitrogen Life Technology, Carlsbad - EUA*), seguindo as recomendações do fabricante com algumas alterações no protocolo. Em resumo, foi adicionado 1mL do reagente para cada suspensão de células, homogeneizado, e incubado na temperatura ambiente por 5 minutos. Seguida da adição de 200 µL de clorofórmio e a incubação por 10 minutos. O RNA foi precipitado com 0,5 mL de isopropanol gelado e centrifugado a 12.000 x g por 10 minutos a 4°C. O precipitado de RNA foi lavado com etanol a 70% gelado, e após secar foi diluído em 20 µL de água tratada com DEPC (Dietilpirocarbonato). A quantificação do RNA foi realizada no Nanodrop (*NanoDrop Technologies, Inc., Wilmington, DE, USA*). Em seguida, o RNA foi utilizado para a síntese de cDNA utilizando a enzima MMLV-RT seguindo o protocolo do fabricante (*Invitrogen Life Technology, Carlsbad – EUA*). De modo resumido, inicialmente foi adicionado 5µL ml do RNA isolado no MIX A o qual era constituído por 5 µL de água tratada com DEPC (Dietilpirocarbonato), 1 µL de dNTP 10 mµ e 1 µL de Random Primer 0,2 mg/ml. Em seguida, as amostras foram incubadas no termociclador, para desnaturação do RNA. Após isso, o MIX B constituído por 4 µL de Tampão Buffer 5X, 2 µL de DTT 0,1M e 1 µL de RNase out 40 M/ml foi adicionado junto ao tubo contendo o Mix A, depois as amostras foram incubadas, a fim de permitir a ação da enzima RNase out, seguido da utilização da enzima MMLV-RT. Por fim, as amostras foram levadas ao termociclador concluindo a síntese do cDNA.

4.4 Avaliação da amplificação do cDNA pelo gene referência GAPDH

A amplificação do gene referência GAPDH foi realizada por PCR convencional utilizando o cDNA sintetizado na etapa anterior, e os iniciadores (5' CTAAGC GTGTTATCATCT CAG 3' 3' GACTTGTCATATTC TCA TGG 5'), descritos. A reação de amplificação foi preparada com tampão de PCR 1X; 1,5 mM de MgCl₂; 200 µM de desoxinucleotídeos trifosfato (dNTP); 0,5 pmol de cada iniciador; 1 unidade de Taq-gold DNA polimerase (*BioTools, Madrid, Spain*) e 100 ng de DNA; e realizada em termociclador *Mastercycler gradient (Eppendorf, Hamburg, USA)*.

Quadro 1 - Condições de amplificação do gene GAPDH

Desnaturação inicial (94°C)	3 minutos
5 ciclos (90° C)	1 minuto
35 ciclos (94° C, 60° C e 72° C)	(1 minuto, 1 minuto e 1 minuto)
Extensão final (72°C)	7 minutos

4.5 Diagnóstico Molecular do SARS-CoV-2

Os cDNA's obtidos a partir das amostras de placenta foram submetidos aPCR em tempo real (qPCR), utilizando o sistema de detecção taqman (Applied Biosystems, Foster City-USA) na quantstudio 5 (Applied Biosystem) do Núcleo de Plataformas Tecnológicas (NPT) do Instituto Aggeu Magalhães. Os iniciadores e os controles para a reação foram obtidos a partir do Kit 2019-nCoV (N1, N2, RNP) - IDT Technologies, conforme as recomendações do fabricante.

A avaliação da expressão dos genes (N1 e N2) do *Sars-CoV-2* das pacientes foi realizada em duplicata. Após a confirmação da especificidade da reação pela análise comparativa da curva de fusão (*Melting Curve*) obtidas com a amostra controle positivo e negativo e a amostra da paciente. A expressão relativa dos genes alvos foi mensurada em relação à expressão do gene de referência *RNP* e expressa em delta CT. Foram consideradas positivas para o SARS-CoV-2 apenas as placentas que expressam os genes *N1* e *N2*.

4.6 Processamento Histológico

Após a coleta, as amostras de placenta foram fixadas em formol tamponado a 10% durante 48 horas. Após a fixação, as amostras foram colocadas nos cassetes histológicos. Em seguida, foram acondicionadas em álcool a 70%. O processamento das amostras foi realizado no histotécnico automático, passando pela desidratação através de um gradiente de concentração de álcool, clarificação utilizando xilol P.A.

e a infiltração na parafina (P.F: 56-60°). Logo em seguida, as amostras foram incluídas em moldes com a mistura de parafina (P.F: 56-58°) e de cera de abelha. Os blocos foram seccionados em micrótomo manual (American Optical, Rotary, Leica RM2125RT), com espessura de 4 µm e, posteriormente, os mesmos foram aderidos em lâminas silanizadas (DAKO Silanized slides, ref: S3003), no total foram incluídos 5 cortes por lâmina, para a realização dos estudos imunohistoquímicos e de imunofluorescência, com os marcadores ANTI- ACE2 monoclonal de coelho (Abcam, Cambridge, UK) e ANTI-HLA-G monoclonal de camundongo (Exbio, Czech Republic, CR).

4.7 Análise das alterações histopatológicas

Os achados anatomopatológicos foram obtidos de registros hospitalar. Durante o período de pandemia de COVID-19, o IMIP-PE adotou como rotina a análise anatomopatológica das placentas de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, diante das preocupações com a possibilidade de transmissão vertical. As placentas foram analisadas por uma médica patologista que inicialmente observou aspectos macroscópicos como a presença de infartos, necrose, calcificações e outras alterações. Os fragmentos representativos foram selecionados, em seguida submetidos ao processamento histológico e corados com hematoxilina para visualização de alterações histopatológicas como vilosite, infartos e hiperplasia ao microscópio.

4.8 Coloração de Hematoxilina e Eosina

Para a coloração das amostras de placenta foi utilizado a hematoxilina de Harris, as lâminas contendo os cortes com os tecidos fixados previamente em formol e impregnadas em parafinas, em seguida foi realizado a bateria de desparafinização e hidratação: xilol, álcool, e água destilada. Em seguida para o processo de contra coloração foi utilizada a hematoxilina de Harris por 1 minuto, água potável em gotejamento, e por fim a eosina por 1 minuto. Para o processo de desidratação e infiltração do xilol, foi necessário o uso do álcool absoluto em mergulho rápido, depois uma bateria de álcool de 3 á 5 minutos, logo em seguida uma bateria de xilol por 5 minutos.

4.9 Imuno-histoquímica para avaliação das proteínas Spike, PD1 e PD-L1

A imuno-histoquímica foi realizada utilizando o kit Dako EnVision™ FLEX+ (Dako, Code: K8002, EUA). Inicialmente, as lâminas foram submetidas a uma bateria de Xilol e Álcool com o objetivo de desparafinar e hidratar os cortes de tecido placentário, respectivamente. Após isso, as lâminas foram submetidas à recuperação antigênica contendo Tampão Tris/EDTA, pH 6 (EnVision™ FLEX Target Retrieval Solution, low pH) durante 30 minutos no vapor, com o fim de expor os epítomos a serem pesquisados. Para inativar a peroxidase endógena tecidual foi utilizado o tampão fornecido pelo kit (EnVision™ FLEX Peroxidase-Blocking Reagent), essa etapa é importante para evitar ligações inespecíficas e consequentemente resultados falso-positivos. A etapa seguinte consistiu em incubar os cortes com os anticorpos primários anti-PD-L1 ab213524ul100-Abcam, Anti-PD-1 ab52587ug100-Abcam e o anti-spike, ab272504- Abcam, durante 1 hora em uma câmara úmida, à temperatura ambiente e em concentrações pré-determinadas após um processo de padronização. Os cortes foram lavados com tampão e incubados com anticorpo secundário conjugado com peroxidase, durante 20 minutos. Após isso, as lâminas foram lavadas 2 vezes com tampão e em seguida foram incubadas com uma solução reveladora cromógena 3,3'-diaminobenzidina tetrahydrocloroeto (DAB) e peróxido de hidrogênio. Por fim, os cortes passaram por um processo de contra-coloração com Hematoxilina e foram finalizadas com a colocação das lamínulas em meio de montagem Entellan para garantir a fixação e preservação das amostras. Após a etapa de montagem as lâminas foram levadas ao microscópio (*Observer Z1, Zeiss MicroImaging, GmbH*), o qual possui câmera embutida e software de análise de imagem (*AxionCam MRm Zeiss*), assim foi possível realizar a captura e registro das imagens em tempo real. A quantificação da expressão foi obtida através do programa Gimp 10.8, após uma média da intensidade de pixels presentes nas imagens capturadas.

4.10 Análise estatística

Os resultados foram avaliados no software GraphPad Prism (versão 8.0) por meio da média e mediana dos valores obtidos. Para analisar a significância estatística dos dados que seguem uma distribuição normal foram utilizados testes

paramétricos como o teste t de Student ou teste de ANOVA, já para os dados que não seguiram uma distribuição normal foram usados os testes não paramétricos como Kruskal-Wallis e Mann-Whitney, com valor significativo de $p < 0,05$. As variáveis categóricas foram descritas com porcentagens e valores absolutos e as variáveis contínuas pelo desvio padrão e pela média. Os estudos de associação entre os grupos de variáveis categóricas foram avaliados pelo teste de Fisher ou qui-quadrado quando necessário.

4.11 Condições Éticas

Este trabalho foi parte do projeto intitulado “Contribuição de moléculas/genes de histocompatibilidade, receptores, citocinas e fatores pós-transcricionais na patogênese e evolução da infecção por Coronavírus (SARS-CoV-2) em gestantes e recém-nascidos”, o qual foi aprovado em 29/10/2020 pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP-PE) sob o CAEE 32359320.3.3001.5201. além de ser aprovado pelo CEP do Hospital das Clínicas- UFPE sob o CAEE 32359320.3.3002.8807 e pelo CEP da Universidade Federal de Pernambuco sob o CAEE 32359320.3.0000.5208. Ainda, os resultados apresentados nessa monografia são parte do projeto de tese de doutorado de Neila Caroline Henrique da Silva, intitulado “Estudo da Imunidade Celular Placentária e humoral em gestantes com Covid-19 de diferentes gravidades”.

O projeto atendeu às recomendações do Código de Ética, Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, bem como a legislação brasileira de pesquisa com seres humanos. Seguindo as exigências estabelecidas pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), todas as gestantes que participaram da pesquisa assinaram um Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Assim, puderam entender os procedimentos e objetivos do estudo, bem como tomaram ciência dos riscos e benefícios envolvidos. Além disso, as gestantes responderam a um questionário com perguntas pré-estabelecidas para as análises epidemiológicas deste estudo. Por fim, também foi autorizada a coleta de amostras de sangue periférico, de sangue de cordão umbilical e de fragmentos de placenta.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população de estudo

As gestantes incluídas no estudo foram avaliadas no período de julho de 2020 a dezembro de 2021. No total foram incluídas 113 participantes as quais foram subdivididas em três grupos de estudos, entre elas, 69 gestantes possuíam diagnóstico positivo para a COVID-19, confirmado por PCR em tempo real (RT-PCR) utilizando amostras de nasofaringe e 9 testaram positivo através do teste sorológico (IgA), utilizando amostras de soro. Dentro do grupo de gestantes positiva para o SARS-CoV-2 (n=24; 21,2 %) foram diagnosticadas com PE e (n=45; 39,8%) sem PE. Nosso grupo controle de comparação foi composto por 44 gestantes que testaram negativo para o SARS-CoV-2 e tinham diagnóstico de PE.

5.2 Avaliação de variáveis clínicas e laboratoriais

Para a caracterização clínica da nossa população de estudo, analisamos algumas variáveis de importância clínica como: histórico de gestações, número de abortos, número de partos, histórico de comorbidades e desfecho materno e fetal. Vimos que o grupo de gestantes com COVID-19 possuía um risco 1,62 vezes maior de parto prematuro, ou seja, idade gestacional menor que 37 semanas, quando comparadas com o grupo de gestantes com PE ($p= 0,0397$). O grupo de gestantes com COVID-19 + PE apresentou um risco 2,70 vezes maior de parto prematuro, ou seja, idade gestacional menor que 37 semanas quando comparadas ao grupo de gestantes com COVID-19 + PE ($p= 0,0058$). Não houve diferenças significativas em relação à idade gestacional entre os grupos de PE e COVID-19+PE.

Uma parcela das gestantes referiram-se ser portadoras da diabetes (n=4; 3,54%), hipertensão arterial (n=13; 11,5%) e histórico de eclampsia (n=2; 1,77%) antes da gestação. PE. Quinze gestantes (21,7%), positivas para o SARS-CoV-2 apresentaram sintoma respiratório grave, sendo necessário o uso do suporte de oxigênio e internamento na UTI. A febre e a tosse foram os sintomas mais comuns nas gestantes positivas para o SARS-CoV-2 (**Tabela 1**). Ademais, não foi possível observar correlação estatística entre os grupos de estudo no que diz respeito ao número de partos ou de gestações anteriores.

Tabela 1. Características Clínicas das pacientes do Estudo

Variáveis	Gestantes com COVID-19		Gestantes com PE		p-Valor	OR	95% CI	Gestantes com COVID-19 / PE		p1-Valor	OR	95% CI	p2-Valor	OR	95% CI
	n = 45	%	n= 44	%				n= 24	%						
Idade (anos)															
< 33 anos	29	64,4	35	80	0.1572	0.70	0.4752 - 1.055	14	58,3	0.7946	1.09	0.7584 - 1.584	0.0900	0.54	0.29 - 1.00
≥ 33 anos	16	35,6	9	21				10	41,7						
Idade Gestacional															
< 37 semanas	19	42,2	10	23	0.0397*	1.62	1.076 - 2.451	13	54,2	0.4302	0.826	0.5767- 1.183	0.0058*	2.70	1.36 - 5.34
≥ 37 semanas	23	51,1	34	77				9	37,5						
Não informado	3	6,7	0	0				2	8,3						
N° de Gestações															
G1	11	24,4	20	46	0.1039	n/a	n/a	9	37,5	0.2303	n/a	n/a	0.8629	n/a	n/a
G2	16	35,6	9	21				4	16,7						
≥ G3	15	33,3	15	34				9	37,5						
Não informado	3	6,7	0	0				2	8,3						
N° de Partos															
P0	14	31,1	23	52	0.0978	n/a	n/a	9	37,5	0.3575	n/a	n/a	0.6616	n/a	n/a
P1	17	37,8	9	21				5	20,8						
≥ P2	11	24,4	12	27				8	33,3						
Não informado	3	6,7	0	0				2	8,3						

Tabela 1. Características Clínicas das pacientes do Estudo

(Continuação)

Variáveis	Gestantes com COVID-19		Gestantes com PE		p-Valor	OR	95% CI	Gestantes com COVID-19 / PE		p1-Valor	OR	95% CI	p2-Valor	OR	95% CI
	n = 45	%	n= 44	%				n= 24	%						
Comorbidades															
Diabetes															
Sim	2	4,4	0	0	0.4944	202	1.636 - 2.503	2	8,3	0.6061	0.75	0.2793 - 2.045	0.1212	3.00	2.13 - 4.22
Não	43	95,6	44	100				22	91,7						
HAS antes da gestação															
Sim	4	8,9	6	14	0.5216	0.77	0.3503 - 1.696	3	12,5	0.6875	0.86	0.4440 - 1.682	1.000	0.94	0.34 - 2.51
Não	41	91,1	38	86				21	87,5						
Eclâmpsia															
Sim	0	0	1	2,3	0.4944	n/a	n/a	1	4,2	0.3478	n/a	n/a	1.000	1.43	0.34 - 5.96
Não	45	100	43	98				23	95,8						
Alterações na USG obstétrica															
Sim	2	4,4	7	16	0.6667	132	0.23 - 7.59	3	12,5	0.2507	0.16	0.02 - 1.78	0.0511	5.85	1.12 - 30.44
Não	8	17,8	37	84				2	8,3						
Não informado	35	77,8	0	0				19	79,2						

Tabela 1. Características Clínicas das pacientes do Estudo

(Continuação)

Variáveis	Gestantes com COVID-19		Gestantes com PE		p-Valor	OR	95% CI	Gestantes com COVID-19 / PE		p1-Valor	OR	95% CI	p2-Valor	OR	95% CI
	n = 45	%	n= 44	%				n= 24	%						
Uso de O2 pela genitora															
Sim	20	44,4	0	0	<0.0001*	2.52	1.90 - 3.34	2	8,3	0.0058*	1.59	1.23 - 2.10	0.1212	3.00	2.13 - 4.22
Não	29	64,4	44	100				22	91,7						
Admissão na UTI pela genitora															
Sim	13	28,9	0	0	<0.0001*	4.13	3.05 - 5.58	2	8,3	0.067	1463	1.09 - 1.97	0.1212	3.00	2.13 - 4.22
Não	32	71,1	44	100				22	91,7						

Fonte: Elaborada pela autora,2025.

Legenda: p= significância estatística entre os grupos COVID-19 e PE; p1= significância estatística entre os grupos COVID-19 e COVID-19 + PE; p2= significância estatística entre os grupos PE e COVID-19 + PE. N= número de participantes. N/A: não se aplica. P= foi estimado pelo exato de Fisher. OR= Risco Relativo. CI= Intervalo de Confiança.

A maior parte dos neonatos nasceram por parto cesáreo. No grupo de COVID-19 (n=36, 80%), no grupo PE (n= 32, 72,7%) e no grupo COVID-19 + PE (n= 20, 83,3%). A grande maioria dos RNs não passaram por intercorrências após o nascimento como necessidade de aspiração das vias aéreas, admissão na UTI ou morte fetal. No entanto, foi observado que os neonatos de mães com COVID-19 apresentaram um risco 1,62 vezes maior de apresentarem baixo peso ao nascer (menos que 2.500 gramas), em comparação aos neonatos de mães com PE (p=0,0500) e um risco 2,19 vezes maior de necessitar de reanimação neonatal em comparação aos neonatos de gestantes apenas com PE (p=0,0497). Não houve diferença estatística na comparação destas variáveis entre o grupo COVID-19+PE com os demais grupos (**Tabela 2**). Foi observado que os neonatos de gestantes com COVID-19 que fizeram o uso de oxigênio durante o internamento possuíam um risco 3,3 vezes maior de nascerem com baixo peso (abaixo de 2.500g) em comparação aos neonatos das gestantes com COVID-19 que não fizeram o uso de oxigênio.

Tabela 2. Características Clínicas dos Recém-Nascidos

Variáveis	Gestantes com COVID-19		Gestantes com PE		P-Valor	OR	95% CI	Gestantes com COVID-19/PE		p1-Valor	OR	95% CI	p2-Valor	OR	95% CI
	n = 45	%	n= 44	%				n= 24	%						
Tipo de parto															
Vaginal	7	15,6	12	27,3	0.3001	0.70	0.37 - 1.31	4	16,7	1	0.9899	0.61 - 1.61	0.3840	0.65	0.26 - 1.62
Cesárea	36	80	32	72,7				20	83,3						
APGAR do Recém-Nascido (até 5 min)															
0	0	0	1	2,3				2	8,3						
8	25	55,6	29	65,9	0.3345	n/a	n/a	12	50	0.2238	n/a	n/a	0.5305	n/a	n/a
9	16	35,6	13	29,5				8	33,3						
10	4	8,9	1	2,3				1	4,2						
Líquido amniótico															
Claro com ou sem Grumos	37	82,2	37	84,1	0.3584	1.50	0.65 - 3.44	19	79,2	0.4431	1.32	0.64 - 2.71	1.000	0.93	0.39 - 2.21
Patológico (mecônio, sangue ou turvo)	4	8,9	7	15,9				4	16,7						
Masculino	25	55,6	16	36,4	0.0541*	1.56	1.01 - 2.41	11	45,8	0.4443	1.20	0.83 - 1.73	0.6046	1.28	0.67 - 2.43
Feminino	18	40	28	63,6				13	54,2						
Não informado	2	4,4													
Peso ao nascer															
< 2500	16	35,6	7	15,9	0.0500*	1.62	1.05 - 2.37	5	23,8	0.1848	1.30	0.92 - 1.83	1.000	1.11	0.51 - 2.42
> 2500	27	60	36	81,8				19	90,5						

Tabela 2. Características Clínicas dos Recém-Nascidos

(Continuação)

Variáveis	Gestantes com COVID-19		Gestantes com PE		P-Valor	OR	95% CI	Gestantes com COVID-19/PE		p1-Valor	OR	95% CI	p2-Valor	OR	95% CI
	n = 45	%	n= 44	%				n= 24	%						
Peso ao nascer															
< 2500	16	35,6	7	15,9	0.0500*	1.62	1.05 - 2.37	5	23,8	0.1848	1.30	0.92 - 1.83	1.000	1.11	0.51 - 2.42
> 2500	27	60	36	81,8				19	90,5						
Reanimação neonatal															
Sim	4	8,9	0	0	0.0497*	2.19	1.72 - 2.79	4	16,7	0.7778	0.56	0.38 - 1.60	0.0139	3.15	2.19 - 4.52
Não	36	80	43	97,7				20	83,3						
Aspiração das vias aéreas															
Sim	1	2,2	6	13,6	0.1122	0.28	0.05 - 1.76	4	16,7	0.0613	0.13	0.01-1.22	0.7332	1.16	0.50 - 2.68
Não	39	86,7	38	86,4				20	83,3						
Admissão na UTI															
Sim	4	8,9	1	2,3	0.3607	1.07	0.45 - 9.14	2	8,3	1	4195	0.18 - 6.33	0.2827	1.97	0.83 - 4.70
Não	41	91,1	43	97,7				22	91,7						

Fonte: Elaborada pela autora,2025.

Legenda: p= significância estatística entre os grupos COVID-19 e PE; p1= significância estatística entre os grupos COVID-19 e COVID-19 + PE; p2= significância estatística entre os grupos PE e COVID-19 + PE. N= número de participantes. N/A: não se aplica. e P= foi estimado pelo exato de Fisher. OR= Risco Relativo. CI= Índice de Confiança.

Para a análise do perfil dos marcadores solúveis nas gestantes, durante à admissão das pacientes, consideramos os valores de referência das variáveis laboratoriais, devido a possibilidade de redução ou aumento significativo dos exames avaliados, considerando a faixa de normalidade em ambos os grupos. Nas análises comparativas avaliamos os níveis de hemoglobina, hematócrito e plaquetas. Vimos que o grupo de gestantes com COVID-19 apresentou uma redução significativa nos níveis da hemoglobina (Hb= 11,53), tanto em comparação com o grupo PE (Hb= 13,23) quanto em comparação com o grupo COVID-19 + PE (Hb= 12,65) ($p= 0,021$). Além disso, em relação a contagem de linfócitos foi observado que o grupo de gestantes com PE apresentou uma maior média de contagem de linfócitos tanto em comparação ao grupo de COVID-19 ($p= 0.0241$) quanto em comparação ao grupo de COVID-19+ PE (0.0472). A função renal se manteve preservada nos grupos COVID-19 e PE, já no grupo COVID-19+ PE observamos o aumento nos níveis de ácido úrico (máx= 15,30 g/L) quando comparado a gestantes apenas com PE (máx= 8,30 g/L) ($p= 0,0017$). Em relação aos valores séricos da enzima hepática TGO vemos o aumento da expressão no grupo PE (máx= 145,7 UI/L) em comparação com as gestantes com COVID-19 (máx= 77,00 UI/L) ($p=0,0226$).

Os altos níveis de LDH, no momento da admissão, foram associados as gestantes com PE (máx= 2.117 g/L) tanto em comparação com o grupo de gestantes com COVID-19 (máx= 603,0 g/L) quanto em comparação ao grupo COVID-19 + PE (máx=702,7 g/L) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Avaliação das variáveis laboratoriais nas gestantes do estudo

Variáveis Laboratoriais	N	Min	Max	Média	Mediana	Desvio Padrão	EP	p1-Valor	p2-Valor	p3-Valor
Hemoglobina g/L										
Covid-19	43	3.250	14.40	11.53	11.90	1.84	0.2815	<0.001*	0.021*	0.101
Pré- eclampsia	44	11.10	19.90	13.23	12.90	1.56	0.2363			
Covid-19+ PE	24	10.10	16.80	12.65	12.65	1.46	0.2985			
Hematócrito g/L										
Covid-19	43	9.60	44.60	35.52	36.70	5.717	0.882	0.0005*	0.338	0.0409*
Pré- eclampsia	44	32.2	49.50	39.13	38.35	3.383	0.497			
Covid-19+ PE	24	11.30	50.70	36.80	37.80	7.026	1.434			
Linfócitos %										
Covid-19	43	4600	22700	10591	9600	10591	656.5	0.0241*	0.8788	0.0472*
Pré- eclampsia	44	3140	21890	12054	11435	12054	542.6			
Covid-19+ PE	24	4600	17800	10404	10300	10404	722.0			
Plaquetas* 10⁹/L										
Covid-19	43	22.400	460.000	213.486	203.500	79067	12200	0.1454	0.8092	0.1172
Pré- eclampsia	44	13.800	427.000	235.636	221500	66178	9977			
Covid-19+ PE	24	22.600	367.000	205.900	202500	75068	15323			
Uréia g/L										
Covid-19	39	7.00	52.00	17.69	14.00	10.43	1.67	0.0689	0.8964	0.0789
Pré- eclampsia	42	8.50	46.80	19.26	18.15	757	1.16			
Covid-19+ PE	23	3.20	27.90	15.98	15.40	6.32	1.29			
Creatinina g/L										
Covid-19	43	0.53	1.26	0.654	0.60	0.1380	0.02105	0.201	0.8175	0.3882
Pré- eclampsia	42	0.40	1.60	0.633	0.60	0.2115	0.03263			
Covid-19+ PE	24	0.50	0.90	0.638	0.63	0.1112	0.02269			

Tabela 3. Avaliação das variáveis laboratoriais nas gestantes do estudo

(Continuação)

Variáveis Laboratoriais	N	Min	Max	Média	Mediana	Desvio Padrão	EP	p1-Valor	p2-Valor	p3-Valor
Ácido Úrico g/L										
Covid-19	41	2.80	10.40	5.42	4.90	1.593	0.248	0.1085	0.0609	0.0017*
Pré-eclampsia	42	2.20	8.30	4.80	4.60	1.272	0.196			
Covid-19+ PE	21	3.70	15.30	6.72	6.10	2.811	0.613			
TGO UI/L										
Covid-19	43	11.00	77.00	29.16	24.00	15.85	2.41	0.0226*	0.6007	0.287
Pré- eclampsia	41	10.00	145.7	25.68	20.25	23.10	3.56			
Covid-19+ PE	24	13.00	85.00	28.94	20.20	18.56	3.79			
TGP UI/L										
Covid-19	43	6.00	63.00	18.12	15.00	10.43	1.61	0.0575	0.9974	0.1438
Pré- eclampsia	40	4.60	77.90	16.25	12.80	14.28	2.23			
Covid-19+ PE	24	6.00	89.00	22.63	14.00	21.52	4.39			
LDH g/L										
Covid-19	36	146.0	603.0	312.7	284.0	128.9	21.48	<0.0001*	0.233	0.0004*
Pré- eclampsia	39	274.4	2117	537.9	467.8	308.2	48.74			
Covid-19+ PE	22	150.0	702.7	358.1	347.0	142.4	30.37			

Fonte: Elaborada pela autora,2025.

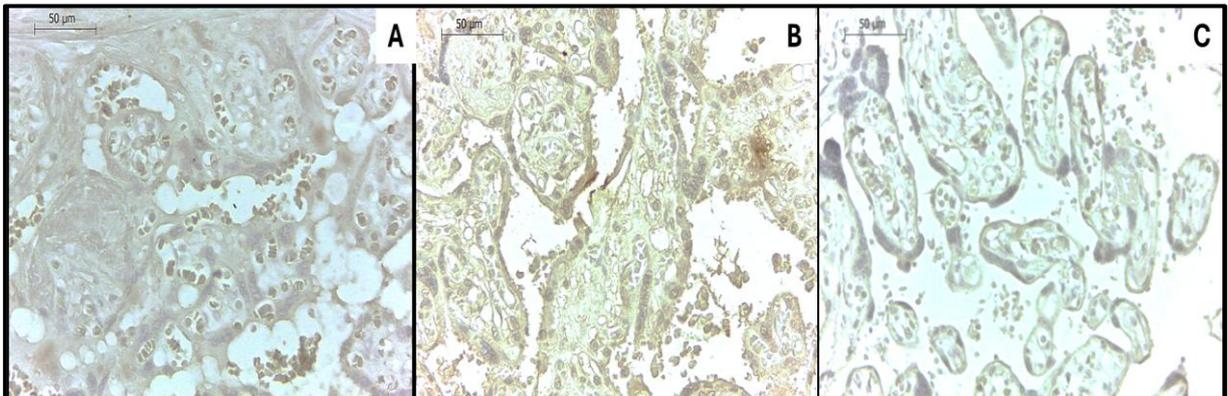
Legenda: Valores de referência: Hemoglobina (11,5-14,9g dL); hematócrito (34-37%); leucócito (4.000 a 11.0000 µL) Plaquetas (150.000 – 450.000 µL); Ureia (10 a 50 mg/dL); creatinina (0.6 e 1,2 mg/dl) Ácido úrico (3,0 a 7,0mg/dL) TGO (até 25U/L); TGP (até 55 U/L); Desidrogenase láctea (DHL, 250 a 450mg/dL). p1= significância estatística entre os grupos COVID-19 e PE; p2= significância estatística entre os grupos COVID-19 e COVID-19 + PE; p3= significância estatística entre os grupos PE e COVID-19 + PE. EP: erro padrão N= número de participantes.

5.3 Análise histológica e molecular da proteína Spike

Avaliamos a extensão da infecção pelo SARS-CoV-2 a partir da expressão da proteína Spike (S) nas placentas do tecido placentário de 69 pacientes (**Figura 5**). Observamos que 57% das gestantes do grupo COVID-19 e 20% das gestantes com COVID-19 + PE foram positivas para a proteína Spike. A marcação foi mais intensa na porção fetal, sendo detectada nas células fetais trofoblásticas e no estroma viloso. Já na porção materna foram identificados a expressão da proteína Spike nas células da placa basal e nos espaços intervilosos (**Figura 5.C**). Observamos que os níveis elevados de Spike estão relacionados com as alterações microscópicas nas placentas de gestantes com COVID-19 ($p= \mathbf{0.0087}$), independentemente de ter PE.

Dentre as alterações encontradas na região placentária, observamos os sinais maternos de má perfusão vascular em mulheres com SARS-CoV-2, com as seguintes frequências: trombos subcoriônico (42,2% dos casos), infarto placentário (13,3% dos casos), hiperplasia de vilosidades distais (8,9% dos casos) e evidências de arteriopatia materna decidual (2,2% dos casos).

Figura 5- Expressão da proteína viral Spike (S)



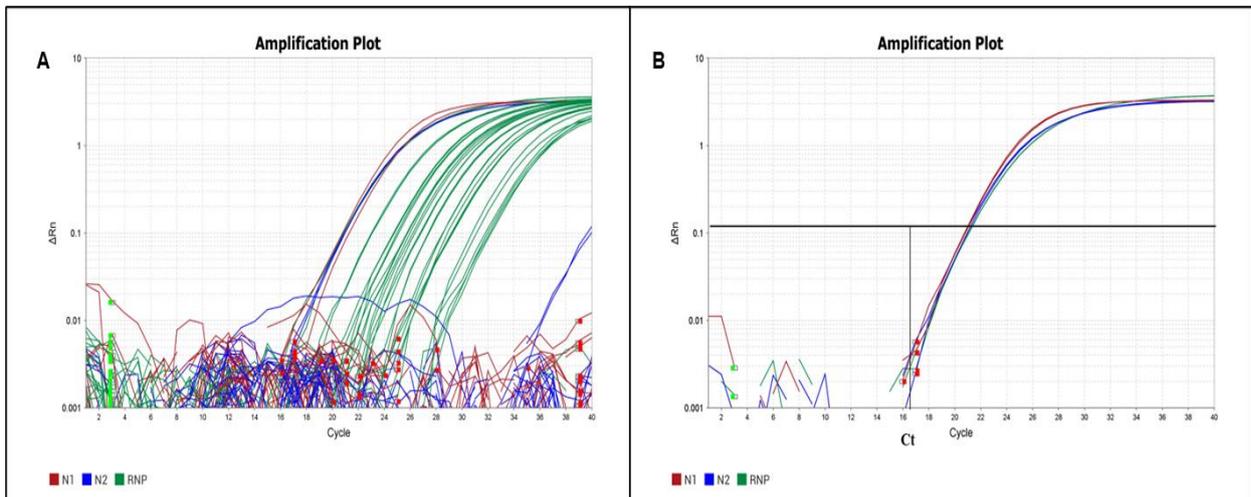
Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Legenda: Expressão da proteína Spike (A a C) (A) interface materno-fetal de gestante com COVID-19 (B) região materna de gestante com COVID-19 (C) região fetal de gestante com COVID-19 +PE

As placentas dos nossos grupos de estudo também foram submetidas à técnica de qPCR para identificar a expressão molecular do vírus na placenta. Avaliamos a amplificação dos genes N1 e N2, constituintes da proteína viral do nucleocapsídeo, assim como a amplificação do gene de referência RNP. Observamos a amplificação

do gene constitutivo RNP, com um ct médio de 16 ciclos. No entanto, nenhuma das nossas pacientes com COVID-19 (+) apresentou amplificação dos genes N1 e N2 (**Figura 6**). Vale ressaltar que, durante o processamento das amostras de placenta, apenas um pequeno fragmento, com média de 5 cm, foi armazenado em RNAlater para a realização da qPCR. Esse material utilizado não é equivalente às amostras que foram emblocadas em parafina para a avaliação histopatológica, o que pode ter sido um fator determinante para a não detecção de partículas virais por qPCR, representando uma limitação da nossa técnica.

Figura 6: Quantificação da expressão viral de SARS-CoV-2 por qPCR utilizando o sistema taqman.



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

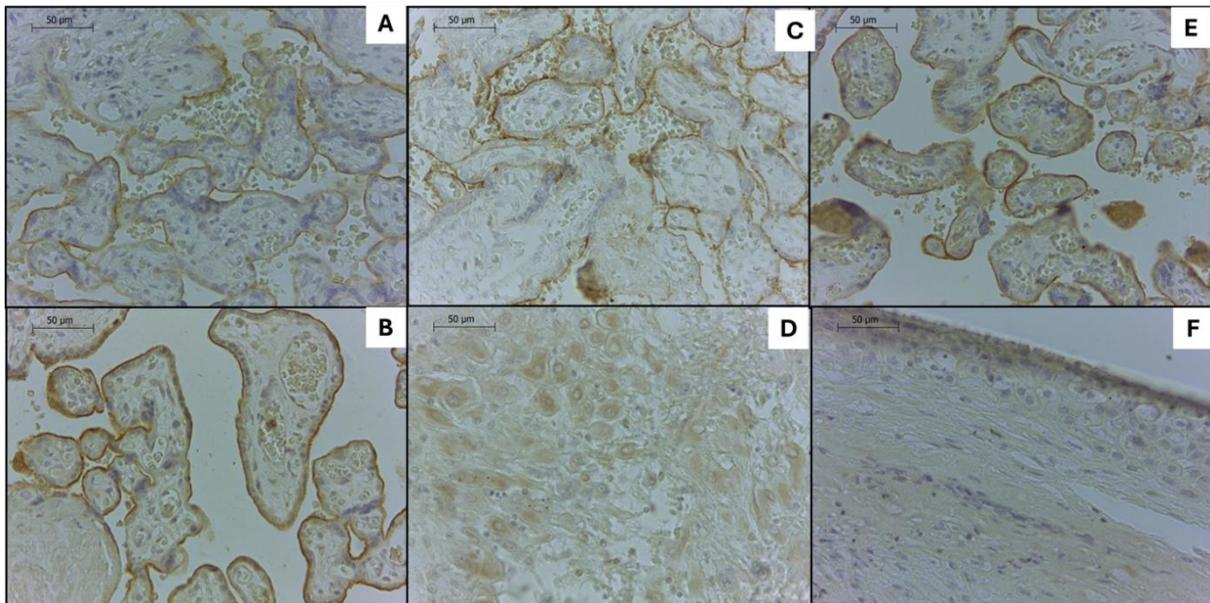
Legenda: A- Gráfico de amplificação obtido de amostras padrão de cDNA em duplicada mostrando no eixo Y (ΔRn = normalizada intensidade de fluorescência) e no eixo X (número de ciclos). B- Amplificação dos resultados do TaqMan RT-qPCR para avaliar a amplificação viral destacando a posição do valor Ct.

5.4 Análise histológica da via PD-1/PD-L1

Analizamos a expressão citoplasmática de PD-1 e de PD-L1 tanto na região materna da placenta, a qual compreende a decídua basal, quanto na região fetal que corresponde as vilosidades coriônicas (sinciciotrofoblasto e citotrofoblasto). A expressão destas moléculas foi avaliada em um total de 113 gestantes pertencentes aos três grupos de estudo.

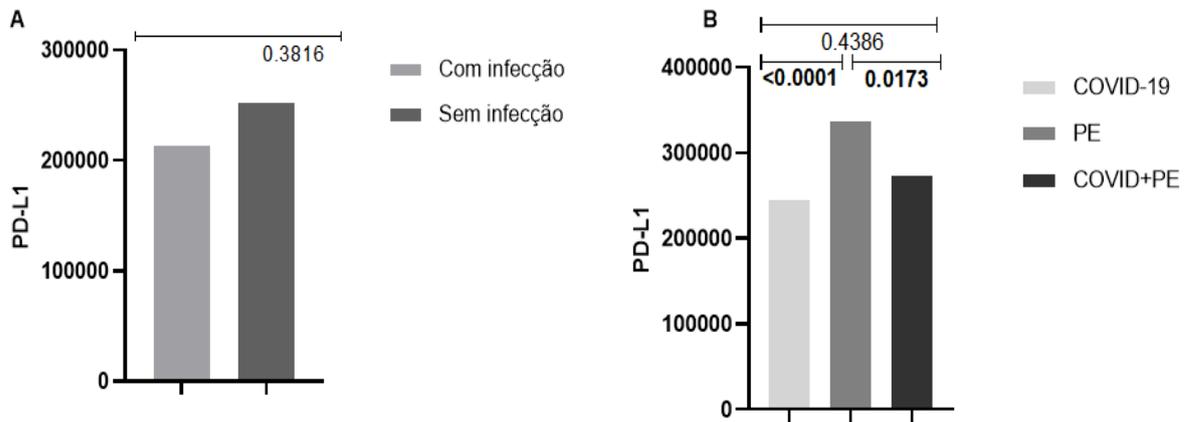
Em relação a expressão de PD-L1, foi visto que as gestantes com PE apresentaram maior expressão (em pixels) em comparação com o grupo COVID-19 ($p=<0,0001$) quanto em comparação com o grupo de gestantes com COVID-19 + PE ($p=0,0173$) (**Figuras 7 e 8**). Em contrapartida, a expressão de PD-L1 nas gestantes com COVID-19 e COVID-19+PE foram semelhantes. Não observamos associação entre a expressão de PD-L1 e a proteína Spike ($p= 0,1577$), nas gestantes que possuíam a infecção ativa do vírus na placenta (**Figura 12**). Ademais, os níveis de expressão de PD-L1 também não foram correlacionados com morbidade materna ou fetal entre as gestantes com COVID-19 (**Figura 9B e 9C**).

Figura 7- Expressão do ligante PD-L1



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

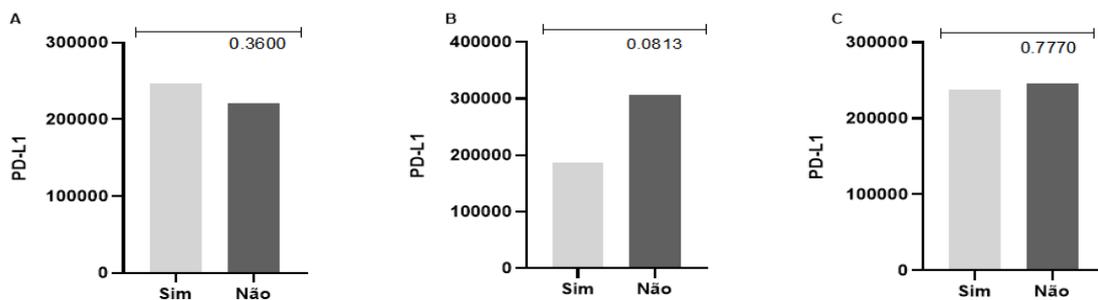
Legenda: Expressão do ligante PD-L1 na magnificação de 40x (A a F) (A) região fetal de gestante com PE (B) região materna de gestante com PE (C) região fetal de gestante com COVID-19 (D) região materna de gestantes com COVID-19 (E) região fetal de gestante com COVID-19+PE (F) região materna de gestante com COVID-19 +PE

Figura 8- Quantificação de PD-L1 em pixels

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Legenda: (A) Expressão de PD-L1 no grupo COVID-19 em gestantes que possuíam infecção pelo SARS-CoV-2 na placenta e em gestantes que não possuíam a infecção. (B) Expressão de PD-L1 (em pixels) no grupo COVID-19, PE e COVID+PE.

Em relação a ocorrência de eventos adversos durante a gestação não foi possível identificar uma correlação estatisticamente significativa entre a as gestantes que possuíam uma maior expressão de PD-L1 e o surgimento de alterações placentárias ou a ocorrência de morbidade materna e/ou fetal (**Figura 9**).

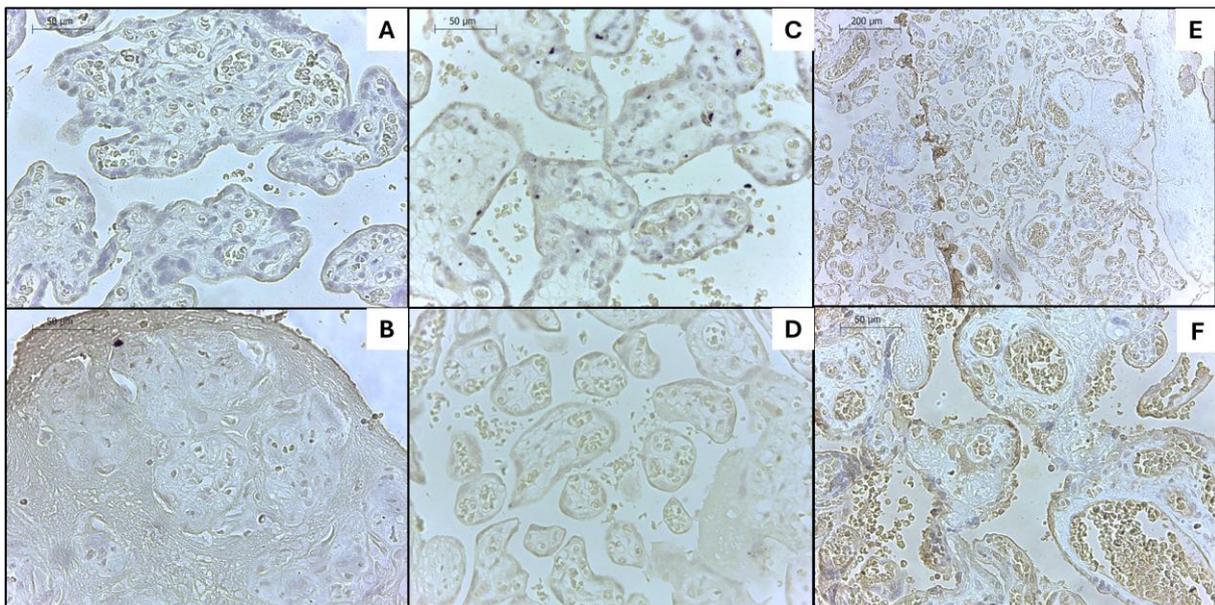
Figura 9- Quantificação de PD-L1 e surgimento de intercorrências na gestação

Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Legenda: (A) correlação entre a expressão de PD-L1 e a ocorrência de alterações placentárias em gestantes com COVID-19 (B e C) correlação entre a expressão de PD-L1 e a ocorrência de morbidade materna e fetal, respectivamente.

Cerca de (n=26; 57%) das gestantes com COVID-19, (n=22; 50%) das gestantes com PE e (n=4; 16%) das gestantes com COVID-19+PE testaram negativo para PD-1. Entre as placentas que testaram positivo, vimos que o grupo de gestantes COVID-19 + PE expressava níveis mais elevados de PD-1 em comparação ao grupo com COVID-19 ($p=0,0129$) e em comparação ao grupo com PE ($p= 0,0002$), conforme a **(Figura 10)**. Além disso, observamos que a presença da proteína Spike no tecido placentário estava relacionada com a maior expressão do receptor PD-1, ou seja, pacientes com infecção placentária pelo SARS-CoV-2 expressões mais PD-1 quando comparadas às gestantes também com COVID-19, mas sem a presença das partículas virais no tecido placentário ($p= 0,0213$). Além disso, identificamos que pacientes com COVID-19 apresentaram alterações placentárias, já descritas anteriormente, tanto na região materna quanto na região fetal. No entanto, foi observado que as gestantes que apresentaram uma maior expressão de PD-1 desenvolveram uma menor ocorrência de morbidade fetal ($p= 0,0213$) **(Figura 11)**.

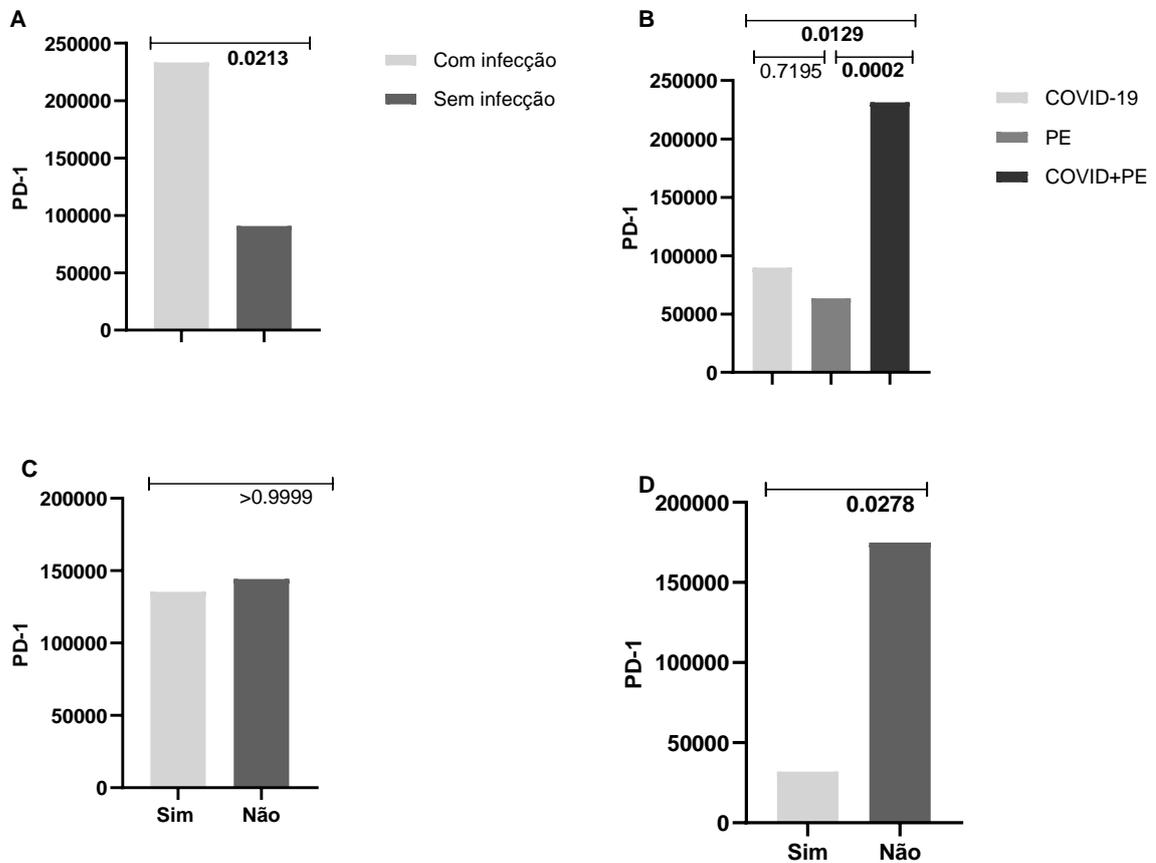
Figura 10- Expressão do receptor PD-1



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Legenda: Expressão do receptor PD-1 (A a F) (A e B) região fetal e materna de gestantes com PE, respectivamente (C e D) região fetal e materna de gestantes com COVID-19, respectivamente (E) interface materno fetal de gestante com COVID-19 + PE na magnificação de 10X (F) região fetal de gestante com COVID-19 + PE na magnificação de 40X.

Figura 11- Expressão de PD-1 em pixels



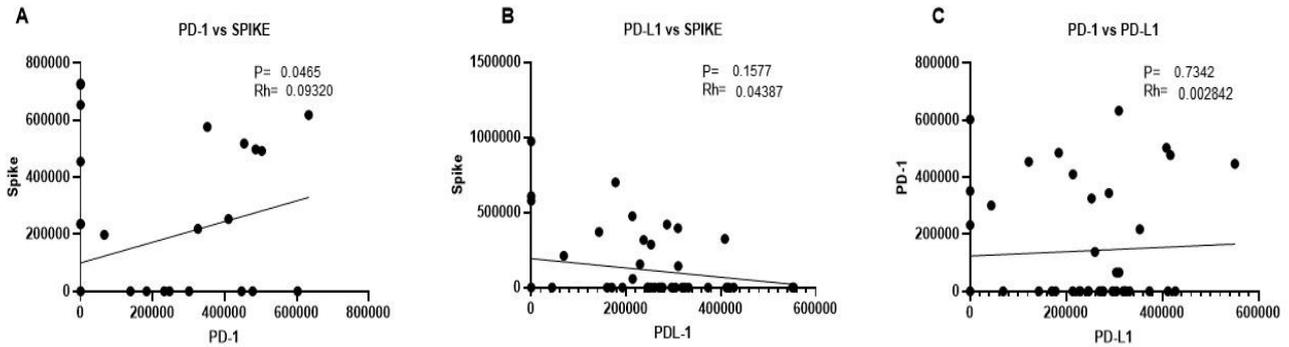
Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Legenda: (A) Expressão de PD-1 (em pixels) em gestantes com infecção pelo SARS-CoV-2 no tecido placentário e em gestantes que não possuíam (B) Expressão de PD-1 entre os grupos PE, COVID-19 e COVID-19 + PE (C) Correlação entre a expressão de PD-1 e a ocorrência de alterações placentárias no grupo de gestantes com COVID-19 (D) Correlação entre a expressão de PD-1 e a ocorrência de morbidade fetal.

Analizamos ainda, se a expressão das moléculas PD-1, PD-L1 e Spike poderiam possuir alguma correlação entre si, ou seja, se a expressão de uma destas moléculas poderia modular positivamente ou negativamente a expressão das outras (**Figura 12**). Assim, observamos que, a presença da proteína Spike no tecido placentário não possui correlação com a expressão do ligante PD-L1, no entanto, a infecção pelo SARS-CoV-2 na placenta estava correlacionada positivamente com o aumento da expressão do receptor PD-1 ($p= 0,0465$), ou seja, se aumenta a expressão da proteína Spike a expressão de PD-1 também aumenta. Em relação a

via PD-1/PD-L1 não foi possível identificar nenhuma correlação estatisticamente significativa entre a expressão de ambas.

Figura 12- Correlação entre a expressão de PD-1, PD-L1 e Spike



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Legenda: Correlação de Spearman entre a expressão das moléculas imunorreguladoras (A) Proteína Spike e a expressão do ligante PD-1 (B) Spike e a expressão do receptor PD-L1 (C) Expressão da via PD-L1 e de PD-1.

6 DISCUSSÃO

Em nossa população de estudo, observamos que as gestantes com COVID-19 possuem maior risco de parto prematuro e uso de suporte de oxigênio durante o internamento, tanto em relação as gestantes com PE quanto ao grupo de gestantes com COVID-19+PE. Além disso, o grupo COVID-19 possui mais chances de admissão na UTI em comparação ao grupo de gestantes com PE. Na literatura é amplamente discutido que a infecção por SARS-CoV-2 em gestantes está associada com uma maior ocorrência de complicações e intercorrências durante a gestação (Moore; Suthar, 2021; Wei et al., 2020), devido ao estado inflamatório sistêmico ocasionado pela tempestade de citocinas e as alterações no sistema imunológico, que ocorrem para tolerar o feto semi-alógeno, tornam as gestantes mais vulneráveis ao surgimento de complicações (Herold et al., 2020; Tosto et al., 2023). Assim, os nossos achados vão de encontro com os resultados obtidos em diversos estudos que demonstraram que gestantes com COVID-19 possuem maiores taxas de morbimortalidade, internamento na UTI, uso de suporte de ventilação mecânica, ocorrência de parto prematuro, além de eventos cardíacos e tromboembólicos (Dubey et al., 2020; Zambrano et al., 2020; Smith et al., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 está relacionada ao surgimento de alterações placentárias, tanto na região materna quanto na região fetal (Wong, Tan, Khong et al., 2023), intercorrências como hiperplasia vilar distal, infarto placentário, trombos nos vasos maternos e fetais são frequentemente relatados em casos de gestantes com COVID-19 (Mulvey et al., 2020; Shanes et al., 2020; Hosier et al., 2020). Essas alterações podem comprometer a funcionalidade da placenta e interferir no fluxo sanguíneo, oxigenação, nutrição do feto e resultar em problemas como restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro, baixo peso ao nascer, hipóxia e outras alterações (Aghaamoo; Ghods; Rahmanian, 2021; Metz et al., 2021; Allotey et al., 2020). A nossa análise de variáveis clínicas dos neonatos, assim como os trabalhos citados anteriormente, identificou que os recém-nascidos de mães com COVID-19 possuem maiores chances de apresentar baixo peso ao nascer e de reanimação neonatal, tanto em comparação aos neonatos de mães com PE, quanto aos neonatos de mães com COVID-19+PE.

Além disso, observamos que os neonatos de gestantes com COVID-19 que fizeram o uso de oxigênio durante o internamento possuíam um risco maior de nascerem com baixo peso em comparação as gestantes que não fizeram o uso de oxigênio deste mesmo grupo. Esses dados sugerem que a necessidade do uso de oxigênio reflete um quadro de hipóxia que pode resultar em má perfusão placentária e, conseqüentemente, comprometer a nutrição, fluxo sanguíneo e oxigenação para o feto, resultando em baixo peso neonatal.

Gestantes com COVID-19 são mais propensas a apresentarem distúrbios de coagulação com surgimento de eventos tromboembólicos e aumento de dímero D, além disso, a presença de linfocitopenia, anemia e plaquetopenia são achados frequentes nessas pacientes (Pryshliak et al., 2023; Comida et al., 2021; Lasser et al., 2021). Ao analisarmos os resultados laboratoriais, observamos que as gestantes com COVID-19 apresentaram uma média menor de dosagem de hemoglobina em comparação com os outros dois grupos e uma menor contagem de linfócitos em comparação ao grupo de gestantes com PE. Possivelmente, a redução dos linfócitos seja reflexo da própria resposta imunológica frente a infecção viral que resulta em alterações no sistema de coagulação, liberação de citocinas inflamatórias e na infecção de linfócitos.

Os sintomas da PE, quando não tratados, podem evoluir para um quadro mais grave conhecido como síndrome HELLP, que é caracterizado pela presença de hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetopenia (Lastra; Fernández, 2020; Adorno; Griffiths; Abadie, 2022;). Os nossos achados demonstraram que as gestantes com PE apresentaram algumas alterações nas dosagens de marcadores hepáticos, com maiores níveis da enzima TGO em comparação com as gestantes com COVID-19 e maiores níveis de LDH quando comparadas com os outros dois grupos.

No que diz respeito à expressão da via PD-1/ PD-L1, estudos anteriores demonstraram uma maior expressão de PD-L1 na interface materno-fetal de gestantes saudáveis, sobretudo no sinciotrofoblasto (Veras et al., 2017; Lu et al., 2019; Petroff et al., 2003). Achados em relação a expressão dessa molécula no tecido placentário durante a PE ainda são escassos. No entanto, os nossos resultados demonstram que gestantes com PE apresentam uma maior expressão de PD-L1 em comparação com o grupo COVID-19 e com o grupo COVID-19 + PE. Estudos

anteriores demonstraram que a PE é uma condição que resulta em um estado de estresse oxidativo e hiperinfalamação (Aouache et al., 2018; Oliveira; Ananth Karumanchi; Sass, 2010; Torres-Torres et al., 2024). Assim, o aumento de PD-L1 no tecido placentário encontrado no presente trabalho, pode refletir uma tentativa do sistema imune em aumentar a tolerância imunológica e reduzir o quadro de inflamação e hiperativação da resposta imune. Além disso, a infecção pelo SARS-CoV-2 é marcada por um quadro hiper inflamatório conhecido como tempestade de citocinas, no qual uma diversidade de citocinas pró- inflamatórias como TNF- α , IL-10, IFN- γ , e IL-6 são liberadas (Hu; Huang; Yin 2020; Zanza et al., 2022). Logo, a menor expressão de PD-L1 encontrada nas gestantes com COVID-19 pode ser decorrente da liberação destas citocinas o que pode ter comprometido a capacidade de induzir a produção de PD-L1.

Os nossos resultados indicaram que a associação da COVID-19 com a PE, resultou em maiores níveis de expressão de PD-1 no tecido placentário, em comparação ao grupo com COVID-19 e ao grupo com PE. Embora a existência de trabalhos sobre a expressão da via PD-1/PD-L1 no tecido placentário de gestantes com COVID-19 seja escassa, alguns estudos anteriores identificaram que gestantes com COVID-19 apresentam uma maior expressão de PD-1 no sangue periférico principalmente nos linfócitos T sendo essa associação relacionada com os casos mais graves da doença (Aghbash et al., 2021; Bellesi et al., 2020; Hamashima et al., 2020). Acrescenta-se que nas infecções virais os linfócitos T costumam apresentar uma maior expressão de PD-1, pois nestas condições os linfócitos ficam ativados de maneira prolongada o que pode levar a exaustão destas células. Assim, o PD-1 funciona como um marcador de exaustão de linfócitos T (Zinselmeyer et al., 2013). Além disso, no contexto da PE, foi visto que estas pacientes apresentavam uma maior expressão de PD-1 em algumas células do sistema imunológico, no entanto, no tecido placentário foi visto uma redução de PD-1 em macrófagos decíduais e em tecidos da decídua (Mittelberger et al., 2023; Du et al., 2024; Gu et al., 2019; Meggyes et al., 2019; Tian et al., 2016). Assim, os nossos achados, sugerem que a associação de COVID-19 com PE resulta em maiores níveis de PD-1 em decorrência da ativação prolongada dos linfócitos T diante de infecções virais como a COVID-19 e conseqüentemente a produção de PD-1 é aumentada como um marcador de exaustão

celular. Além disso, na PE o estado inflamatório e a liberação de citocinas podem acabar contribuindo para a persistência da ativação dos linfócitos T.

Além disso, foi possível observar que a presença da proteína Spike no tecido placentário de gestantes com COVID-19 estava relacionada com a maior expressão do receptor PD-1, ou seja, pacientes com infecção placentária pelo SARS-CoV-2 expressões mais PD-1 quando comparadas às gestantes também com COVID-19, mas sem a presença viral no tecido placentário. Isso pode ser explicado pois a presença do vírus na placenta resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias e gera uma resposta imune exacerbada (Karki; Kanneganti, 2022). Ademais, diante de infecções virais, os linfócitos T aumentam a produção de PD-1. O aumento da produção de PD-1, por sua vez, leva a mudança dos linfócitos para o perfil Treg, e dos macrófagos para o perfil M2 (anti-inflamatório), em uma tentativa de reduzir a resposta inflamatória exacerbada (Bonam et al., 2022; Tian et al., 2016).

Nossos achados indicaram a presença da proteína Spike no tecido placentário. Assim como estudos anteriores que relataram a presença viral tanto em células maternas quanto fetais da placenta (Verma et al., 2021; Hecht et al., 2020; Hosier et al., 2020; Taglauer et al., 2020). No entanto, os resultados deste estudo não demonstraram a amplificação dos genes N1 e N2 presentes na proteína do nucleocapsídeo, uma das proteínas estruturais do SARS-CoV-2. Isso indica que apesar da presença viral na placenta, a infecção ativa e transmissão vertical do vírus não ocorreu. Assim, como relatos anteriores que indicam que apesar de existente, o risco de transmissão vertical é bastante raro (Rasmussen; Jamieson, 2022; Auriti et al., 2020)

7 CONCLUSÃO

No presente estudo, a influência da COVID-19 e da PE na regulação do PD-1 e PDL-1, em gestantes, foi investigada. Também avaliamos se essas condições estavam associadas com alterações nas variáveis clínicas e laboratoriais das gestantes e neonatos. Assim, identificamos que a infecção pelo SARS-CoV-2 culminou em maior risco de parto prematuro e de admissão na UTI, bem como em uma diminuição nos números de linfócitos e da dosagem hemoglobina nas gestantes. Vale ressaltar, que a presença de PE foi relacionada com alterações nos níveis de marcadores hepáticos, sobretudo no aumento nos níveis de TGO e de LDH. A infecção materna por SARS-CoV-2, também desencadeou eventos adversos nos neonatos, visto que estes apresentaram necessidade maior de suporte à oxigênio e uma maior ocorrência de baixo peso ao nascer. Nossos resultados também indicaram que a COVID-19, quando em conjunto com a PE, pode aumentar a expressão de PD-1, enquanto a maior expressão de PD-L1 no tecido placentário, é estimulada pela PE. Ainda, evidenciamos que gestantes com COVID-19 que tiveram a presença da proteína Spike no tecido placentário expressavam maiores níveis do receptor PD-1 em comparação às gestantes também com COVID-19 e sem a presença da proteína. Embora tenha sido possível identificar a presença da proteína Spike no tecido placentário de algumas gestantes, não observamos a amplificação dos genes N1 e N2. Esses achados sugerem que apesar do SARS-CoV-2 possuir a capacidade de infectar compartimentos placentários, ele não causou infecção ativa e, portanto, possui baixa probabilidade de ser transmitido vertical.

Esses dados evidenciam que tanto a infecção pelo SARS-CoV-2 quanto a PE, são condições que podem resultar em eventos adversos para as gestantes e para os neonatos, além de estarem relacionados com a desregulação da via PD-1/PD-L1 e os processos de tolerância imunológica. Assim, entender o papel da regulação desta via em gestantes com COVID-19 e/ou PE é importante para potenciais desenvolvimentos de formas de terapia e de diagnóstico como biomarcadores. Para isso, mais estudos são necessários para compreender os mecanismos envolvidos na desregulação da via PD-1/PD-L1, bem como os impactos decorrentes deste cenário para as gestantes, neonatos e para o sucesso da gestação.

REFERÊNCIAS

- ABBASI, Fatemeh et al. COVID-19's Effect in Pregnancy and Vertical Transmission: A Systematic Review. **International journal of preventive medicine**, v. 15, p. 25, 2024.
- ACOSTA, R. Alfonso Hernandez et al. COVID-19 pathogenesis and clinical manifestations. *Infectious disease clinics of North America*, v. 36, n. 2, p. 231, 2022.
- ADORNO, Marie; MAHER-GRIFFITHS, Cathy; ABADIE, Heather Rose Grush. HELLP syndrome. **Critical Care Nursing Clinics**, v. 34, n. 3, p. 277-288, 2022.
- AGHAAMOO, Shahrzad; GHODS, Kamran; RAHMANIAN, Mojgan. Pregnant women with COVID-19: the placental involvement and consequences. **Journal of molecular histology**, v. 52, n. 3, p. 427-435, 2021.
- AGHBASH, Parisa Shiri et al. SARS-CoV-2 infection: The role of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 axis. **Life Sciences**, v. 270, p. 119124, 2021.
- ALLOTEY, John et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **bmj**, v. 370, 2020.
- ALZOUGHLOOL, Foad et al. Cerebrovascular comorbidity, high blood levels of C-reactive protein and D-dimer are associated with disease outcomes in COVID-19 patients. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v. 77, n. 3, p. 311-322, 2021.
- AMES, Marisa K.; ATKINS, Clarke E.; PITT, Bertram. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 33, n. 2, p. 363-382, 2019.
- ANDER, Stephanie E.; DIAMOND, Michael S.; COYNE, Carolyn B. Immune responses at the maternal-fetal interface. **Science immunology**, v. 4, n. 31, p. eaat6114, 2019.
- AOUACHE, Rajaa et al. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 5, p. 1496, 2018.
- AURITI, Cinzia et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1867, n. 10, p. 166198, 2021.
- AURITI, Cinzia et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19): are hypotheses more than evidences?. **American journal of perinatology**, v. 37, n. S 02, p. S31-S38, 2020.
- AWADASSEID, Annoor; WU, Yanling; ZHANG, Wen. Advance investigation on synthetic small-molecule inhibitors targeting PD-1/PD-L1 signaling pathway. **Life Sciences**, v. 282, p. 119813, 2021.

- AZINHEIRA NOBREGA CRUZ, Nayara et al. Role of ACE2 in pregnancy and potential implications for COVID-19 susceptibility. **Clinical Science**, v. 135, n. 15, p. 1805-1824, 2021.
- BARTSCH, Emily et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. **Bmj**, v. 353, 2016.
- BEENEN, Amke C. et al. Beyond cancer: regulation and function of PD-L1 in health and immune-related diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8599, 2022.
- BELLESÌ, Silvia et al. Increased CD95 (Fas) and PD-1 expression in peripheral blood T lymphocytes in COVID-19 patients. **British journal of haematology**, v. 191, n. 2, p. 207-211, 2020.
- BHATTACHARJEE, Jayonta; MOHAMMAD, Shuhiba; ADAMO, Kristi B. Does exercise during pregnancy impact organs or structures of the maternal-fetal interface?. **Tissue and Cell**, v. 72, p. 101543, 2021.
- BOYRAZ, Baris et al. Placental pathology from COVID-19–recovered (nonacute) patients. **Human pathology**, v. 125, p. 18-22, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Painel COVID-19 Brasil*. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html. Acesso em: 21 fev. 2025.
- BUI, Minh Tien et al. Transplacental Transmission of SARS-CoV-2: A Narrative Review. **Medicina**, v. 60, n. 9, p. 1517, 2024.
- BULMER, Judith N. et al. Immune cells in the placental bed. **International Journal of Developmental Biology**, v. 54, n. 2, p. 281, 2010.
- BURTON, Graham J.; JAUNIAUX, Eric. What is the placenta?. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 213, n. 4, p. S6. e1-S6. e4, 2015.
- CHEN, Han-Yu et al. Maternal Th17/Treg cytokines and small extracellular vesicles in plasma as potential biomarkers for preeclampsia. **International Journal of Medical Sciences**, v. 19, n. 11, p. 1672, 2022.
- CINDROVA-DAVIES, T. Gabor Than Award Lecture 2008: pre-eclampsia—from placental oxidative stress to maternal endothelial dysfunction. **Placenta**, v. 30, p. 55-65, 2009.
- CINDROVA-DAVIES, T.; SFERRUZZI-PERRI, Amanda N. Human placental development and function. In: **Seminars in cell & developmental biology**. Academic Press, 2022. p. 66-77.
- CREISHER, Patrick S.; KLEIN, Sabra L. Pathogenesis of viral infections during pregnancy. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 37, n. 2, p. e00073-23, 2024.

- DENIZ, Melis; TEZER, Hasan. Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 35, n. 14, p. 2655-2662, 2022.
- DU, Xiaoxiao et al. The PD-1/PD-L1 signaling pathway regulates decidual macrophage polarization and may participate in preeclampsia. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 164, p. 104258, 2024.
- DUBEY, Pallavi et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 252, p. 490-501, 2020.
- EGHBAL-FARD, Shadi et al. The imbalance of Th17/Treg axis involved in the pathogenesis of preeclampsia. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 4, p. 5106-5116, 2019.
- FERREIRA, Leonardo MR et al. HLA-G: at the interface of maternal–fetal tolerance. **Trends in immunology**, v. 38, n. 4, p. 272-286, 2017.
- FRANCISCO, Loise M.; SAGE, Peter T.; SHARPE, Arlene H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. **Immunological reviews**, v. 236, n. 1, p. 219-242, 2010.
- GHEORGHITA, Roxana et al. The knowns and unknowns of long COVID-19: from mechanisms to therapeutical approaches. **Frontiers in immunology**, v. 15, p. 1344086, 2024.
- GHULMIYYAH, Labib; SIBAI, Baha. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. In: **Seminars in perinatology**. WB Saunders, 2012. p. 56-59.
- GONÇALVES, Jorge et al. Potential use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors to reduce COVID-19 severity. **Revista portuguesa de cardiologia**, v. 42, n. 4, p. 373-383, 2023.
- GONZÁLEZ-VANEGAS, Otilia; MARTINEZ-PEREZ, Oscar. SARS-CoV-2 Infection and Preeclampsia—How an Infection Can Help Us to Know More about an Obstetric Condition. **Viruses**, v. 15, n. 7, p. 1564, 2023.
- GU, Yang et al. Maternal soluble PD-1 levels are significantly increased in women with preeclampsia. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 83, n. 1, p. e13193, 2020.
- GUDE, Neil M. et al. Growth and function of the normal human placenta. **Thrombosis research**, v. 114, n. 5-6, p. 397-407, 2004.
- GUIBOURDENCHE, Jean et al. Development and hormonal functions of the human placenta. **Folia histochemica et cytobiologica**, v. 47, n. 5, p. 35-40, 2009.
- GUSTAFSSON, Charlotte et al. Gene expression profiling of human decidual macrophages: evidence for immunosuppressive phenotype. **PloS one**, v. 3, n. 4, p. e2078, 2008.

- HAMASHIMA, Ryosuke et al. Association of immune checkpoint inhibitors with respiratory infections: a review. **Cancer Treatment Reviews**, v. 90, p. 102109, 2020.
- HANNA, Jacob et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. **Nature medicine**, v. 12, n. 9, p. 1065-1074, 2006.
- HARAM, Kjell; SVENDSEN, Einar; ABILDGAARD, Ulrich. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. **BMC pregnancy and childbirth**, v. 9, p. 1-15, 2009.
- HECHT, Jonathon L. et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. **Modern Pathology**, v. 33, n. 11, p. 2092-2103, 2020.
- HEROLD, Tobias et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 1, p. 128-136. e4, 2020.
- HOSIER, Hillary et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 9, p. 4947-4953, 2020.
- HU, Biying; HUANG, Shaoying; YIN, Lianghong. The cytokine storm and COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 1, p. 250-256, 2021.
- HUTCHEON, Jennifer A.; LISONKOVA, Sarka; JOSEPH, K. S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 25, n. 4, p. 391-403, 2011.
- IVES, Christopher W. et al. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 14, p. 1690-1702, 2020.
- JAMIESON, Denise J. MD An update on COVID-19 and pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. 2021.
- JAMIESON, Denise J.; THEILER, Regan N.; RASMUSSEN, Sonja A. Emerging infections and pregnancy. **Emerging infectious diseases**, v. 12, n. 11, p. 1638, 2006.
- JIANG, Lai et al. PD-1/PD-L1 regulates Treg differentiation in pregnancy-induced hypertension. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 8, p. e7334, 2018.
- JIN, Yuefei et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. **Viruses**, v. 12, n. 4, p. 372, 2020.
- KARKI, Rajendra; KANNEGANTI, Thirumala-Devi. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. **Journal of Translational Medicine**, v. 20, n. 1, p. 542, 2022.
- KEIR, Mary E. et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 26, n. 1, p. 677-704, 2008.

KHAN, Mohammad Mansoob et al. Understanding and combating COVID-19 using the biology and chemistry of SARS-CoV-2. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 45, n. 11, p. 1753-1769, 2022.

KHAN, Mujeeb et al. COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. **Molecules**, v. 26, n. 1, p. 39, 2020.

KNÖFLER, Martin et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, p. 3479-3496, 2019.

KUMAR, Deepak; VERMA, Sonam; MYSOREKAR, Indira U. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes; mechanisms, and vaccine efficacy. **Translational Research**, 2022

KYLE, Margaret H. et al. Vertical transmission and neonatal outcomes following maternal SARS-CoV-2 infection during pregnancy. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 65, n. 1, p. 195-202, 2022.

LA ROCCA, Claudia et al. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. **Immunology letters**, v. 162, n. 1, p. 41-48, 2014.

LASSER, Daniel M. et al. Severity of COVID-19 respiratory complications during pregnancy are associated with degree of lymphopenia and neutrophil to lymphocyte ratio on presentation: a multicenter cohort study. **American Journal of Perinatology**, v. 38, n. 12, p. 1236-1243, 2021.

LASTRA, M. Arigita; FERNÁNDEZ, GS Martínez. Síndrome HELLP: controversias y pronóstico. **Hipertensión y riesgo vascular**, v. 37, n. 4, p. 147, 2020.

LEAL, Caio Ribeiro Vieira et al. Renin-angiotensin system in normal pregnancy and in preeclampsia: A comprehensive review. **Pregnancy hypertension**, v. 28, p. 15-20, 2022.

LEAL, Caio Ribeiro Vieira; MACIEL, Rayra Amana Macêdo; CORRÊA, Mário Dias. SARS-CoV-2 infection and placental pathology Infecção por SARS-CoV-2 e patologia placentária. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 43, n. 06, p. 474-479, 2021.

LEVINE, Richard J. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. **New England journal of medicine**, v. 350, n. 7, p. 672-683, 2004.

LI, Guiyu et al. Association between PD-1/PD-L1 and T regulate cells in early recurrent miscarriage. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 6, p. 6512, 2015.

LI, Yijia; LI, Jonathan Z. SARS-CoV-2 virology. **Infectious Disease Clinics**, v. 36, n. 2, p. 251-265, 2022.

LOTFI, Melika; HAMBLIN, Michael R.; REZAEI, Nima. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. **Clinica chimica acta**, v. 508, p. 254-266, 2020.

LU, Bingjian et al. Analysis of PD-L1 expression in trophoblastic tissues and tumors. **Human Pathology**, v. 84, p. 202-212, 2019.

LUMBERS, Eugenie R. et al. Causes and consequences of the dysregulated maternal renin-angiotensin system in preeclampsia. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 563, 2019.

LYNGE NILSSON, Line; DJURISIC, Snezana; HVIID, Thomas Vauvert F. Controlling the immunological crosstalk during conception and pregnancy: HLA-G in reproduction. **Frontiers in immunology**, v. 5, p. 198, 2014.

MAISON, David P. et al. COVID-19 clinical presentation, management, and epidemiology: a concise compendium. **Frontiers in Public Health**, v. 13, p. 1498445, 2025.

MAJUMDER, Joydeb; MINKO, Tamara. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. **The AAPS journal**, v. 23, p. 1-22, 2021.

MARÍN, Reinaldo et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 12, p. 165961, 2020.

MEGGYES, Matyas et al. Involvement of the PD-1/PD-L1 co-inhibitory pathway in the pathogenesis of the inflammatory stage of early-onset preeclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, p. 583, 2019.

MEGGYES, Matyas et al. Involvement of the PD-1/PD-L1 co-inhibitory pathway in the pathogenesis of the inflammatory stage of early-onset preeclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, p. 583, 2019.

METZ, Torri D. et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Obstetrics & Gynecology**, v. 137, n. 4, p. 571-580, 2021.

MITTELBERGER, Johanna et al. The programmed cell death protein 1 (PD1) and the programmed cell death ligand 1 (PD-L1) are significantly downregulated on macrophages and Hofbauer cells in the placenta of preeclampsia patients. **Journal of reproductive immunology**, v. 157, p. 103949, 2023.

MITTELBERGER, Johanna et al. The role of the immune checkpoint molecules PD-1/PD-L1 and TIM-3/Gal-9 in the pathogenesis of preeclampsia—A narrative review. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 157, 2022.

MOLDENHAUER, Julie S. et al. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 189, n. 4, p. 1173-1177, 2003.

MOORE, Kathryn M.; SUTHAR, Mehul S. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 538, p. 180-186, 2021.

MULVEY, J. Justin et al. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. **Annals of diagnostic pathology**, v. 46, p. 151530, 2020.

MYATT, L.; WEBSTER, Rose P. Biologia vascular da pré-eclâmpsia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 7, n. 3, p. 375-384, 2009.

NARANG, Kavita et al. Placental immune responses to viruses: Molecular and histopathologic perspectives. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 6, p. 2921, 2021.

NING, Fen; LIU, Huishu; LASH, Gendie E. The role of decidual macrophages during normal and pathological pregnancy. **American journal of reproductive immunology**, v. 75, n. 3, p. 298-309, 2016.

OCHANI, Rohan et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Infez Med**, v. 29, n. 1, p. 20-36, 2021.

OREFICE, R. Immunology and the immunological response in pregnancy. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 76, p. 3-12, 2021.

PAPAGEORGHIU, Aris T. et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 225, n. 3, p. 289. e1-289. e17, 2021.

PAPUCHOVA, Henrieta et al. Three types of HLA-G+ extravillous trophoblasts that have distinct immune regulatory properties. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 27, p. 15772-15777, 2020.

PARACKOVA, Zuzana et al. Disharmonic inflammatory signatures in COVID-19: augmented neutrophils' but impaired monocytes' and dendritic cells' responsiveness. **Cells**, v. 9, n. 10, p. 2206, 2020.

PERAÇOLI, José Carlos et al. Pre-eclampsia/eclampsia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 41, n. 05, p. 318- 332, 2019.

PETROFF, Margaret G. et al. B7 family molecules are favorably positioned at the human maternal-fetal interface. **Biology of reproduction**, v. 68, n. 5, p. 1496-1504, 2003.

PHIPPS, Elizabeth A. et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 5, p. 275-289, 2019.

PIQUE-REGI, Roger et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2?. **Elife**, v. 9, p. e58716, 2020.

- POMORSKI, Michał et al. SARS-CoV-2 infection and pregnancy: Maternal and neonatal outcomes and placental pathology correlations. **Viruses**, v. 14, n. 9, p. 2043, 2022.
- PRYSHLIAK, Oleksandra Yaroslavivna et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. **Journal of medicine and life**, v. 16, n. 5, p. 766, 2023.
- R BONAM, Srinivasa; HU, Haitao; BAYRY, Jagadeesh. Role of the PD-1 and PD-L1 axis in COVID-19. **Future Microbiology**, v. 17, n. 13, p. 985-988, 2022.
- RAHMAN, Sayeeda et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 14, n. 5, p. 601-621, 2021.
- RAKHEJA, Dinesh et al. SARS-CoV-2 immunohistochemistry in placenta. *International Journal of Surgical Pathology*, v. 30, n. 4, p. 393-396, 2022.
- RANA, Sarosh et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. **Circulation research**, v. 124, n. 7, p. 1094-1112, 2019.
- RASMUSSEN, Sonja A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 222, n. 5, p. 415-426, 2020.
- RASMUSSEN, Sonja A.; JAMIESON, Denise J. COVID-19 and Pregnancy. **Infectious disease clinics of North America**, v. 36, n. 2, p. 423, 2022.
- REDONDO, Natalia et al. SARS-CoV-2 accessory proteins in viral pathogenesis: knowns and unknowns. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 708264, 2021.
- REIS, Zilma Silveira Nogueira et al. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal?. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, p. 584-590, 2010.
- RENAUD, Stephen J.; GRAHAM, Charles H. The role of macrophages in utero-placental interactions during normal and pathological pregnancy. **Immunological investigations**, v. 37, n. 5-6, p. 535-564, 2008.
- ROBERTS, James M. Preeclampsia epidemiology (ies) and pathophysiology (ies). **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, p. 102480, 2024.
- RODRIGUEZ-WALLBERG, Kenny A. et al. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in early pregnancy—A systematic review and meta-analysis. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 103, n. 5, p. 786-798, 2024.
- ROMERO, Roberto et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine**, v. 21, n. 1, p. 9-23, 2008.

- SABBATINO, Francesco et al. PD-L1 dysregulation in COVID-19 patients. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 695242, 2021.
- SANTOS, R. A. et al. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. **J endocrinol**, v. 216, n. 2, p. R1-R17, 2013.
- SATHIYA, Ramasamy; RAJENDRAN, Jayanthi; SUMATHI, Saravanan. COVID-19 and preeclampsia: overlapping features in pregnancy. **Rambam Maimonides medical journal**, v. 13, n. 1, 2022.
- SAYAD, Babak et al. Pregnancy, preeclampsia, and covid-19: susceptibility and mechanisms: A Review Study. **International journal of fertility & sterility**, v. 16, n. 2, p. 64, 2022.
- SCIALO, Filippo et al. ACE2: the major cell entry receptor for SARS-CoV-2. **Lung**, v. 198, p. 867-877, 2020.
- SEMMES, Eleanor C.; COYNE, Carolyn B. Innate immune defenses at the maternal-fetal interface. **Current opinion in immunology**, v. 74, p. 60-67, 2022.
- SEYMEN, C. Merve. Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 5, p. 2769-2773, 2021.
- SHANG, Jian et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 2020.
- SHARMA, Anshika; AHMAD FAROUK, Isra; LAL, Sunil Kumar. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 202, 2021.
- SHETTY, Shrimati et al. COVID-19 and preeclampsia: The unique and the mutually nonexclusive clinical manifestations. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 89, n. 5, p. e13700, 2023.
- SMITH, Samantha D. et al. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. **The American journal of pathology**, v. 174, n. 5, p. 1959-1971, 2009.
- SMITH, Vinayak et al. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. **Plos one**, v. 15, n. 6, p. e0234187, 2020.
- STEGMANN, Barbara J.; CAREY, J. Christopher. TORCH Infections. Toxoplasmosis, Other (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. **Current women's health reports**, v. 2, n. 4, p. 253-258, 2002.
- SUN, Chong; MEZZADRA, Riccardo; SCHUMACHER, Ton N. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint. **Immunity**, v. 48, n. 3, p. 434-452, 2018.

- TAGLAUER, Elizabeth et al. Consistent localization of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and ACE2 over TMPRSS2 predominance in placental villi of 15 COVID-19 positive maternal-fetal dyads. **Placenta**, v. 100, p. 69-74, 2020.
- TIAN, Mei et al. The PD-1/PD-L1 inhibitory pathway is altered in pre-eclampsia and regulates T cell responses in pre-eclamptic rats. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 27683, 2016.
- TORRES-TORRES, Johnatan et al. A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, p. 7569, 2024.
- TOSTO, Valentina et al. SARS-CoV-2 footprints in the placenta: what we know after three years of the pandemic. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 4, p. 699, 2023.
- TOU, Leila C. et al. Overlapping presentations of HELLP syndrome and COVID-19. **European Journal of Case Reports in Internal Medicine**, v. 9, n. 9, p. 003540, 2022.
- TRIEBEL, Hannah; CASTROP, Hayo. The renin angiotensin aldosterone system. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 476, n. 5, p. 705-713, 2024.
- TURCO, Margherita Y.; MOFFETT, Ashley. Development of the human placenta. **Development**, v. 146, n. 22, p. dev163428, 2019.
- UMAKANTHAN, Srikanth et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Postgraduate medical journal**, v. 96, n. 1142, p. 753-758, 2020.
- VACCA, P. et al. Identification of diverse innate lymphoid cells in human decidua. **Mucosal immunology**, v. 8, n. 2, p. 254-264, 2015.
- VAN BAAR, Janneke AC et al. COVID-19 in pregnant women: a systematic review and meta-analysis on the risk and prevalence of pregnancy loss. **Human Reproduction Update**, v. 30, n. 2, p. 133-152, 2024.
- VAN DER MERWE, J. L. et al. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease—what does the placenta reveal?. **Hypertension in pregnancy**, v. 29, n. 4, p. 457-467, 2010.
- VERAS, Emanuela et al. PD-L1 expression in human placentas and gestational trophoblastic diseases. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 36, n. 2, p. 146-153, 2017.
- VERMA, Sonam et al. SARS-CoV-2 colonization of maternal and fetal cells of the human placenta promotes alteration of local renin-angiotensin system. **Med**, v. 2, n. 5, p. 575-590. e5, 2021.
- WALLS, Alexandra C. et al. Estrutura, função e antigenicidade da glicoproteína spike do SARS-CoV-2. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281-292. e6, 2020.

- WANG, Wenjuan et al. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 2025, 2020.
- WEI, Shu Qin et al. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Cmaj**, v. 193, n. 16, p. E540-E548, 2021.
- WONG, Yin Ping; TAN, Geok Chin; KHONG, T. Yee. SARS-CoV-2 transplacental transmission: A rare occurrence? An overview of the protective role of the placenta. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4550, 2023.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO COVID-19 Dashboard*. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>. Acesso em: 21 fev. 2025.
- YALCIN, Huseyin C. et al. Do changes in ACE-2 expression affect SARS-CoV-2 virulence and related complications: a closer look into membrane-bound and soluble forms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 6703, 2021.
- YAO, Anhui et al. Programmed death 1 deficiency induces the polarization of macrophages/microglia to the M1 phenotype after spinal cord injury in mice. **Neurotherapeutics**, v. 11, n. 3, p. 636-650, 2014.
- YONG, Hannah EJ et al. Significance of the placental barrier in antenatal viral infections. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1867, n. 12, p. 166244, 2021.
- ZAMBRANO, Laura D. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 69, 2020.
- ZANZA, Christian et al. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 144, 2022.
- ZHANG, Xiaobo et al. Early and late onset severe preeclampsia: a clinicopathologic study of 178 placentas. **Zhonghua Bing li xue za zhi= Chinese Journal of Pathology**, v. 44, n. 12, p. 879-883, 2015.
- ZHANG, Yong-Hong et al. Recent insight into the role of the PD-1/PD-L1 pathway in feto-maternal tolerance and pregnancy. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 74, n. 3, p. 201-208, 2015.
- ZHANG, Yonghong et al. The altered PD-1/PD-L1 pathway delivers the ‘one-two punch’ effects to promote the Treg/Th17 imbalance in pre-eclampsia. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 15, n. 7, p. 710-723, 2018.
- ZINSELMAYER, Bernd H. et al. PD-1 promotes immune exhaustion by inducing antiviral T cell motility paralysis. **Journal of Experimental Medicine**, v. 210, n. 4, p. 757-774, 2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

 - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Participantes a partir dos 18 anos de idade)

Título do projeto:

Contribuição de moléculas/genes de histocompatibilidade, receptores, citocinas e fatores pós-transcricionais na patogênese e evolução da infecção por coronavírus (sars-cov-2) em gestantes e recém-nascidos.

Pesquisadores responsáveis:

- Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva – coordenadora do projeto multicêntrico
- Ariani Impieri Souza – coordenadora no IMIP

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa porque está sendo atendida nesta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do participante da pesquisa), caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

Esta pesquisa pretende encontrar uma resposta na imunidade (uma espécie das defesas do corpo) das pessoas com esta nova doença, a covid-19. Esta é uma doença que apareceu no mundo desde o final de 2019 e no Brasil no início de 2020 e por isto precisamos estudar mais o que acontece com as pessoas que estão infectadas com este novo coronavírus. Esta pesquisa pretende comparar a imunidade das mulheres gestantes com as não gestantes e com homens também.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Este é um estudo que irá acompanhar gestantes com síndrome gripal (sintomas de gripe) atendidas nas duas instituições participantes da pesquisa: o IMIP e o Hospital das Clínicas da universidade Federal de Pernambuco, em Recife. Por se

tratar de estudo de uma doença nova, iremos incluir todas as gestantes com síndrome gripal que comparecerem nos centros do estudo durante o período de julho a dezembro de 2020 ou enquanto dure a epidemia.

Será realizada entrevista e coleta de sangue. Em relação à coleta do sangue, será coletado cerca de uma pequena quantidade do seu sangue, o equivalente a dois tubos pequenos de 4 mililitros cada um, ou o que corresponde a aproximadamente duas colheres de sopa. Se você concordar, os pesquisadores responsáveis por esta pesquisa consultarão algumas informações de seus dados clínicos e seus exames laboratoriais que se encontram no seu prontuário. Os dados coletados no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade. O tempo necessários para realizar todos estes procedimentos de coleta dos materiais para pesquisa deve durar aproximadamente 20 a 30 minutos.

BENEFÍCIOS

Esta pesquisa não trará benefícios diretos para você, porém os resultados da pesquisa servirão para compreensão de uma doença que é nova e grave. Assim, os resultados poderão beneficiar outras gestantes que possam vir a se infectar com esse novo coronavírus, bem como você mesma em uma próxima gestação.

RISCOS

Esta pesquisa também pode lhe trazer alguns riscos, mas são mínimos. Durante a coleta do seu sangue pode ocorrer algum incômodo pelo procedimento da punção, mancha arroxeadada na pele ou um pequeno hematoma (elevação de bolha de sangue) como consequência da retirada do sangue. Para diminuir estes riscos, a coleta sempre que possível será realizada no mesmo momento da coleta de sangue para os outros exames que você for fazer no hospital e por profissional habilitado. Será também realizado uma leve pressão no local da coleta minimizando a possibilidade de mancha na pele e hematoma. Em relação à coleta do material do nariz e boca pode ocorrer algum desconforto durante a introdução da haste de algodão (swab) ao pressionar o coletor na parede de cada narina bem como na região posterior da boca. Para diminuir estes incômodos o procedimento será realizado por profissional habilitado e com pressão suficiente para não trazer desconforto, em casos raros de sangramento nasal provocado pela coleta, será tomado o cuidado de abaixar a cabeça do paciente para frente e manter as narinas pressionadas entre o dedo indicador e polegar durante 5 minutos aproximadamente.

CUSTOS

Esta pesquisa não trará custo para você, mas também você não receberá nada para participar. Se você aceitar participar será de forma voluntária. Você também poderá desistir de participar em qualquer momento, mesmo depois que já tiver começado a pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico.

Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. **Neste caso, por favor, ligue para Norma Lucena, telefone:(81)99962-3975 ou Ariani Impieri, telefone:(81)98822-7351 ou Inês Melo, telefone:(81) 998117851 ou Camila Rodrigues, telefone: (81) 99904-0388 no horário de 8:00 às 11:30 e 14:00 às 17:00 de segunda a sexta-feiras.** Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, entre em contato com o comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.

O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelhoos, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: (81) 2122-4756 – Email: comitedeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h e 13:30 às 16:00h.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

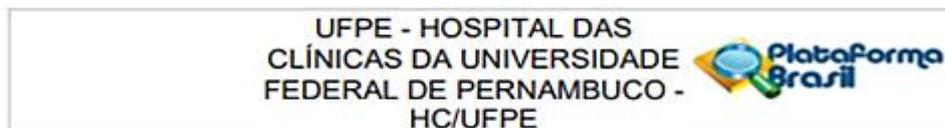
CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

ANEXOS

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Contribuição de moléculas/genes de histocompatibilidade, receptores, citocinas e fatores pós-transcricionais na patogênese e evolução da infecção por Coronavírus (SARS-CoV-2) em gestantes e recém-nascidos.

Pesquisador: Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32359320.3.3002.8807

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PERNAMBUCO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.457.517

Apresentação do Projeto:

Projeto de Centro Coparticipante para o enfrentamento da COVID 19 entre as Instituições Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM), Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP) e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) a ser desenvolvido pela mestrandia Camila Rodrigues de Melo Barbosa, Programa de Biociências e Biotecnologia em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz/Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (FIOCRUZ/CPqAM) sob orientação da Profa Dra Norma Lucena Cavalcante Licínio da Silva. Será realizado um estudo de coorte com gestantes com síndrome gripal atendidas nas duas instituições participantes da pesquisa (IMIP e HC/UFPE), em Recife, além de homens e mulheres não gestantes atendidas no município de Vitória de Santo Antão. A amostra será consecutiva de conveniência. Por se tratar de estudo de uma doença nova, serão incluídas todas as gestantes maiores de 18 anos com síndrome gripal que comparecerem na maternidade do IMIP e Hospital das Clínicas durante o período estabelecido para captação do estudo, 1º semestre de 2021 ou enquanto dure a epidemia e que aceitem participar da pesquisa mediante assinatura de TCLE. O grupo controle para o estudo da resposta imunológica contra o coronavírus será composto por mulheres não gestantes e homens, ambos com mais de 18 anos e suspeita de COVID-19, sendo as amostras provenientes da parceria com a Vigilância Epidemiológica da Prefeitura da Cidade de Vitória de Santo Antão e do Centro Acadêmico de Vitória/UFPE. Os dados socioepidemiológicos serão coletados através de entrevista

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.457.517

obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (Item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP HC/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1629540.pdf	30/11/2020 22:43:33		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA_HC.pdf	30/11/2020 22:43:10	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HOSPITAL_DAS_CLINICAS.pdf	30/11/2020 22:42:21	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto completocovid19PARA_HC.pdf	30/11/2020 22:42:07	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	LattesJair.pdf	25/11/2020 13:37:54	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	LattesNorma.pdf	25/11/2020 13:36:01	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto completocovidsetembro.pdf	09/09/2020 16:50:23	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	09/09/2020 16:46:30	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	cartarespostaversao2.pdf	09/09/2020 12:20:08	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	CARTADERESPOSTA.pdf	19/08/2020 15:18:38	Norma Lucena Cavalcanti Licínio	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.457.517

Outros	CARTADERESPOSTA.pdf	19/08/2020 15:18:38	da Silva	Aceito
Outros	termocooperacaoIPIP.pdf	27/07/2020 15:34:19	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	biorepositorioIPIP.pdf	27/07/2020 15:29:40	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	parecerCIBioAggeu.pdf	27/07/2020 14:27:06	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	SIGAP1329aprovadoIPIP.pdf	16/06/2020 15:28:52	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	TCLEmodeloIPIP.pdf	16/06/2020 15:27:25	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	projetoCompletoModeloIPIP.pdf	16/06/2020 15:26:56	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodecoordenadorcovid19.pdf	16/06/2020 15:21:11	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodeparticipantedoprojetocovid 19.pdf	16/06/2020 15:20:08	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CartadeapresentacaoHCCovid19.pdf	16/06/2020 15:19:06	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	formularioEBSERHprojetoCovid.pdf	16/06/2020 15:18:41	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	Termodecompromisso.pdf	16/06/2020 15:16:29	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCovid1916dejunho.pdf	16/06/2020 15:10:09	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	cartadeanuenciavitoria.pdf	16/06/2020 14:52:53	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CartadeAnuencialMIPassinada.pdf	16/06/2020 14:51:11	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesThailanyThays.pdf	16/06/2020 14:49:16	Norma Lucena Cavalcanti Licinio	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.670-901
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-3743 E-mail: cephoupe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.457.517

Outros	CARTADERESPOSTA.pdf	19/08/2020 15:18:38	da Silva	Aceito
Outros	termocooperacaoIPIP.pdf	27/07/2020 15:34:19	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	biorepositorioIPIP.pdf	27/07/2020 15:29:40	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	parecerCIBioAggeu.pdf	27/07/2020 14:27:06	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	SIGAP1329aprovadoIPIP.pdf	16/06/2020 15:28:52	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	TCLEmodeloIPIP.pdf	16/06/2020 15:27:25	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	projetoCompletoModeloIPIP.pdf	16/06/2020 15:26:56	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodecoordenadorcovid19.pdf	16/06/2020 15:21:11	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodeparticipantedoprojetocovid 19.pdf	16/06/2020 15:20:08	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CartadeapresentacaoHCCovid19.pdf	16/06/2020 15:19:06	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	formularioEBSERHprojetoCovid.pdf	16/06/2020 15:18:41	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	Termodecompromisso.pdf	16/06/2020 15:16:29	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCovid1916dejunho.pdf	16/06/2020 15:10:09	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	cartadeanuenciavitoria.pdf	16/06/2020 14:52:53	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CartadeAnuencialMIPassinada.pdf	16/06/2020 14:51:11	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesThailanyThays.pdf	16/06/2020 14:49:16	Norma Lucena Cavalcanti Licinio	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901

UF: PE **Município:** RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephoupe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.457.517

Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorioaggeu.pdf	14/05/2020 02:09:24	Norma Lucena Cavalcanti Licio da Silva	Aceito
---	-------------------------	------------------------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

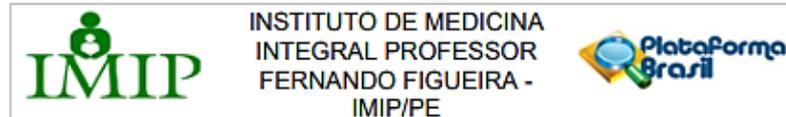
RECIFE, 11 de Dezembro de 2020

Assinado por:
José Ângelo Rizzo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.570-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephufpe@gmail.com

ANEXO B

**APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA (IMIP)**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Contribuição de moléculas/genes de histocompatibilidade, receptores, citocinas e fatores pós-transcricionais na patogênese e evolução da infecção por Coronavírus (SARS-CoV-2) em gestantes e recém-nascidos.

Pesquisador: Norma Lucena Cavalcanti Lício da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32359320.3.3001.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.370.193

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos arquivos: Informações Básicas da Plataforma Brasil (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1629539.pdf, de 16/10/2020) e/ou do Projeto Detalhado (projetoCompletoCovid19imip.pdf, de 05/10/2020).

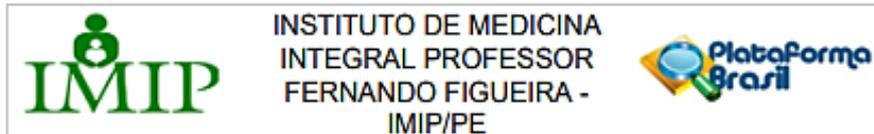
1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, China, os primeiros casos de pacientes acometidos por uma síndrome respiratória aguda grave (SRAG) foram relatados, e em janeiro/2020 foi identificado, a partir da amostra de esfregaço da nasofaringe de um paciente, um novo coronavírus denominado pela OMS de Coronavírus Disease-2019 (COVID-19) (BOGOCH, 2020). O primeiro epicentro da pandemia fora da China foi a Itália, que teve o primeiro caso da doença relatado em 31/01/2020 e logo depois foi declarado pela OMS a situação de pandemia (LAI, 2020; POON, 2020).

Até o dia 21 de abril, foram mais de 2,7 milhões de casos confirmados em todo o mundo, atingindo 210 países, com mais de 170 mil mortes (WORLDMETER, 2020). No Brasil, a primeira morte foi confirmada pela doença aconteceu em 17 de março, e em 21/04 já havia sido notificado mais de 40 mil casos com 2.575 mortes(BRASIL, 2020).

Pernambuco tem 2.690 casos com 234 mortes e conta com 319 leitos de UTI estando atualmente

Endereço: Rua dos Coelhos, 300	CEP: 50.070-902
Bairro: Boa Vista	
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2122-4756	Fax: (81)2122-4782
E-mail: comitedeetica@imip.org.br	

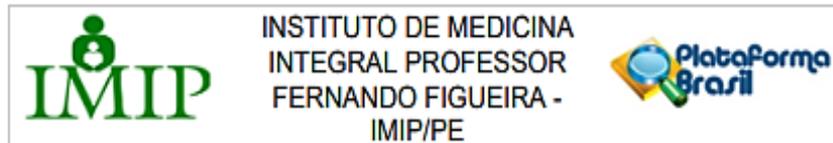


Continuação do Parecer: 4.370.193

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1629539.pdf	16/10/2020 16:35:43		Aceito
Outros	Cartarespostaimip161020.pdf	16/10/2020 16:33:00	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCompletoCovid19imip.pdf	05/10/2020 16:56:30	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	sigapNorma.pdf	15/09/2020 15:46:48	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCompletoCovidsetembro.pdf	09/09/2020 16:50:23	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	09/09/2020 16:46:30	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	cartarespostaversao2.pdf	09/09/2020 12:20:08	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	CARTADERESPOSTA.pdf	19/08/2020 15:18:38	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	termocooperacaoIMIP.pdf	27/07/2020 15:34:19	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	biorepositorioIMIP.pdf	27/07/2020 15:29:40	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	parecerCIBioAggeu.pdf	27/07/2020 14:27:06	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	SIGAP1329aprovadoIMIP.pdf	16/06/2020 15:28:52	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	TCLEmodeloIMIP.pdf	16/06/2020 15:27:25	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	projetoCompletoModeloIMIP.pdf	16/06/2020 15:26:56	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodecoordenadorCovid19.pdf	16/06/2020 15:21:11	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito

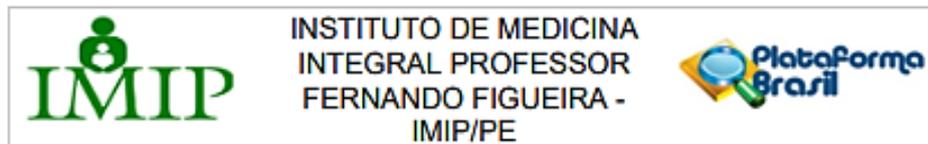
Endereço: Rua dos Coelhos, 300
 Bairro: Boa Vista CEP: 50.070-902
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4782 E-mail: comitedeetica@imip.org.br



Continuação do Parecer: 4.370.193

Outros	declaracaodeparticipantedoprojetocovid19.pdf	16/06/2020 15:20:08	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CartadeapresentacaoHCCovid19.pdf	16/06/2020 15:19:06	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	formularioEBSERHprojetcovid.pdf	16/06/2020 15:18:41	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	Termodecompromisso.pdf	16/06/2020 15:16:29	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEcovid1916dejunho.pdf	16/06/2020 15:10:09	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	cartadeanuenciavitoria.pdf	16/06/2020 14:52:53	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CartadeAnuencialMIPassinada.pdf	16/06/2020 14:51:11	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesThailanyThays.pdf	16/06/2020 14:49:16	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesRaquelAragao.pdf	16/06/2020 14:48:57	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesPaulinSONON.pdf	16/06/2020 14:48:21	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesMauroCesar.pdf	16/06/2020 14:47:53	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesJurandyJr.pdf	16/06/2020 14:44:47	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesArianImpieri.pdf	16/06/2020 14:44:26	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesAndrezaPamela.pdf	16/06/2020 14:44:01	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesMarialnesMelo.pdf	16/06/2020 14:43:22	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesCamilaRodrigues.pdf	22/05/2020	Norma Lucena	Aceito

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
 Bairro: Boa Vista CEP: 50.070-902
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4782 E-mail: comitedetica@imp.org.br



Continuação do Parecer: 4.370.193

Outros	CurriculoLattesCamilaRodrigues.pdf	12:42:51	Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	fichaentrevistacovid19.pdf	22/05/2020 12:41:21	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaoentregaderelatorioscovid19.pdf	22/05/2020 12:40:40	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodecoordenador.pdf	20/05/2020 16:17:27	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodeparticipantedoprojeto.pdf	20/05/2020 16:16:00	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesNormaLucena.pdf	20/05/2020 16:12:03	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	Termodeconfidencialidade.pdf	20/05/2020 16:11:22	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	cartadeanuenciaHC.pdf	14/05/2020 02:11:19	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorioaggeu.pdf	14/05/2020 02:09:24	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

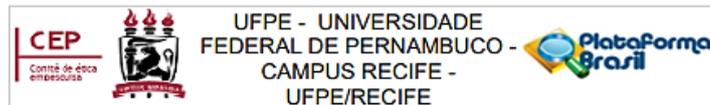
RECIFE, 29 de Outubro de 2020

Assinado por:
Lygia Carmen de Moraes Vanderlei
(Coordenador(a))

Endereço: Rua dos Coelhos, 300
Bairro: Boa Vista CEP: 50.070-902
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2122-4756 Fax: (81)2122-4782 E-mail: comitedeetica@imip.org.br

ANEXO C

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Contribuição de moléculas/genes de histocompatibilidade, receptores, citocinas e fatores pós-transcricionais na patogênese e evolução da infecção por Coronavírus (SARS-CoV-2) em gestantes e recém-nascidos.

Pesquisador: Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 32359320.3.0000.5208

Instituição Proponente: FUNDACAO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.270.369

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa para o enfrentamento da pandemia COVID-19. Será um estudo observacional, prospectivo, tipo caso-controle, a ser desenvolvido no Hospital das Clínicas e IMIP, em parceria com o laboratório Aggeu Magalhães e Centro Acadêmico de Vitória de Santo Antão (CAV) UFPE, com tamanho amostral de 200 participantes, no segundo semestre de 2020.

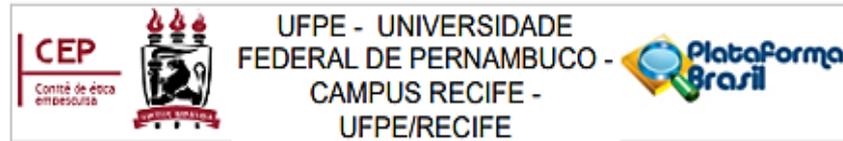
Hipótese: A interação de moléculas solúveis na gestante está diretamente relacionada ao seu perfil de resposta imunológica contra o SARS-COV-2.

Metodologia Proposta:

A amostra será consecutiva de conveniência. Por se tratar de estudo de uma doença nova, serão incluídas todas as gestantes maiores de 18 anos com síndrome gripal que comparecerem na maternidade do IMIP e Hospital das Clínicas, durante o período estabelecido para captação do estudo ou enquanto durar a epidemia e que aceitem participar da pesquisa mediante assinatura de TCLE.

O grupo controle para o estudo da resposta imunológica contra o coronavírus será composto por mulheres não gestantes e homens, ambos com suspeita da COVID-19, sendo as amostras provenientes da parceria com a Vig. Epidemiológica da Cidade de Vitória de Santo Antão e do Centro Acadêmico de Vitória/UFPE. As técnicas de diagnóstico de RT-PCR e real time - RT PCR (qRT-PCR) serão implementadas por meio do swab orofaríngeo, além de coletas de sangue e urina.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-500
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.270.369

participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

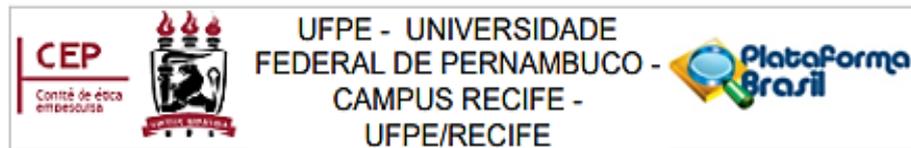
Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1556808.pdf	09/09/2020 16:51:08		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoCompletoCovidsetembro.pdf	09/09/2020 16:50:23	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	09/09/2020 16:46:30	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	cartarespostaversao2.pdf	09/09/2020 12:20:08	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	CARTADERESPONSA.pdf	19/08/2020 15:18:38	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	termocooperacaoIPIP.pdf	27/07/2020 15:34:19	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	biorepositorioIPIP.pdf	27/07/2020 15:29:40	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	parecerCIBioAggeu.pdf	27/07/2020 14:27:06	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	SIGAP1329aprovadoIPIP.pdf	16/06/2020 15:28:52	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito
Outros	TCEmodeloIPIP.pdf	16/06/2020 15:27:25	Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva	Aceito

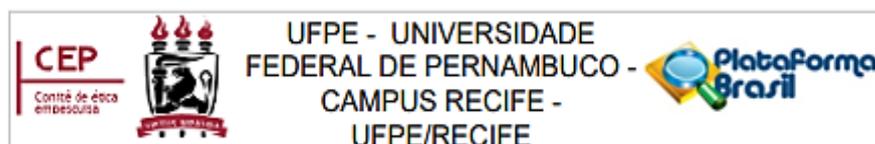
Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.270.369

Outros	projeto completomodeloMIP.pdf	16/06/2020 15:26:56	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodecoordenadorcovid19.pdf	16/06/2020 15:21:11	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodeparticipantedoprojetocovid 19.pdf	16/06/2020 15:20:08	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CartadeapresentacaoHCCovid19.pdf	16/06/2020 15:19:06	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	formularioEBSERHprojecovid.pdf	16/06/2020 15:18:41	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	Termodecompromisso.pdf	16/06/2020 15:16:29	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCovid1916dejunho.pdf	16/06/2020 15:10:09	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	cartadeanuenciavitoria.pdf	16/06/2020 14:52:53	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CartadeAnuencialMIPassinada.pdf	16/06/2020 14:51:11	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesThailanyThays.pdf	16/06/2020 14:49:16	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesRaquelAragao.pdf	16/06/2020 14:48:57	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesPaulinSONON.pdf	16/06/2020 14:48:21	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesMauroCesar.pdf	16/06/2020 14:47:53	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesJurandyJr.pdf	16/06/2020 14:44:47	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesArianilImpieri.pdf	16/06/2020 14:44:26	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesAndrezaPamela.pdf	16/06/2020	Norma Lucena	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.270.369

Outros	CurriculoLattesAndrezaPamela.pdf	14:44:01	Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesMarialnesMelo.pdf	16/06/2020 14:43:22	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_Ageu_HC.pdf	16/06/2020 14:26:39	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesCamilaRodrigues.pdf	22/05/2020 12:42:51	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	fichaentvistacovid19.pdf	22/05/2020 12:41:21	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaotentregaderelatorioscovid19.pdf	22/05/2020 12:40:40	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodecoordenador.pdf	20/05/2020 16:17:27	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	declaracaodeparticipantedoprojeto.pdf	20/05/2020 16:16:00	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	CurriculoLattesNormaLucena.pdf	20/05/2020 16:12:03	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	Termodedeconfidencialidade.pdf	20/05/2020 16:11:22	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Outros	cartadeanuenciaHC.pdf	14/05/2020 02:11:19	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorioageu.pdf	14/05/2020 02:09:24	Norma Lucena Cavalcanti Licinio da Silva	Aceito

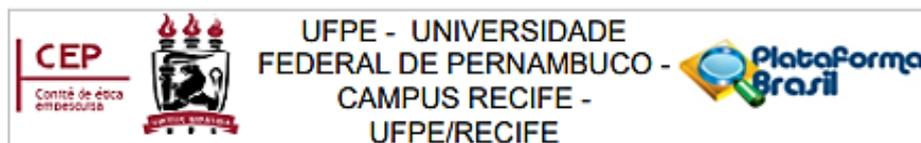
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.270.369

RECIFE, 11 de Setembro de 2020

Assinado por:
Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br