

Definição e categorização do momento da transmissão vertical do SARS-CoV-2

Informe científico

8 de fevereiro de 2021



OPAS

Introdução

O número de gestantes com COVID-19 está aumentando globalmente (1), e o potencial de transmissão vertical (transmissão materno-infantil) do SARS-CoV-2 – seja intrauterina, intraparto ou no período pós-natal imediato – é motivo de preocupação. Em geral, vírus respiratórios, como o SARS-CoV-2, não são facilmente transmitidos no útero; não existem evidências de transmissão intrauterina de outras infecções por coronavírus respiratórios (SARS-CoV ou MERS-CoV), e são poucos os casos relatados de outros patógenos respiratórios, como influenza (2).

Enquanto a maioria dos recém-nascidos de mulheres infectadas apresentam resultado negativo para SARS-CoV-2, uma revisão constatou que 1,9% (95/4.907) dos recém-nascidos mulheres infectadas tiveram resultado positivo nas primeiras 24 horas de vida (3)¹. Recém-nascidos, em grande parte, apresentam sintomas que não são graves (4, 5). Atualmente, ainda não se sabe claramente a extensão da transmissão vertical do SARS-CoV-2 e o momento em que essa transmissão ocorre. Na verdade, a constatação de infecção em recém-nascidos e a definição de quando essa infecção ocorreu têm sido tarefas bastante desafiadoras. Embora dois sistemas de categorização tenham sido propostos (6, 7), não há definições internacionais consensuais e padronizadas. Essas definições consensuais são fundamentais para permitir a comparação dos dados de diferentes estudos e para determinar possíveis intervenções que possam melhorar os desfechos clínicos.

Métodos

Este informe científico foi preparado com base nos resultados da síntese de evidências e mediante consulta aos especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS). O grupo de trabalho de Síntese Dinâmica de Evidências (LENS – *Living Evidence Synthesis*) para COVID-19 da OMS consolidou as evidências disponíveis, com base em revisões rápidas da literatura e resultados de uma revisão sistemática dinâmica sobre gestação e COVID-19 (até 7 de outubro de 2020) (3), sobre possíveis mecanismos de transmissão vertical de patógenos infecciosos, viabilidade de transmissão vertical do SARS-CoV-2, dados relacionados à interpretação de testes virológicos e sorológicos positivos para SARS-CoV-2 em recém-nascidos, lições advindas do diagnóstico de outras infecções congênitas e definições já propostas para classificação do momento da transmissão vertical do SARS-CoV-2 (6, 7). A OMS convocou um grupo multidisciplinar de peritos internacionais, entre outubro e novembro de 2020, para analisar as evidências e propor um sistema de classificação inicial consensual para o momento da transmissão vertical do SARS-CoV-2 (Anexo 1). O painel incluiu especialistas em obstetrícia, neonatologia, pediatria, epidemiologia, virologia, doenças infecciosas, infecções congênitas e patologia placentária. A seleção do painel assegurou representatividade geográfica, equilíbrio entre homens e mulheres, e não houve conflitos de interesses relevantes, de acordo com os procedimentos padrão da OMS.

Análise das evidências

Mecanismos de transmissão vertical de agentes infecciosos

A transmissão intrauterina pode ocorrer pela rota hematogênica ou, mais raramente, pela rota ascendente (2). A maioria dos patógenos com transmissão intrauterina são aqueles que causam infecção sistêmica (sanguínea) em gestantes, o que permite que o patógeno alcance a placenta. Quando o patógeno alcança a placenta, ele precisa atravessar a interface materno-placentária (por infecção das células placentárias ou por rotura da barreira placentária) para acessar os vasos fetais, chegar ao feto e causar a infecção (8). O risco de infecção fetal pode aumentar ou diminuir no decorrer da gravidez, dependendo do patógeno (9).

Transmissão intraparto ocorre durante o trabalho de parto e o parto, e requer exposição do recém-nascido ao patógeno infeccioso no sangue materno, secreções vaginais ou fezes durante o nascimento; além disso, o patógeno precisa alcançar uma célula hospedeira apropriada para conseguir infectar o recém-nascido (10).

Transmissão pós-natal pode ocorrer por meio da amamentação, e requer a exposição do lactente ao leite materno infectado por um patógeno; além disso, o patógeno precisa alcançar os sítios-alvo no recém-nascido pela rota oral/gastrointestinal, e resistir aos sistemas de defesa do recém-nascido (11). Transmissão pós-natal também pode ocorrer de uma mãe infectada para o recém-nascido por meio de secreções respiratórias ou outras secreções infecciosas maternas, ou por meio do contato com outros cuidadores ou fômites infectados (12).

Viabilidade da transmissão vertical do SARS-CoV-2

Transmissão intrauterina: do ponto de vista fisiopatológico, a transmissão intrauterina do SARS-CoV-2 é possível. A viremia devido ao SARS-CoV-2, embora pouco frequente (10%; CI95% 5%-18%, 200/1.512 amostras de sangue), parece ser mais provável em pacientes com quadro grave (13). Além disso, o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE-2) associado à membrana celular e a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2), necessários para a entrada do SARS-CoV-2 nas células, foram identificados em células placentárias, embora sejam conflitantes os dados sobre a extensão da coexpressão e sobre uma possível expressão diferencial de acordo com a idade gestacional (14, 15). Finalmente, o SARS-CoV-2 pode estar associado a danos vasculares, incluindo hipercoagulopatia em gestantes. Em uma revisão sistemática, achados histopatológicos placentários de má perfusão vascular fetal e/ou materna foram observados em 35,3% (CI95% 27,7%-43,0%, 53/150 casos) e 46% (CI95% 38,1%-53,9%, 69/150 casos) das placentas examinadas, respectivamente (16). Se houve lesão isquêmica da placenta, o SARS-CoV-2 pode alcançar o feto, sem necessidade de infecção das células placentárias. ACE-2 e a TMPRSS2 podem ser encontradas tanto no pulmão fetal humano como em outros tecidos fetais (17, 18). Portanto, se o vírus chegar ao feto, a infecção fetal é possível.

Transmissão intraparto: o SARS-CoV-2 parece ser raramente detectado em swabs vaginais de mulheres gestantes (cinco casos relatados) (3)¹. No entanto, a excreção do SARS-CoV-2 é frequente (43% (934/2.149)) nas fezes de indivíduos infectados (19). A contaminação fecal do canal vaginal/vulva durante o trabalho de parto e o parto pode permitir contaminação viral da oro/nasofaringe do recém-nascido pelo SARS-CoV-2 durante o parto vaginal (20). Também pode haver contaminação viral no ambiente durante o trabalho de parto e parto, ou imediatamente após o nascimento, devido a gotículas e aerossóis gerados pela mãe infectada durante o trabalho de parto ativo, bem como contaminação fecal materna do entorno, principalmente no parto vaginal, o que pode levar à infecção do recém-nascido pelo vírus imediatamente após o nascimento (21). Isso pode dificultar a distinção entre infecção viral do recém-nascido durante a passagem pelo canal de parto e infecção viral horizontal pelo SARS-CoV-2 no período pós-natal imediato.

Transmissão pós-natal: a transmissão pós-natal do SARS-CoV-2 parece responder pela maioria das infecções relatadas em neonatos, provavelmente devido à exposição à mãe infectada, outros cuidadores ou fômites (3, 4). Embora o SARS-CoV-2 tenha sido detectado em testes de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) no leite materno, isso parece ser incomum e, até o momento, não foram detectados vírus competentes para replicação (22). Anticorpos IgG, IgM e IgA específicos para SARS-CoV-2 foram detectados no leite materno (11, 23); não se sabe se esses anticorpos teriam efeito protetor contra infecção em lactentes alimentados com leite materno. No período pós-natal, os lactentes podem ser expostos ao SARS-CoV-2 presente na mãe infectada, em outros cuidadores e/ou no ambiente do recém-nascido, dificultando a determinação da origem de uma possível infecção pós-natal.

Sistema para classificação do momento da transmissão vertical do SARS-CoV-2

A avaliação da frequência e do momento da transmissão vertical do SARS-CoV-2 cria alguns desafios metodológicos. O vírus é transmitido principalmente pela via respiratória, e amostras respiratórias são predominantemente usadas no diagnóstico, o que dificulta a diferenciação entre transmissão intrauterina ou intraparto e

¹

transmissão pós-natal. Com base em uma análise de outras infecções congênitas (9, 24) e do que se sabe sobre modos de transmissão e diagnóstico do SARS-CoV-2, várias questões foram consideradas durante o desenvolvimento do sistema de classificação, conforme descrito a seguir.

1. *Definição e momento da infecção materna*: infecção materna é definida de acordo com as definições de casos da OMS para COVID-19 (25). Há poucos dados sobre os desfechos fetais de mulheres que foram infectadas pelo SARS-CoV-2 no início da gestação. Há alguns relatos de casos de perda gestacional no primeiro trimestre ou início do segundo em mulheres com COVID-19 sintomática, mas vários deles não trazem dados sobre detecção do SARS-CoV-2 nas amostras correspondentes de tecido placentário e/ou fetal (26, 27). A taxa de aborto espontâneo (<13 semanas de gestação) em mulheres com infecção pelo SARS-CoV-2 no primeiro trimestre não parece ser maior quando comparada à de mulheres com gestação em curso (11% (11/100) contra 9,3% (12/125)) (28). Os poucos relatos de amniocentese em mulheres com infecção recente/já recuperadas da infecção pelo SARS-CoV-2 não mostraram evidências de infecção do líquido amniótico (29, 30). No entanto, como o potencial de transmissão intrauterina quando há infecção materna no início da gestação é desconhecido, para o diagnóstico de infecção intrauterina, infecção materna pelo SARS-CoV-2 documentada a qualquer momento durante a gestação é considerada apropriada; para diagnóstico de transmissão intraparto e pós-natal, a infecção materna precisa ter sido diagnosticada próximo ao momento do nascimento (de 14 dias antes até 2 dias depois do nascimento. Ver Anexo 1).
2. *Teste virológico*: o teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 detecta a presença de fragmentos genéticos do vírus e não avalia se existem vírus replicantes. Sendo assim, um único teste de RT-PCR positivo em amostra respiratória de um recém-nascido pode indicar replicação viral ativa; fragmentos virais adquiridos durante a passagem pelo canal de parto ou do ambiente no pós-natal imediato; ou contaminação superficial transitória do recém-nascido, que não resulta em infecção neonatal verdadeira (7). Em um relato de rastreamento universal para SARS-CoV-2 usando RT-PCR de amostras nasofaríngeas, 2,2% (9/418) dos recém-nascidos apresentaram positividade nas primeiras 24 horas após o nascimento; desses, oito tinham mães com teste de RT-PCR negativo e não apresentavam sintomas, e sete recém-nascidos retestados tiveram resultado negativo no segundo teste (31). Isso ilustra a dificuldade de se interpretar um único teste de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 em recém-nascidos. A persistência de positividade em amostras subsequentes é fundamental para se diferenciar se há contaminação superficial (que resulta em falso-positivo) ou infecção neonatal verdadeira. O isolamento do vírus também poderia representar um falso-positivo, devido à contaminação superficial. A presença de resultados positivos em testes de outros tipos de amostras geralmente estéreis (por exemplo, sangue neonatal, amostras do trato respiratório inferior, líquido) fornece informações importantes para permitir a distinção entre contaminação e infecção neonatal.
3. *Teste sorológico*: devido à transferência transplacentária de anticorpos maternos durante o segundo e terceiro trimestres, o IgG encontrado no recém-nascido reflete principalmente os anticorpos maternos e, por isso, não pode ser usado para diagnosticar infecção intrauterina. Os anticorpos IgM e IgA maternos não cruzam a placenta, a menos que haja alterações e, sendo assim, são representativos de resposta imune do feto à infecção. No entanto, a sensibilidade e especificidade dos testes de IgM variam, e estes geralmente são menos confiáveis que os testes diagnósticos moleculares baseados em amplificação e detecção de ácidos nucleicos (32). Já foram relatados tanto falso-negativos de testes de IgM em recém-nascidos com uma variedade de outros patógenos congênitos, quanto falso-positivos em recém-nascidos saudáveis, sem infecção. (9, 10). Por isso, um teste sorológico positivo sempre requer confirmação em uma segunda amostra, preferencialmente usando testes diagnósticos moleculares para detectar diretamente o patógeno, ou então um teste sorológico posterior. Pressupõe-se que a presença de IgM para SARS-CoV-2 no recém-nascido entre o nascimento e o sétimo dia de vida é representativa de resposta fetal a uma infecção intrauterina, enquanto um IgM negativo nos primeiros sete dias, seguido pela detecção de resposta imune neonatal após o sétimo dia, é representativo de infecção intraparto ou pós-natal imediata (7).
4. *Modo de nascimento*: amostras coletadas durante uma cesariana, em que tanto a placenta quanto o feto podem se manter estéreis, são menos propensas a contaminação em comparação a um parto vaginal, embora ainda haja uma exposição considerável ao sangue materno durante uma cesariana. Por exemplo, a detecção

do vírus por RT-PCR na superfície placentária após uma cesariana tem menor probabilidade de refletir uma possível contaminação por vírus materno do que uma placenta obtida em um parto vaginal.

5. *Testes em tecido placentário e/ou fetal*: para determinar com certeza uma infecção placentária ou fetal, é necessário coletar tecido placentário ou fetal (em vez de swab superficial, que pode estar contaminado) (10). Em um estudo comparando a detecção do SARS-CoV-2 por hibridização in situ (ISH) ou análise imuno-histoquímica (ISH) com o padrão-ouro para SARS-CoV-2, o RT-PCR tecidual quantitativo, a especificidade de um teste positivo foi muito maior com ISH do que com IHC (100% contra 53,4%) (33). Além disso, a identificação de partículas virais por microscopia eletrônica pode levar a resultados falso-positivos (34). Portanto, a identificação do SARS-CoV-2 em tecido placentário ou fetal usando testes de RT-PCR ou ISH (com controles positivos e negativos adequados) é considerada mais definitiva do que o uso de IHC, microscopia ou teste de PCR em swab placentário.
6. *Amostras de tecido placentário e líquido amniótico para diagnóstico*: embora uma amostra de tecido placentário ou líquido amniótico positiva comprove infecção na mulher, isso não comprova infecção congênita do recém-nascido e, nesse caso, são necessários testes confirmatórios. Embora o SARS-CoV-2 já tenha sido detectado por RT-PCR na placenta em diversos relatos de casos, a presença do vírus na placenta nem sempre esteve associada com um teste de RT-PCR positivo no feto/recém-nascido (35, 36). Da mesma forma, a detecção de um patógeno apenas no líquido amniótico não implica necessariamente a presença de infecção fetal. Embora o SARS-CoV-2 tenha sido detectado por RT-PCR no líquido amniótico em alguns poucos relatos de casos, nem todos os recém-nascidos tiveram infecção confirmada (37, 38). Portanto, um teste positivo para SARS-CoV-2 na placenta ou no líquido amniótico, isoladamente, não é considerado evidência confirmatória de infecção intrauterina.
7. *Sangue do cordão umbilical*: pode ocorrer contaminação do sangue do cordão umbilical devido à contaminação cruzada com o sangue materno durante a coleta da amostra, entrada de células sanguíneas maternas na circulação do feto através da placenta durante a gravidez ou, com mais frequência, entrada de células sanguíneas maternas na circulação do feto durante o parto, como resultado das contrações uterinas (39). Portanto, um PCR positivo no sangue do cordão umbilical requer confirmação com amostra de sangue periférico fetal/neonatal, ou testagem de outra amostra, estéril ou não estéril.
8. *Detecção viral em amostras estéreis x não estéreis*: deve-se priorizar a detecção viral em amostra estéril (por exemplo, sangue neonatal, amostras do trato respiratório inferior, liquor), em vez de amostras mais superficiais e não estéreis (por exemplo, swab nasofaríngeo neonatal, saliva, fezes), já que as últimas são mais representativas de contaminação transitória.
9. *Momento de coleta das amostras*: em geral, o diagnóstico definitivo de infecção intrauterina requer um teste diagnóstico positivo próximo ao momento do nascimento (ver Anexo 1), confirmado por uma segunda amostra positiva, enquanto o diagnóstico definitivo de infecção intraparto requer um teste diagnóstico negativo próximo ao nascimento, com um teste posterior positivo nos primeiros dias após o nascimento, confirmado por uma segunda amostra positiva.
10. *Persistência do patógeno*: a persistência de um patógeno, documentada por um teste confirmatório de uma segunda amostra coletada alguns dias depois (ver Anexo 1) da primeira amostra positiva, é importante para a diferenciação entre colonização transitória sem infecção e uma verdadeira infecção neonatal.
11. *Sintomas e sinais em recém-nascidos*: a infecção por SARS-CoV-2 em recém-nascidos pode ser assintomática; em uma meta-análise de 74 estudos, 45% dos 176 recém-nascidos com RT-PCR positivo em swab nasofaríngeo e/ou presença de IgM específico eram assintomáticos (4). Manifestações clínicas, como o desconforto respiratório neonatal, não são específicas da infecção pelo SARS-CoV-2, principalmente em prematuros (10). Portanto, sintomas e sinais neonatais não foram incluídos no sistema de classificação.

O sistema de classificação proposto para determinar o momento da transmissão vertical do SARS-CoV-2 baseia-se, portanto, em três elementos:

- 1) infecção materna documentada, com base nas definições de casos da OMS para COVID-19 (25), a qualquer momento durante a gravidez para infecção intrauterina; próximo ao momento do nascimento para infecção intraparto e no pós-natal imediato;
- 2) testes para avaliar a probabilidade de exposição intrauterina ou intraparto precoce;
- 3) testes para avaliar exposição tardia/persistência do vírus ou de resposta imune específica do vírus no feto/recém-nascido.

O momento da transmissão vertical (intrauterina, intraparto e pós-natal imediata) é classificado em categorias mutuamente exclusivas, como segue:

- 1) confirmado;
- 2) possível (evidências sugestivas, mas não confirmatórias para infecção);
- 3) improvável (pouco respaldo diagnóstico, mas a infecção não pode ser completamente excluída);
- 4) indeterminado (quando os testes necessários para definir a classificação não tiverem sido realizados).

Tabelas detalhadas do sistema para classificação de transmissão intrauterina com nascido vivo; transmissão intrauterina com óbito fetal; transmissão intraparto; e transmissão pós-natal imediata são fornecidas no Anexo 1. O Anexo 2 apresenta um resumo geral do momento da coleta de amostras, os tipos de amostras neonatais e os testes necessários para categorizar momento da infecção em neonatos nascidos vivos de mulheres com infecção documentada pelo SARS-CoV-2. O Anexo 3 resume os tipos de amostras necessárias para categorizar infecção intrauterina com óbito fetal em mulheres com infecção documentada pelo SARS-CoV-2.

Recomendações da OMS relacionadas

Um informe científico da OMS sobre aleitamento materno e COVID-19, publicado em 23 de junho de 2020, concluiu que havia dados insuficientes para se afirmar que o SARS-CoV-2 pode ser transmitido após o nascimento, da mãe infectada para o bebê, por meio do leite materno, e que os benefícios da amamentação, combinados com uma boa adesão a medidas de prevenção e controle de infecção pelas mães lactantes, superam quaisquer possíveis riscos (11). A OMS recomenda que as mães com suspeita ou confirmação de COVID-19 sejam incentivadas a começar e continuar a amamentar (40).

Limitações/lacunas de conhecimento

É difícil definir como se dá a transmissão vertical do SARS-CoV-2 com base nos relatos que existem na literatura até o momento. A maioria dos relatos de transmissão vertical baseia-se em um único RT-PCR neonatal positivo, usando amostra do trato respiratório superior, com variação significativa no momento da coleta da amostra. O mecanismo pelo qual uma possível infecção fetal intrauterina resultaria em uma amostra neonatal nasal ou orofaríngea positiva ainda não está claro. A especificidade de amostras placentárias ou de líquido amniótico positivas para SARS-CoV-2, isoladamente, como representativas de infecção intrauterina, não é clara, e a utilidade do teste de IgM/IgA para SARS-CoV-2, isoladamente, para diagnosticar infecção neonatal, é problemática, considerando-se que existem alguns relatos de testes de IgM positivos em neonatos assintomáticos com resultado negativo para RT-PCR em amostra nasofaríngea. Por isso, o sistema de classificação requer uma combinação de exames iniciais e confirmatórios para determinar a ocorrência e o momento da infecção.

Conclusões

Neste momento, são restritas as evidências sobre a extensão e o momento da transmissão vertical do SARS-CoV-2, devido a limitações relacionadas à sensibilidade e especificidade dos testes diagnósticos e à falta de coleta de amostras adequadas nos momentos apropriados. Essa escassez de dados deve-se, em partes, à falta de definições padronizadas, que pudessem permitir comparações de dados de diferentes estudos. As definições propostas neste informe pretendem aumentar nossa compreensão da transmissão vertical do SARS-CoV-2 e suas consequências clínicas para os recém-nascidos. O sistema de classificação aqui apresentado poderá ser atualizado no futuro, conforme novas informações forem disponibilizadas.

Referências

1. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320.
2. Schwartz DA, Dhaliwal A. Infections in Pregnancy With COVID-19 and Other Respiratory RNA Virus Diseases Are Rarely, If Ever, Transmitted to the Fetus: Experiences With Coronaviruses, Parainfluenza, Metapneumovirus Respiratory Syncytial Virus, and Influenza. *Arch Pathol Lab Med*;144(8):920-928, 2020.
3. Yap M, Debenham L, Kew T, Chatterjee SR, Allotey J, Stallings E, et al. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and postpartum: a living systematic review protocol. *BMJ Open*. 2020;10(12):e041868-e.
4. Raschetti R, Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Loi B, Benachi A, De Luca D. Synthesis and systematic review of reported neonatal SARS-CoV-2 infections. *Nat Commun*. 2020;11(1):5164.
5. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy - SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29- October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*;69(44):1635-40, 2020.
6. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS- CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(5):565-8.
7. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? *Am J Perinatol*. 2020;37(8):769-72.
8. Mahyuddin AP, Kanneganti A, Wong JJJ, Dimri PS, Su LL, Biswas A, et al. Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2s. *Prenat Diagn*. 2020;40:1655–70.
9. Voordouw B, Rockx B, Jaenisch T, Fraaij P, Mayaud P, Vossen A, et al. Performance of Zika Assays in the Context of Toxoplasma gondii, Parvovirus B19, Rubella Virus, and Cytomegalovirus (TORCH) Diagnostic Assays. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1): e00130-18.
10. Schwartz DA, Morotti D, Beigi B, Moshfegh F, Zafaranloo N, Patané L. Confirming Vertical Fetal Infection With Coronavirus Disease 2019: Neonatal and Pathology Criteria for Early Onset and Transplacental Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Infected Pregnant Mothers. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144(12):1451-6.
11. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19. Scientific brief, 23 June 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. [Organização Mundial da Saúde. Amamentação e COVID-19. Informe científico, 23 de junho de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020]
12. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific Brief. 9 July 2020. Geneva: World Health Organization, 2020. [Organização Mundial da Saúde. Transmissão do SARS-CoV-2: implicações pra precauções de prevenção de infecção. Informe científico. 9 de julho de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020]
13. Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, Baillie JK, Barnes E, Beneke T, et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus [version 2; peer review: 2 approved]. *Wellcome Open Res*. 2020;5:181.
14. Gengler C, Dubruc E, Favre G, Greub G, de Leval L, Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2020(S1198-743X(20)30603-0).
15. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife*. 2020;9:e58716.
16. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y, et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2020;101:13-29.
17. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230295.

18. Faure-Bardon V, Isnard P, Roux N, Leruez-Ville M, Molina T, Bessieres B, et al. Protein expression of angiotensin- converting enzyme 2, aSARS-CoV-2-specific receptor, in fetal and placental tissues throughout gestation: new insight for perinatal counseling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57:242–7.
19. van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, Barclay ML, de Boer NKH. Systematic review with meta-analysis: SARS- CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(8):1276-88.
20. Carosso A, Cosma S, Borella F, Marozio L, Coscia A, Ghisetti V, et al. Pre-labor anorectal swab for SARS-CoV-2 in COVID-19 pregnant patients: is it time to think about it? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;249:98-9.
21. Hermesch AC, Horve PF, Edelman A, Dietz L, Constant D, Fretz M, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Environmental Contamination and Childbirth. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):827-9.
22. Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Garcia-Casal MN, Rogers L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2021;1484(1):32-54.
23. Demers-Mathieu V, Do DM, Mathijssen GB, Sela DA, Seppo A, Järvinen KM, et al. Difference in levels of SARS- CoV-2 S1 and S2 subunits- and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk. *J Perinatol.* 2020:1-10.
24. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr.* 2011;78(1):88-95.
25. World Health Organization. Public health surveillance for COVID-19 Interim guidance. 7 August 2020 Geneva: World Health Organization; 2020. [Organização Mundial da Saúde. Vigilância de Saúde Pública para COVID-19: Orientação provisória. 7 de agosto de 2020 Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020]
26. Wong TC, Lee ZY, Sia TLL, Chang AKW, Chua HH. Miscarriage Risk in COVID-19 Infection. *SN Compr Clin Med.* 2020:1-4.
27. Rana MS, Usman M, Alam MM, Khalid A, Ikram A, Salman M, et al. First trimester miscarriage in a pregnant woman infected with COVID-19 in Pakistan. *J Infect.* 2020;82:e27–e8.
28. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;S0002- 9378(20):31177-7.
29. Rubio Lorente AM, Pola Guillén M, López Jimenez N, Moreno-Cid Garcia-Suelto M, Rodriguez Rodriguez E, Pascual Pedreño A. Study of amniotic fluid in pregnant women infected with SARS-CoV-2 in first and second trimester. Is there evidence of vertical transmission? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-3.
30. Yu N, Li W, Kang Q, Zeng W, Feng L, Wu J. No SARS-CoV-2 detected in amniotic fluid in mid-pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(12):1364.
31. McDevitt KEM, Ganjoo N, Mlangeni D, Pathak S. Outcome of universal screening of neonates for COVID-19 from asymptomatic mothers. *J Infect.* 2020;81(3):452-82.
32. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA.* 2020;323(18):1788-9.
33. Massoth LR, Desai N, Szabolcs A, Harris CK, Neyaz A, Crotty R, et al. Comparison of RNA In Situ Hybridization and Immunohistochemistry Techniques for the Detection and Localization of SARS-CoV-2 in Human Tissues. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(1):14-24.
34. Kniss DA. Alternative interpretation to the findings reported in visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(5):785-6.
35. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100133.

36. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, et al. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020;323(21):2198-200.
37. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn*. 2020;40:1759–61.
38. Schwartz DA, Mohagheghi P, Beigi B, Zafaranloo N, Moshfegh F, Yazdani A. Spectrum of neonatal COVID-19 in Iran: 19 infants with SARS-CoV-2 perinatal infections with varying test results, clinical findings and outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Aug 12:1-10.
39. Masuzaki H, Miura K, Miura S, Yoshiura K, Mapendano CK, Nakayama D, et al. Labor increases maternal DNA contamination in cord blood. *Clin Chem*. 2004;50(9):1709-11.
40. World Health Organization. COVID-19 Clinical management. Living guidance. 25 January 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. [Organização Mundial da Saúde. Orientação dinâmica. 25 de janeiro de 2021. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021]

Agradecimentos

External Temporary Advisors: Denise Jamieson (Chair) (Emory University, EUA), Quarraisha Abdool Karim (University of KwaZulu-Natal, África do Sul), Jamila Al Abri (Ministry of Health, Omã), Maria Luiza Bazzo (Federal University of Santa Catarina, Brasil), Jose Guilherme Cecatti (University of Campinas, Brasil), Daniele De Luca (Paris Saclay University, França), Isabella Eckerle (University of Geneva, Suíça), Stephanie Gaw (University of California, EUA), Michelle Giles (Monash University, Austrália), Cheryl Jones (The Sydney Children’s Hospitals Network, Austrália), David W Kimberlin (University of Alabama at Birmingham, EUA), Tobias R. Kollmann (Telethon Kids Institute, Austrália), Sunesh Kumar (All India Institute of Medical Sciences, Índia), Thanyawee Puthanakit (Chulalongkorn University, Tailândia) Katayoun Tayeri (Tehran University of Medical Sciences, Irã). WHO COVID- 19 LENS (Living Evidence Synthesis) working group: John Allotey (University of Birmingham, Reino Unido), Valeriane Leroy (Inserm 1027, Université Paul Sabatier Toulouse 3, França), Saurabh Mehta (Cornell University, EUA), Emily Smith (The George Washington University, EUA), Shakila Thangaratinam (University of Birmingham, Reino Unido), Mark Turner (University of Liverpool, Reino Unido). WHO Consultant for the development of the scientific brief: Lynne Mofenson (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, EUA); Mercedes Bonet, Yasir Bin Nisar, Hector Pardo-Hernandez, Olufemi Oladapo, Anna Thorson (Secretariado da OMS). Este informe científico foi financiado pela OMS e pelo Programa Especial de pesquisa, Desenvolvimento e Treinamento em Pesquisa sobre Reprodução Humana (HRP) do PNUD-UNFPA-UNICEF-OMS-Banco Mundial, um programa copatrocinado e executado pela OMS.

Anexo 1. Categorização do momento de transmissão vertical do SARS-CoV-2

Transmissão intrauterina do SARS-CoV-2 – Nascidos vivos: a transmissão intrauterina do SARS-CoV-2 requer: (#1) evidências de infecção materna pelo SARS-CoV-2 a qualquer momento durante a gravidez; E (#2) exposição fetal intrauterina ao SARS-CoV-2; E (#3) persistência do SARS-CoV-2 ou resposta imune no neonato.

| Categoria | (#2) Evidência de exposição fetal intrauterina | (#3) Persistência viral/resposta imune |
|----------------------|--|--|
| Confirmada | Uma ou mais das seguintes amostras <i>nas primeiras 24 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ¹ Tecido placentário (RT-PCR ou ISH) RT-PCR em amostra não estéril ² Sorologia (IgM ou IgA) | Uma ou mais das seguintes amostras <i>nas primeiras 24-48 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ¹ |
| Possível | Uma ou mais das seguintes amostras <i>nas primeiras 24 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ¹ Tecido placentário (RT-PCR, ISH, IHC ou microscopia), RT-PCR de swab placentário RT-PCR em amostra não estéril ² Sorologia (IgM ou IgA) | Uma ou mais das seguintes amostras <i>às 24-48 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra não estéril ² OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) <i>entre 24 horas e <7 dias de vida</i> |
| Improvável | Uma ou mais das seguintes amostras <i>nas primeiras 24 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ¹ Tecido placentário (RT-PCR, ISH, IHC ou microscopia), RT-PCR de swab placentário RT-PCR com amostra não estéril ² Sorologia (IgM ou IgA) | Todos os testes realizados em amostras <i>às 24-48 horas de vida</i> são negativos para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ¹ RT-PCR em amostra não estéril ² OU Sorologia negativa (IgM ou IgA) <i>entre 24 horas a <7 dias de vida</i> |
| | Todos os testes de exposição fetal intrauterina (acima) realizados são negativos para SARS-CoV-2 | Uma ou mais das seguintes amostras <i>às 24-48 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ¹ RT-PCR em amostra não estéril ² OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) <i>entre 24 horas e <7 dias de vida</i> |
| Indeterminada | Uma ou mais das seguintes amostras <i>nas primeiras 24 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2 RT-PCR em amostra estéril ¹ Tecido placentário (RT-PCR, ISH, IHC ou microscopia), RT-PCR de swab placentário RT-PCR em amostra não estéril ² Sorologia (IgM ou IgA) | Não foram realizados testes de persistência viral/resposta imune (acima) |
| | Não foram realizados testes de exposição fetal intrauterina (acima) | Uma ou mais das seguintes amostras <i>às 24-48 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ¹ RT-PCR em amostra não estéril ² OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) <i>entre 24 horas e <7 dias de vida</i> |

IHC: imuno-histoquímica; ISH: hibridização in situ; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa.

¹ Amostra estéril: líquido amniótico (coleta estéril em cesariana antes da rotura das membranas ou amniocentese), sangue neonatal (sangue do cordão umbilical requer confirmação com sangue periférico ou outra amostra), amostras do trato respiratório inferior obtidas por lavado broncoalveolar por meio de broncoscopia ou inserção de tubo endotraqueal, aspirado brônquico ou traqueal, ou liquor; ² Amostra não estéril: amostras do trato respiratório superior (por exemplo, swab ou aspirado nasal ou orofaríngeo), ou outras amostras não estéreis (por exemplo, fezes).

Transmissão intrauterina do SARS-CoV-2 - Óbito fetal: Infecção intrauterina pelo SARS-CoV-2, em caso de óbito fetal, requer: **(#1)** evidências de infecção materna pelo SARS-CoV-2 a qualquer momento durante a gravidez; **E** **(#2)** detecção do SARS-CoV-2 em tecido fetal, líquido amniótico ou amostras placentárias.

| | |
|-------------------|---|
| | (#1) Infecção materna: caso suspeito, provável ou confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2 a qualquer momento durante a gravidez, conforme as definições de casos da OMS para COVID-19 (25). |
| Categoria | (#2) Detecção do SARS-CoV-2 |
| Confirmada | RT-PCR ou ISH de <u>tecido fetal</u> ¹ positivo para SARS CoV-2 |
| Possível | Tecido fetal ¹ <u>não testado</u> para SARS-CoV-2 E Um ou mais dos seguintes positivos para SARS-CoV-2: IHC ou microscopia de tecido fetal ¹ ou RT-PCR de swab fetal Líquido amniótico ² Tecido placentário (RT-PCR, ISH, IHC ou microscopia) ou RT-PCR de swab placentário |
| | Tecido fetal ¹ negativo para SARS-CoV-2 em teste de RT-PCR ou ISH E Líquido amniótico ² positivo para SARS-CoV-2 |
| Improvável | Tecido fetal ¹ negativo para SARS-CoV-2 em teste de RT-PCR ou ISH E Um ou mais dos seguintes positivos para SARS-CoV-2: IHC ou microscopia de tecido fetal ¹ ou RT-PCR de swab fetal Tecido placentário (RT-PCR, ISH, IHC ou microscopia) ou RT-PCR de swab placentário |

IHC: imuno-histoquímica; ISH=hibridização in situ; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa.

¹ Tecido fetal de local estéril, como órgãos fetais (por exemplo, pulmão, fígado, cérebro); recomenda-se testar várias amostras; ² líquido amniótico de coleta estéril antes da rotura das membranas.

Transmissão intraparto do SARS-CoV-2: a transmissão intraparto do SARS-CoV-2 requer: **(#1)** evidência de infecção materna pelo SARS-CoV-2 próxima ao nascimento¹; **E (#2)** evidência de ausência de exposição fetal intrauterina ao SARS-CoV-2; **E (#3)** exposição intraparto ao SARS-CoV-2 com persistência viral ou resposta imune no recém-nascido.

| Categoria | (#2) Ausência de exposição fetal intrauterina | (#3) Exposição intraparto com persistência viral/ resposta imune |
|-------------------|---|---|
| Confirmada | Pelo menos um teste foi realizado nas primeiras 24 horas de vida e o resultado foi negativo para SARS-CoV-2 (todos os testes realizados devem ser negativos ; caso contrário, classificar como exposição intrauterina, acima) RT-PCR em amostra estéril ² Tecido placentário (RT-PCR, ISH, IHC ou microscopia), RT-PCR de swab placentário RT-PCR em amostra não estéril ³ Sorologia negativa (IgM ou IgA) | Uma ou mais das seguintes amostras nas primeiras 24-48 horas de vida positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ² RT-PCR em amostra não estéril ³ corroborado por PCR positivo em uma segunda amostra não estéril entre 48 horas e 7 dias de vida OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) entre 7-14 dias de vida, corroborada por teste sorológico positivo em uma segunda amostra obtida 10 dias após o primeiro teste positivo ⁴ |
| Possível | Não foram realizados testes de exposição fetal intrauterina (acima) | Uma ou mais das seguintes amostras nas primeiras 24-48 horas de vida positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ² RT-PCR em amostra não estéril ³ corroborado por RT-PCR positivo em uma segunda amostra não estéril entre 48 horas e 7 dias de vida OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) entre 7-14 dias de vida corroborada por teste sorológico positivo em uma segunda amostra obtida 10 dias após o primeiro teste positivo ⁴ |
| Improvável | Não foram realizados testes de exposição fetal intrauterina | Uma ou mais das seguintes amostras às 24-48 horas de vida positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ² com RT-PCR negativo em uma segunda amostra entre 48 horas e 7 dias de vida RT-PCR em amostra não estéril ³ com RT-PCR negativo em uma segunda amostra não estéril entre 48 horas e 7 dias de vida OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) entre 7-14 dias de vida com teste sorológico negativo em uma segunda amostra obtida 10 dias após o primeiro teste positivo ⁴ |

IHC: imuno-histoquímica; ISH: hibridização in situ; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa.

¹ "Próxima ao nascimento": os dados disponíveis sugerem que não há mais detecção de SARS-CoV-2 competente para replicação após 8-10 dias de sintomas. Assim, para transmissão ao recém-nascido durante o período intraparto, o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 precisaria ter ocorrido na mulher de 14 dias antes até 2 dias depois do parto; ² Amostra estéril: líquido amniótico (coleta estéril em cesariana antes da rotura das membranas ou amniocentese), sangue neonatal (sangue do cordão umbilical requer confirmação com sangue periférico ou outra amostra), amostras do trato respiratório inferior obtidas por lavado broncoalveolar por broncoscopia ou inserção de tubo endotraqueal, aspirado brônquico ou traqueal, ou liquor; ³ Amostra não estéril: amostras do trato respiratório superior (por exemplo, swab ou aspirado nasofaríngeo ou orofaríngeo) ou outras amostras não estéreis (por exemplo, fezes); ⁴ A segunda amostra de sorologia precisa ser de IgM para corroborar um IgM positivo inicial, ou de IgA para corroborar um IgA positivo inicial.

Transmissão do SARS-CoV-2 no pós-natal imediato (48 horas a 28 dias de vida): a transmissão pós-natal do SARS-CoV-2 requer: **(#1)** evidência de infecção materna próxima ao nascimento¹; **E (#2)** evidência de ausência de exposição intrauterina e intraparto; **E (#3)** exposição ao SARS-CoV-2 no pós-natal imediato e persistência viral ou resposta imune no recém-nascido.

| Categoria | (#2) Ausência de exposição intrauterina/intraparto | (#3) Exposição no pós-natal imediato com persistência viral/resposta imune |
|---------------|--|---|
| Confirmada | Foi realizado pelo menos um teste <i>nas primeiras 48 horas de vida</i> com resultado negativo para SARS-CoV-2 (todos os testes realizados nas primeiras 48 horas de vida devem ser negativos) RT-PCR em amostra estéril ² Tecido placentário (RT-PCR, ISH, IHC ou microscopia), RT-PCR de swab placentário RT-PCR em amostra não estéril ³ Sorologia negativa (IgM ou IgA) <i>nos primeiros 14 dias de vida</i> | Uma ou mais das seguintes amostras <i>nas primeiras 48 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ² RT-PCR em amostra não estéril ³ corroborado por PCR positivo em uma segunda amostra não estéril obtida 10 dias após o primeiro teste positivo realizado nas primeiras 48 horas de vida OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) <i>após 14 dias de vida</i> , corroborada por um segundo teste sorológico positivo obtido 10 dias após o primeiro teste positivo realizado após 14 dias de vida ⁴ |
| Possível | Não foram realizados testes de exposição fetal intrauterina/exposição intraparto | Uma ou mais das seguintes amostras <i>nas primeiras 48 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra estéril ² RT-PCR em amostra não estéril ³ corroborado por PCR positivo em uma segunda amostra não estéril obtida 10 dias após o primeiro teste positivo OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) <i>após 14 dias de vida</i> , corroborada por um segundo teste sorológico positivo obtido 10 dias após o primeiro teste positivo ⁴ |
| Improvável | Não foram realizados testes de exposição fetal intrauterina/exposição intraparto | Uma ou mais das seguintes amostras <i>nas primeiras 48 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra não estéril ³ com RT-PCR negativo em uma segunda amostra não estéril obtida 10 dias após o primeiro teste positivo OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) <i>após 14 dias de vida</i> com teste sorológico negativo em uma segunda amostra obtida 10 dias após o primeiro teste positivo ⁴ |
| Indeterminada | Não foram realizados testes de exposição fetal intrauterina/exposição intraparto | Uma ou mais das seguintes amostras <i>nas primeiras 48 horas de vida</i> positiva para SARS-CoV-2: RT-PCR em amostra não estéril ³ <u>sem</u> um segundo teste confirmatório OU Sorologia positiva (IgM ou IgA) <i>após 14 dias de vida</i> <u>sem</u> um segundo teste confirmatório ⁴ |

Observação: É difícil distinguir a fonte de infecção pós-natal, e esta definição não pretende identificar a fonte (por exemplo, leite materno, mãe infectada, ambiente). IHC: imuno-histoquímica; ISH: hibridização in situ; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa.

¹ “Próxima ao nascimento”: Os dados disponíveis sugerem que não há mais detecção de SARS-COV-2 competente para replicação após 8-10 dias de sintomas. Assim, para transmissão ao recém-nascido durante o período intraparto/periparto, o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 precisaria ter ocorrido na mulher de 14 dias antes até 2 dias depois do parto; ² Amostra estéril: líquido amniótico (coleta estéril em cesariana antes da ruptura das membranas ou amniocentese), sangue neonatal (sangue do cordão umbilical requer confirmação com sangue periférico ou outra amostra), liquor, ou amostras do trato respiratório inferior obtidas por lavado broncoalveolar por broncoscopia ou inserção de tubo endotraqueal, aspirado brônquico ou traqueal; ³ Amostra não estéril: amostras do trato respiratório superior (por exemplo, swab ou aspirado nasofaríngeo ou orofaríngeo) ou outras amostras não estéreis (por exemplo, fezes); ⁴ A segunda amostra de sorologia precisa ser de IgM para confirmar um IgM positivo inicial, ou de IgA para confirmar um IgA positivo inicial.

Anexo 2. Resumo do momento da coleta de amostras, tipos de amostras e testes para categorização do momento da transmissão vertical em nascidos vivos de mulheres com infecção documentada pelo SARS-CoV-2

| Momento de coleta das amostras | Testes de exposição intrauterina precoce | | | | | | | Testes de exposição tardia | | | | | | | | | |
|---|--|-------------------|--|-------------------------|------------------------------|--|---------------------|------------------------------|-------|---------|----------------------------------|-------------------------|----------|--------|-------------------------|-------|-------------------------|
| | Do nascimento a <24 horas de vida | | | | | | | 24-48 h | ≥48 h | 24-48 h | ≥48 h | Repetido dentro de 10 d | 24 h-7 d | 7-14 d | Repetido dentro de 10 d | >14 d | Repetido dentro de 10 d |
| | Amostra estéril | | | Amostra não estéril | | | | Amostra estéril ⁴ | | | Amostra não estéril ⁵ | | | | Sorologia (IgM/IgA) | | |
| Tipo de amostra e teste | Sangue neonatal | Líquido amniótico | Trato respiratório inferior ¹ / LCR | RT-PCR/ ISH de Placenta | IHC/ Microscopia de Placenta | Trato respiratório superior ² / Outros ³ | Sorologia (IgM/IgA) | | | | | | | | | | |
| Intrauterina (nascido vivo) (infecção materna a qualquer momento durante a gravidez) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confirmada | + | + | + | + | | + | + | + | | | | | | | | | |
| Possível | + | + | + | + | + | + | + | + | | + | | + | | | | | |
| Improvável | + | + | + | + | + | + | + | NEG | | NEG | | NEG | | | | | |
| | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | | | | | | | | | | |
| Indeterminada | + | + | + | + | + | + | + | NR | | NR | | NR | | | | | |
| | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | | | + | | + | | | | | |
| Intraparto (infecção materna próxima ao nascimento) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confirmada | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | + | | + | + até 7 d | | | + | + | | |
| Possível | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | + | | + | + até 7 d | | | + | + | | |
| Improvável | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | + | NEG | + | NEG | | | + | NEG | | |
| Pós-natal imediato (infecção materna próxima ao nascimento) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Confirmada | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | NEG | + | NEG | + | + | NEG | NEG | | + | + |
| Possível | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | + | NR | + | + | NR | NR | | + | + |
| Improvável | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | | NR | + | NEG | NR | NR | | + | NEG |
| Indeterminada | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR | | NR | + | NR | NR | NR | | + | NR |

LCR: líquido cefalorraquidiano; d: dias de vida; h: horas de vida; ISH: hibridização in situ; IHC: imuno-histoquímica; NR: não realizado; RT-PCR: reação de cadeia da polimerase com transcrição reversa; ¹ Trato respiratório inferior: lavado broncoalveolar por broncoscopia ou inserção de tubo endotraqueal, aspirado brônquico ou traqueal; ² trato respiratório superior: swab ou aspirado nasofaríngeo ou orofaríngeo; ³Outros sítios não estéreis (por exemplo, fezes); ⁴ Amostra estéril: sangue neonatal, líquido, trato respiratório inferior; ⁵ Amostra não estéril: trato respiratório superior ou outros sítios não estéreis; + = teste positivo (enquadra-se na categoria se um ou mais testes forem positivos para exposição precoce e um ou mais testes forem positivos para exposição tardia). NEG = teste negativo (enquadra-se na categoria se todos os testes realizados tiverem sido negativos, exposição precoce ou tardia). Código de cores: **Intrauterina - azul**: azul escuro: teste positivo, azul claro: teste negativo; **intraparto-laranja**: laranja escuro: teste positivo, laranja claro: teste negativo; **pós-natal-vermelho**: vermelho escuro: teste positivo, vermelho claro: teste negativo; **cinza**: não realizado.

Anexo 3. Resumo dos tipos de amostras e testes para categorização da transmissão vertical para óbito fetal em mulheres com infecção documentada por SARS-CoV-2

| Categoria | Tipo de amostra e teste | | | |
|------------|--|--|-----------------------------|--|
| | RT-PCR ou ISH de tecido fetal ¹ | IHC ou microscopia do tecido fetal ou RT-PCR de swab fetal | Líquido amniótico (estéril) | Tecido placentário (RT-PCR, ISH, IHC ou microscopia) ou RT-PCR de swab placentário |
| Confirmada | + | + | + | + |
| | + | NEG ou NR | + | + |
| | + | + | + | NEG ou NR |
| | + | + | NEG ou NR | + |
| | + | + | NEG ou NR | NEG ou NR |
| | + | NEG ou NR | + | NEG ou NR |
| | + | NEG ou NR | NEG ou NR | + |
| | + | NEG ou NR | NEG ou NR | NEG ou NR |
| Possível | NR | + | + | + |
| | NR | NEG ou NR | + | + |
| | NR | + | NEG ou NR | + |
| | NR | + | + | NEG ou NR |
| | NR | + | NEG ou NR | NEG ou NR |
| | NR | NEG ou NR | + | NEG ou NR |
| | NR | NEG ou NR | NEG ou NR | + |
| | NEG | NEG ou NR | + | NEG ou NR |
| Improvável | NEG | + | NEG ou NR | + |
| | NEG | + | NEG ou NR | NEG ou NR |
| | NEG | NEG ou NR | NEG ou NR | + |

CS: cesariana; IHC: imuno-histoquímica; ISH: hibridização in situ; NR = não realizado; RT-PCR: reação de cadeia da polimerase com transcrição reversa; RdM: rotura de membranas; + = teste positivo (enquadra-se na categoria se um ou mais testes forem positivos); NEG = teste negativo (enquadra-se na categoria se todos os teste realizados forem negativos); ¹ Tecidos fetais de sítios estéreis como órgãos fetais (por exemplo, pulmão, fígado, cérebro), recomenda-se testar várias amostras; ² Líquido amniótico de coleta estéril antes da rotura das membranas.

A OMS continua monitorando de perto a situação, atenta a quaisquer mudanças que possam afetar este informe científico. Em caso de mudanças, a OMS publicará uma nova atualização deste documento. Caso contrário, este informe científico será válido por dois anos após a data de sua publicação.

© Organização Pan-Americana da Saúde 2021.

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível sob a licença [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Número de referência: OPAS-W/BRA/PHE/COVID-19/21-0070