



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

FACULDADE DE MEDICINA

NÚCLEO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

Renata Castro Kehdi

**Exposição Pré-Natal ao SARS-CoV-2, Ativação Imune Materno-Fetal e
Desfechos do Neurodesenvolvimento Infantil**

FORTALEZA/CE

2026

RENATA CASTRO KEHDI

**Exposição Pré-Natal ao SARS-CoV-2, Ativação Imune Materno-Fetal e
Desfechos do Neurodesenvolvimento Infantil**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Medicina Translacional.

Orientadora: Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Francilene Souza Silva

FORTALEZA/CE

2026



ATA DA SESSÃO DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TRANSLACIONAL

Como parte das exigências para concessão do grau de doutora, às 09:00 horas do dia 27 de Março de 2026, realizou-se a sessão pública da defesa de tese de doutorado da aluna RENATA CASTRO KEHDI. O trabalho tinha como título: "EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO SARS-COV-2, ATIVAÇÃO IMUNE MATERNO-FETAL E DESFECHOS DO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL".

Compunham a banca examinadora os professores(as) doutores(as) DANIELLE MACEDO GASPAR, orientadora, CAMILA NAYANE DE CARVALHO LIMA, KARIENN ANTONIUK DE SOUZA, KATIA VIRGINIA VIANA CARDOSO e MARIA JÚLIA BARBOSA BEZERRA. A candidata expôs oralmente a tese, em seguida os membros da banca procederam à arguição, e a sessão foi finalizada com a APROVAÇÃO, por parte da banca examinadora, do trabalho sem ressalvas.

Foi lavrada a presente ata que é abaixo assinada pelos membros da referida banca:

Documento assinado digitalmente
gov.br CAMILA NAYANE DE CARVALHO LIMA
Data: 27/03/2026 14:54:48-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DANIELLE MACEDO GASPAR
UFC - Orientadora

CAMILA NAYANE DE CARVALHO LIMA
UFC - Examinadora Externa à Instituição

KARIENN ANTONIUK DE SOUZA
TAMU - Examinadora Externa à Instituição

KATIA VIRGINIA VIANA CARDOSO
UFC - Examinadora Externa à Instituição

MARIA JÚLIA BARBOSA BEZERRA
ICC - Examinadora Externa à Instituição

Ao meu filho, Heitor.
A minha mãe, Angelita.
Ao meu marido, Allysson.

AGRADECIMENTOS

Gostaria, inicialmente, de agradecer a este grupo de pesquisa que tanto me ensinou ao longo desses anos. Mary, Letícia, Fran, Cássia, Deni, Nath, Isabel, Isabelle, Lorena obrigada por essa construção coletiva. À equipe do Núcleo de Tratamento e Estimulação Precoce (Dr. Lucivan, Dra. Rita, Dra Leda, Profa. Fabiane, Érica) por acolher a pesquisa e oferecer o suporte para realizá-la. À equipe da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (Dra. Eveline, Dr. Herlânio, Danila) por auxiliarem na implementação da pesquisa. Em especial, agradeço a Cris que realizou a coleta de amostra dos pacientes. Agradeço aos amigos (Renata Ximenes, Iracema, Magda, Bia, Edda, Kellen, Lídia, Bruna, Mônica, Ludmila) que foram suporte emocional e rede de apoio em tantos momentos. Aos meus familiares pelo apoio, pelas palavras e atos de cuidado. Angelita, Heitor, Marcelo, obrigada. Allysson, obrigada pela parceria na vida e pelo olhar leve sobre ela.

Aos pacientes e cuidadores entrevistados, pelo tempo concedido nas entrevistas.

À Profa. Dra. Danielle Macêdo Gaspar, pela disponibilidade e excelente orientação.

Aos professores participantes da banca examinadora Profa. Dra. Kátia Virgínia Viana Cardoso, Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite, Profa. Dra. Maria Júlia Barbosa Bezerra, Profa. Dra. Camila Carvalho Lima pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

RESUMO

Exposição Pré-Natal ao SARS-CoV-2, Ativação Imune Materno-Fetal e Desfechos do Neurodesenvolvimento Infantil. Renata Castro Kehdi. Orientador: Danielle Macêdo Gaspar. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional. Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Faculdade de Medicina, UFC. Fortaleza, 2026.

A presente tese investiga a relação entre a infecção materna pelo vírus SARS-CoV-2 e a expressão de marcadores pró-inflamatórios em crianças de até 24 meses, buscando por marcadores moleculares para atrasos do desenvolvimento induzidos pela ativação imune materna. A pesquisa fundamenta-se na hipótese de que a ativação do sistema imune materno durante a gestação (MIA), por exposição a patógenos como o SARS-CoV-2, pode levar à liberação de citocinas pró-inflamatórias que remodelam conexões cerebrais fetais, aumentando o risco de transtornos do neurodesenvolvimento. Em termos de metodologia, a investigação utiliza a coorte COVGEN-BR do Laboratório de Neuropsicofarmacologia (LABNEURO/NPDM/UFC) em colaboração com a Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC/UFC) e o Núcleo de Tratamento e Estimulação Precoce (NUTEP), coletando dados de gestantes e seus filhos entre 2021 e 2023, envolvendo a dosagem de citocinas e quimiocinas em bioespécimes via ensaio multiplex e a avaliação clínica do neurodesenvolvimento da prole por meio de escalas padrão ouro, como a escala Bayley, para analisar os domínios cognitivo, motor e de comunicação. Os achados mostram que a exposição pré-natal ao SARS-CoV-2 esteve associada a elevada frequência de atrasos do neurodesenvolvimento aos 24 meses, com destaque para os domínios de comunicação e motor. Observou-se progressão da frequência de atrasos entre 6 e 24 meses, especialmente na comunicação. Adicionalmente, níveis aumentados de citocinas e quimiocinas no sangue de cordão umbilical associaram-se aos desfechos observados, sugerindo que mediadores inflamatórios perinatais, como IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-1 β e CXCL10, podem atuar como biomarcadores precoces de risco para alterações do neurodesenvolvimento em crianças expostas intraútero ao SARS-CoV-2. Em conjunto, os achados indicam que a exposição pré-natal ao SARS-CoV-2 pode repercutir negativamente sobre o neurodesenvolvimento infantil, possivelmente por mecanismos relacionados à ativação imune materno-fetal. Esses resultados reforçam a importância do acompanhamento longitudinal de crianças expostas durante a gestação e sugerem o potencial de biomarcadores inflamatórios perinatais na identificação precoce de risco.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Neurodesenvolvimento. Citocinas. Quimiocinas. Placenta.

ABSTRACT

This thesis investigates the relationship between maternal SARS-CoV-2 infection and the expression of pro-inflammatory markers in children up to 18 months of age. The research bases itself on the theory that the activation of the maternal immune system during pregnancy (MIA), due to exposure to pathogens such as SARS-CoV-2, can lead to the release of pro-inflammatory cytokines that remodel fetal brain connections, increasing the risk of neurodevelopmental disorders. In terms of methodology, the investigation uses the PLACOVGEN-BR cohort from the Neuropsychopharmacology Laboratory (LABNEURO/NPDM/UFC) in collaboration with the Assis Chateaubriand School Maternity (MEAC/UFC) and the Nucleus for Early Treatment and Stimulation (NUTEP), collecting data from pregnant women and their children between 2021 and 2023, involving the measurement of cytokines and chemokines in biospecimens via multiplex assay and the clinical evaluation of offspring neurodevelopment using gold-standard scales, such as the Bayley scale, to analyze cognitive, motor, and communication domains. The findings showed that prenatal exposure to SARS-CoV-2 was associated with a high frequency of neurodevelopmental delays at 24 months, particularly in the communication and motor domains. An increasing frequency of delays was observed between 6 and 24 months, especially in communication. Additionally, elevated levels of cytokines and chemokines in umbilical cord blood were associated with the observed outcomes, suggesting that perinatal inflammatory mediators, such as IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-1 β , and CXCL10, may serve as early risk biomarkers for neurodevelopmental alterations in children exposed in utero to SARS-CoV-2. Taken together, these findings indicate that prenatal exposure to SARS-CoV-2 may adversely affect infant neurodevelopment, possibly through mechanisms involving maternal-fetal immune activation. These results reinforce the importance of longitudinal follow-up of children exposed during pregnancy and suggest the potential of perinatal inflammatory biomarkers for early risk identification.

Keywords: SARS-CoV-2. Neurodevelopment. Cytokines. Chemokines. Placenta.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento das participantes.....	40
Figura 2 - Fluxo analítico do estudo. Dados de citocinas neonatais, expressos em intensidade fluorescente mediana (MFI), incluindo IFN, interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento, foram submetidos a pré-processamento com imputação por K-NN.....	44

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	5
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1 Introdução sobre o desenvolvimento fisiológico da imunidade na placenta e durante gestação.....	9
2.1.1 A imunidade na placenta.....	11
2.1.2 Microbiota placentária.....	13
2.1.3 Resposta imunológica materna durante a gestação.....	14
2.1.4 Impacto de infecções maternas no feto.....	16
2.1.5 Inflamação materna e desenvolvimento fetal.....	17
2.2 Infecções por vírus na placenta e a pandemia COVID-19.....	19
2.2.1 Microbiota Placentária e Infecções Virais.....	19
2.2.2 Resposta imunológica placentária ao vírus, carga viral e desfechos clínicos.....	20
2.2.3 Transmissão vertical do SARS-CoV-2.....	22
2.2.4 Alterações na placenta devido ao SARS-CoV-2.....	23
2.3 Seguimento em período de pandemia: Impacto no desenvolvimento infantil e adaptações metodológicas.....	24
2.3.1 Impacto da pandemia no desenvolvimento infantil.....	26
2.3.2 Desafios do acompanhamento (follow-up) durante a pandemia.....	28
2.3.3 Influência do ambiente doméstico.....	29
2.3.4 Dados e pesquisas sobre atrasos no desenvolvimento.....	31
2.3.5 Importância do Acompanhamento Regular.....	33
3 JUSTIFICATIVA.....	36
4 OBJETIVOS.....	37
4.1 Objetivo Geral.....	37
4.2 Objetivos específicos.....	37
5 METODOLOGIA.....	38
5.1 Participantes do estudo e coleta de dados.....	38
5.2 Confirmação da infecção por SARS-CoV-2.....	39
5.3 Coleta de bioespécimes.....	40
5.4 Seleção das citocinas e quimiocinas incluídas no painel multiplex.....	40
5.5 Dosagem de citocinas e quimiocinas via ensaio multiplex.....	41
5.6 Avaliação do neurodesenvolvimento na prole.....	41
5.7 Análise Estatística.....	42
6 COLABORAÇÕES E TRABALHOS COMPLEMENTARES PARA COORTE COVGEN-BR.....	44
CAPÍTULO I: Cord blood cytokines/chemokines linked to delays in toddlers exposed to SARS-CoV-2 prenatally.....	47
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
8 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	50

9 REFERÊNCIAS.....	51
APÊNDICE A – COMITÊ DE ÉTICA.....	58
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO.....	59
APÊNDICE C - RESULTADOS DA BAYLEY.....	61

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento infantil compreende o período da concepção até os dois anos de vida, caracterizando-se como um processo gradual de aquisição de habilidades motoras, cognitivas, emocionais e sociais (Cunha; Leite; Almeida, 2015; Silva Santana et al., 2024). Esse período é particularmente sensível a influências do ambiente pré-natal e pode ser negativamente impactado por diversos fatores de risco durante a gestação, incluindo consumo de álcool, exposição à radiação, uso de drogas, infecções, deficiência nutricional e atraso na suplementação de vitaminas, entre outros (Barrachini et al., 2024). Em consonância com essa perspectiva dois conceitos emergem em sintonia: primeiro o conceito do modelo bioecológico de Bronfenbrenner, de acordo com o qual os efeitos da gestação sobre o desenvolvimento do bebê podem ser compreendidos como resultado da interação entre processos biológicos intrauterinos, características maternas e fetais, contexto familiar e social e influências do tempo. Segundo este teórico, o bebê não apenas recebe estímulos; ele busca, responde e interpreta o ambiente (Bronfenbrenner; Morris, 2007). Experiências responsivas consistentes com a mãe ajudam o bebê a construir um "modelo de trabalho interno" seguro e um senso de si mesmo como alguém digno de cuidado (de Assis; de Campos Moreira; Fornasier, 2021). Associado a ele e derivado desse modelo teórico tem-se o conceito dos "primeiros 1000 dias", que engloba a concepção até o segundo aniversário da criança, destaca a importância da interação entre fatores genéticos e ambientais na determinação da saúde e do desenvolvimento ao longo da vida (Cunha; Leite; Almeida, 2015; Indrio et al., 2023). Assim, exposições gestacionais, como estresse materno, inflamação, prematuridade ou adversidades psicossociais, não determinam isoladamente o desenvolvimento infantil, mas operam em interação com os ambientes proximais e pós-natais para influenciar em desfechos favoráveis ou não (Van den Bergh *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a saúde materna exerce papel central sobre o desenvolvimento fetal, configurando uma relação conhecida como binômio mãe-bebê, na qual intervenções precoces podem promover benefícios duradouros para a criança (Coelho Aragon et al., 2020). Inicialmente formulado no campo da psicologia, esse conceito tem como precursor o trabalho de Donald Woods Winnicott, que enfatizou a importância da função materna no desenvolvimento emocional infantil (Winnicott, 2014). Posteriormente, a noção de um "umbigo psicológico e biológico" conectando mãe e bebê nas primeiras semanas de vida foi proposta por Adik Levin (1994), ampliando a compreensão dessa relação para além do aspecto emocional (Levin, 1994). A partir dessas contribuições, os estudos sobre o

desenvolvimento fetal passaram a incorporar uma abordagem interdisciplinar, integrando fatores genéticos, ambientais e biológicos, com destaque para conceitos como epigênese interacional, plasticidade cerebral e vínculo mãe-bebê (Ouss-Ryngaert; Golse, 2010).

A relação mãe-bebê é caracterizada por mutualidade e sincronicidade, favorecendo o desenvolvimento social precoce e influenciando processos neurobiológicos que se estendem da gestação à infância (Zamberlan, 2002; Nakić Radoš; Hairston; Handelzalts, 2024). O papel materno como facilitador do desenvolvimento infantil tem sido amplamente reconhecido, especialmente no que se refere à organização socioemocional, às capacidades sensorio-perceptivas e à cognição (Zamberlan, 2002). Contudo, o desenvolvimento neurológico infantil resulta da interação complexa entre fatores ambientais, socioeconômicos e biológicos, incluindo escolaridade, renda familiar, ocupação dos cuidadores e planejamento gestacional (Matos; Cavalcante; Costa, 2017; Silva Santana et al., 2024). A compreensão integrada desses determinantes é fundamental para orientar políticas públicas e estratégias de intervenção voltadas à promoção da saúde na primeira infância (Matos; Cavalcante; Costa, 2017; Silva Santana et al., 2024).

Entre os fatores biológicos, a nutrição materna destaca-se como elemento essencial para o desenvolvimento fetal. Uma dieta equilibrada durante a gestação contribui para a redução de complicações neonatais e para o desenvolvimento neurológico saudável, enquanto a deficiência de nutrientes pode comprometer a divisão celular fetal, a estrutura e a função dos órgãos, além de alterar a expressão gênica (Figueiredo; Vinegoni; Abreu, 2013; Gomes do Amaral et al., 2024). O aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida constitui uma estratégia fundamental para a proteção contra morbidades e mortalidade infantil (Dias Médici Saldiva, 2015). Nesse cenário, a placenta desempenha papel central ao garantir o aporte energético e nutricional necessário para o sucesso da gestação (Armistead et al., 2020).

A placenta é um órgão temporário derivado do trofoblasto e do mesênquima extraembrionário, cuja formação se inicia nos primeiros dias pós-concepção, durante o processo de implantação embrionária (Jóźwik; Lipka, 2019; Moore; Persaud; Torchia, 2000, 2008). A implantação adequada depende de um equilíbrio preciso entre fatores pró-inflamatórios, necessários à invasão inicial do trofoblasto, e mecanismos anti-inflamatórios que promovem a tolerância imunológica materna, assegurando a formação de vilosidades coriônicas funcionais e o estabelecimento de uma circulação uteroplacentária eficiente (Khorami-Sarvestani et al., 2024). Nesse sentido, a gestação deixou de ser compreendida como um estado de imunossupressão passiva, passando a ser reconhecida como

um processo dinâmico e sinérgico, no qual mãe e feto interagem continuamente para garantir a homeostase gestacional (Cainelli; Vedovelli; Bisiacchi, 2024; Mor et al., 2011).

A função imunológica da placenta é fundamental para a evolução da gestação, uma vez que o equilíbrio entre mecanismos pró- e anti-inflamatórios regula desde a implantação embrionária até o parto (Cainelli; Vedovelli; Bisiacchi, 2024). Esse processo envolve a atuação coordenada de citocinas, células natural killer (NK), macrófagos, moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e a função de barreira do sinciotrofoblasto, responsável pela transferência de imunoglobulinas maternas ao feto (Moffett-King, 2002). Além disso, a placenta expressa receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), que atuam como sensores ambientais e modulam a resposta imune decidual ao longo da gestação (Abu-Raya et al., 2020). Paralelamente à função imunológica, a placenta exerce atividades endocrinológicas e detoxificantes, produzindo hormônios essenciais à manutenção da gravidez e modulando a exposição fetal a xenobióticos, além de atuar como fonte transitória de serotonina para o prosencéfalo fetal, elemento crucial para o neurodesenvolvimento inicial (Khorami-Sarvestani et al., 2024).

Desequilíbrios nesses mecanismos podem resultar em complicações gestacionais com repercussões duradouras para a saúde do indivíduo. As evidências clássicas apresentadas por Barker e Osmond (1986) demonstraram que eventos adversos ocorridos ainda na vida fetal podem aumentar o risco de doenças crônicas na idade adulta, originando a hipótese das origens fetais das doenças. A partir desse marco conceitual, estudos subsequentes passaram a investigar o papel da ativação do sistema imune materno na gênese de transtornos do neurodesenvolvimento (Minakova; Warner, 2018; Zawadzka; Cieślik; Adamczyk, 2021).

Embora não exista consenso definitivo, modelos atuais sugerem que os transtornos do neurodesenvolvimento resultam da interação entre suscetibilidade individual e eventos ambientais adversos, entre os quais se destaca a ativação imune materna durante a gestação (Han et al., 2021; Naviaux, 2026). Essa ativação, frequentemente induzida por infecções virais ou bacterianas, promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-17, TNF e IL-1 β , no soro materno, na placenta e no líquido amniótico, podendo alcançar o cérebro fetal e interferir na organização de circuitos neurais em formação. Associadas a fatores genéticos e a exposições ambientais subsequentes, essas alterações aumentam o risco de condições como esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção e transtornos do espectro autista, embora a contribuição relativa de cada fator ainda permaneça indefinida.

Nesse cenário, a pandemia de COVID-19 representou uma oportunidade singular para investigar os efeitos da ativação imune materna induzida por infecção viral sistêmica durante a gestação. O Laboratório de Neuropsicofarmacologia (LABNEURO) do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da Universidade Federal do Ceará (UFC), em parceria com a Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC/UFC) e o Núcleo de Tratamento e Estimulação Precoce (NUTEP), desenvolveu a coorte COVGEN-BR a partir do projeto “*Complicações Neuropsiquiátricas Decorrentes da Exposição Pré-Natal ao Vírus SARS-CoV-2: Atenção ao Binômio Mãe-Bebê*”. Entre 2021 e 2023, essa coorte possibilitou a investigação integrada de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 e de seus filhos, associando avaliações clínicas do neurodesenvolvimento, por meio de escalas padrão ouro como a *Bayley Scales of Infant Development* (Bayley, 2006), à análise de marcadores pró-inflamatórios envolvidos na resposta imune materno-fetal.

Dessa forma, a presente tese insere-se no campo da Medicina Translacional ao buscar compreender como a ativação do sistema imune materno, desencadeada por infecções durante a gestação, pode interferir nos processos biológicos que sustentam o desenvolvimento fetal e infantil, contribuindo para a identificação de marcadores moleculares associados a distúrbios do neurodesenvolvimento. Para fundamentar essa abordagem, torna-se essencial compreender os mecanismos imunológicos que regulam a gestação, com ênfase no papel da placenta como interface dinâmica entre mãe e feto, na resposta imune materna ao longo da gravidez e nos efeitos da inflamação intrauterina sobre a formação do sistema nervoso central.

Esta tese está organizada em dois capítulos principais.

O Capítulo I é dedicado à revisão de literatura, na qual são abordados os fundamentos teóricos e conceituais relacionados à imunologia gestacional, à ativação imune materna, ao papel da placenta como interface imunológica, às infecções virais durante a gestação, com ênfase no SARS-CoV-2, e aos impactos desses processos sobre o neurodesenvolvimento infantil, além dos desafios impostos ao acompanhamento do desenvolvimento em contexto pandêmico.

O Capítulo II apresenta o artigo científico oriundo deste estudo, publicado em revista internacional indexada, no qual são descritos o delineamento metodológico, as análises realizadas e os principais resultados obtidos a partir da coorte COVGEN-BR, investigando a associação entre perfis inflamatórios perinatais e desfechos do neurodesenvolvimento infantil em crianças expostas ao SARS-CoV-2 durante a gestação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A presente revisão de literatura inicia-se com a discussão dos fundamentos da imunidade placentária e das adaptações imunológicas maternas durante a gestação, abordando a placenta não apenas como um órgão de trocas metabólicas, mas como uma interface imunológica ativa e altamente especializada. Em seguida, são discutidos os impactos das infecções virais, com destaque para o SARS-CoV-2, sobre a resposta imune materno-fetal e o ambiente intrauterino. Por fim, são explorados os mecanismos pelos quais a ativação imune materna e a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias podem influenciar o neurodesenvolvimento, sustentando a busca por biomarcadores precoces associados a atrasos do desenvolvimento infantil.

2.1 Introdução sobre o desenvolvimento fisiológico da imunidade na placenta e durante gestação

A gestação constitui um período crítico de intensa interação biológica entre a mãe e o feto, no qual adaptações imunológicas maternas são fundamentais para garantir a tolerância ao conceito sem comprometer a defesa frente a agentes infecciosos (Mor et al., 2011; Abu-Raya et al., 2020; Cainelli; Vedovelli; Bisiacchi, 2024). Essa relação simbiótica transcende a mera nutrição e o desenvolvimento fetal, estendendo-se ao domínio da imunidade, que desempenha papel central na manutenção da homeostase do binômio mãe-bebê (Cherayil; Jain, 2024).

Durante a gestação percorremos um caminho imunológico que corresponde a três estágios distintos, que modificam-se a cada momento da gravidez. Durante o primeiro trimestre predomina um estágio pró-inflamatório, essencial para implantação do blastocisto, invasão trofoblástica e angiogênese inicial. Nesse momento ocorre uma forte atividade inflamatória local e sistêmica, com altos níveis de citocinas pró-angiogênicas (como IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral - TNF- α) para promover a remodelação tecidual e o recrutamento de células imunes (Jarmund *et al.*, 2021). Ao segundo trimestre emerge uma resposta antiinflamatória, com predomínio de resposta imune associada aos linfócitos *Thelper* do tipo 2 (Th2), objetivando o crescimento fetal. Ao terceiro trimestre o organismo prioriza novamente a resposta pró-inflamatória, essencial para a contração uterina e o trabalho de parto. A partir daqui, há um aumento acentuado de citocinas inflamatórias sistêmicas (como

IL-1 β e IL-6), que é essencial para promover a contração uterina e o trabalho de parto (Mor; Aldo; Alvero, 2017).

Na decídua (camada funcional do endométrio durante a gestação) as células do trofoblasto fetal secretam quimiocinas (como CXCL12, CXCL8) e citocinas (como TGF- β e IL-15) que recrutam e sensibilizam as células imunes maternas a adotarem um perfil tolerogênico. As células Natural Killer Uterinas (uNK) secretam fatores que coordenam a remodelação das artérias espiraladas maternas, garantindo um fluxo sanguíneo adequado para a placenta (Erlebacher, 2013) (Male; Moffett, 2023). Concomitantemente, a decídua restringe severamente a entrada da imunidade adaptativa destrutiva. Suas células estromais ativam um programa epigenético que silencia genes de quimiocinas atratoras de células T (como CXCL9, CXCL10 e CCL5) impedindo que linfócitos T citotóxicos e Th1 maternos se infiltrem na placenta (Erlebacher, 2013). Dessa forma, o sistema imune materno atua como um gestor do processo de gestação e desenvolvimento fetal (Robertson, 2010).

Evidências acumuladas nas últimas décadas demonstram que perturbações nesse delicado equilíbrio imunológico, especialmente aquelas desencadeadas por infecções durante a gravidez, podem exercer efeitos duradouros sobre o desenvolvimento fetal, com repercussões significativas sobre o sistema nervoso central (SNC) e o neurodesenvolvimento infantil (Barker; Osmond, 1986; Minakova; Warner, 2018; Zawadzka; Cieślik; Adamczyk, 2021).

Nesse contexto, a ativação imune materna (*maternal immune activation* – MIA) emerge como um dos principais mecanismos biológicos capazes de mediar a associação entre infecções gestacionais e desfechos adversos no desenvolvimento da prole. A MIA caracteriza-se pela liberação sistêmica de mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, em resposta à exposição materna a patógenos virais, bacterianos ou parasitários (Jonakait, 2007; Romero et al., 2007; Han et al., 2021). Esses mediadores podem atuar direta ou indiretamente sobre a interface materno-fetal, modulando a função placentária, alterando a homeostase imunológica intrauterina e influenciando processos fundamentais do desenvolvimento cerebral fetal, incluindo neurogênese, migração neuronal, mielinização e sinaptogênese (Elovitz et al., 2011; Ginsberg et al., 2017; Kwon; Choi; Huh, 2022).

A placenta, tradicionalmente compreendida como um órgão de trocas metabólicas e gasosas, é atualmente reconhecida como uma interface imunológica dinâmica e altamente especializada, capaz de integrar sinais inflamatórios maternos e modulá-los no ambiente fetal (Moffett-King, 2002; Albrecht; Arck, 2020; Khorami-Sarvestani et al., 2024). Alterações no

equilíbrio entre mecanismos pró- e anti-inflamatórios placentários podem comprometer o desenvolvimento fetal, mesmo na ausência de transmissão vertical do agente infeccioso, configurando um modelo indireto de agressão ao feto mediado pela inflamação materna (Mor et al., 2011; Cainelli; Vedovelli; Bisiacchi, 2024). Nesse cenário, a transferência de imunidade materna para o concepto, mediada pela placenta e pelo leite materno, representa um pilar da proteção neonatal, garantindo que o recém-nascido, cujo sistema imune ainda é imaturo, disponha de defesas iniciais frente ao ambiente extrauterino (Sereme et al., 2024). Contudo, essa proteção pode ser comprometida pela exposição materna a patógenos, que desencadeiam respostas inflamatórias capazes de afetar a saúde materna e fetal (Albrecht; Arck, 2020; Yu; Hu; Cao, 2022).

Dessa forma, a compreensão integrada das interações entre patógenos, resposta imune materna, função placentária e desenvolvimento fetal é essencial para elucidar os mecanismos pelos quais a inflamação gestacional pode influenciar a formação do SNC e o neurodesenvolvimento infantil (Cherayil; Jain, 2024). Esta seção explora as principais facetas da imunidade no contexto da díade mãe-bebê, abordando o papel imunológico da placenta, os processos de transferência de imunidade materna e a atuação do sistema imune como elemento regulador da formação fetal, com ênfase nas implicações para o desenvolvimento do sistema nervoso central.

2.1.1 A imunidade na placenta

A placenta é um órgão transitório essencial à gestação e desempenha um papel central na interface imunológica materno-fetal. Sua função é dual: ao mesmo tempo em que atua como uma barreira física e imunológica, separando as circulações materna e fetal, também permite uma comunicação seletiva indispensável ao desenvolvimento do feto (Auad *et al.*, 2019; Delorme-Axford; Sadovsky; Coyne, 2014). Essa barreira não é absoluta, mas altamente regulada, possibilitando a passagem de moléculas essenciais, como nutrientes, gases e anticorpos maternos, enquanto restringe o acesso da maioria dos microrganismos e de células imunes maternas potencialmente prejudiciais ao concepto (Bulla *et al.*, 2004; Narang *et al.*, 2021).

Essa função protetora é sustentada pela complexa arquitetura placentária, composta por camadas celulares trofoblásticas, endoteliais e pelo estroma viloso, que contribuem para a integridade estrutural e imunológica do órgão (Auad *et al.*, 2019). No estroma viloso, destacam-se as células de Hofbauer, macrófagos residentes que exercem papel

fundamental na vigilância imunológica local, sendo capazes de fagocitar patógenos e modular respostas inflamatórias no microambiente placentário (Reyes; Golos, 2018; Reyes; Wolfe; Golos, 2017; Thomas *et al.*, 2021; Zulu *et al.*, 2019). Além disso, a placenta expressa uma ampla gama de moléculas imunológicas, incluindo citocinas, quimiocinas e receptores de reconhecimento de padrões (*pattern recognition receptors* – PRRs), conferindo-lhe a capacidade de detectar sinais de perigo e regular localmente respostas imunes inatas e adaptativas (Bryant *et al.*, 2017; Motomura *et al.*, 2023; Olmos-Ortiz *et al.*, 2019; Tong; Abrahams, 2020). Dessa forma, a placenta deve ser compreendida não como uma barreira passiva, mas como um órgão imunologicamente ativo, capaz de integrar sinais maternos e fetais e mediar respostas apropriadas à proteção do concepto.

Entre os mecanismos da imunidade adaptativa relevantes nesse contexto, destacam-se as imunoglobulinas, também conhecidas como anticorpos, que constituem uma família de glicoproteínas produzidas por linfócitos B como parte da resposta imune humoral (Jones, 1972). Estruturalmente, cada molécula de imunoglobulina é composta por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, unidas por pontes de dissulfeto, formando regiões variáveis responsáveis pelo reconhecimento específico de antígenos e regiões constantes que determinam sua classe funcional (Virella, 2019). Em mamíferos, são reconhecidas cinco classes principais de imunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgE e IgD, cada uma desempenhando funções imunológicas distintas (Vattepu; Sneed; Anthony, 2022).

A IgM é tipicamente a primeira imunoglobulina produzida em respostas imunes iniciais, formando estruturas pentaméricas com elevada afinidade por patógenos (Matsumoto, 2022; Pan; Manabe; Yamaguchi, 2021). A IgG, por sua vez, é a classe mais abundante no soro e exerce papel central na neutralização de toxinas, opsonização de microrganismos e ativação do sistema complemento (Damelang *et al.*, 2023; Gonzalez *et al.*, 2022). A IgA predomina nas secreções mucosas, protegendo superfícies respiratórias e gastrointestinais (Matsumoto, 2022; Pan; Manabe; Yamaguchi, 2021), enquanto a IgE está associada a respostas alérgicas e à defesa antiparasitária por meio de sua ligação a mastócitos e basófilos (Chen *et al.*, 2020). A IgD, embora menos compreendida, atua como receptor antigênico na superfície de linfócitos B imaturos, contribuindo para a regulação da ativação dessas células (Cooper *et al.*, 1982; Nguyen, 2022). A diversidade funcional das imunoglobulinas decorre de rearranjos somáticos e mutações na região variável dos genes que codificam suas cadeias, permitindo ao sistema imune reconhecer uma ampla gama de antígenos (Bournazos *et al.*, 2017).

No contexto materno-fetal, um dos mecanismos mais relevantes de proteção imunológica neonatal é a transferência transplacentária de imunoglobulinas maternas, predominantemente da classe IgG (Ciobanu *et al.*, 2020; Palmeira *et al.*, 2012). Esse processo ocorre principalmente durante o terceiro trimestre da gestação e confere ao recém-nascido imunidade passiva, refletindo o repertório imunológico materno adquirido por infecções prévias ou vacinação (Ciobanu *et al.*, 2020; Palmeira *et al.*, 2012). A transferência de IgG é um processo ativo e seletivo, mediado pelo receptor neonatal Fc (FcRn), expresso nas células trofoblásticas, que se liga à porção Fc da IgG, protegendo-a da degradação e facilitando seu transporte para a circulação fetal (Saji, 1999; Wilcox; Holder; Jones, 2017; Lozano *et al.*, 2018; Strobel, 1988). A eficiência desse mecanismo é influenciada por fatores como subtipo de IgG, idade gestacional, estado de saúde materno e integridade funcional da placenta (Wilcox; Holder; Jones, 2017).

A imunidade passiva conferida por anticorpos maternos desempenha papel crucial na proteção do recém-nascido durante os primeiros meses de vida, período em que o sistema imune infantil ainda é imaturo (Diniz; Figueiredo, 2014; Sereme *et al.*, 2024). Essa proteção é particularmente relevante frente a patógenos prevalentes no ambiente neonatal, como bactérias encapsuladas e vírus respiratórios (Albrecht *et al.*, 2022; Eddens; Parks; Williams, 2022; Leite *et al.*, 2025; Martinovich *et al.*, 2022; Zheng *et al.*, 2020). Embora a maioria dos estudos sobre imunidade materno-fetal concentre-se no papel das imunoglobulinas, há evidências emergentes que sugerem a possível existência de uma microbiota placentária, tema que permanece em debate na literatura.

De forma integrada, as interações imunológicas materno-fetais representam um equilíbrio dinâmico entre tolerância imunológica e defesa protetora, permitindo a progressão bem-sucedida da gestação apesar da natureza semi-alogênica do feto. Na interface materno-fetal, uma rede celular complexa envolvendo células natural killer decíduais, macrófagos, células dendríticas, células T regulatórias e efetoras, bem como células B, atua de maneira cooperativa na modulação do ambiente gestacional (Hsu; Nanan, 2014; Olmos-Ortiz *et al.*, 2019; Weng; Couture; Girard, 2023). Essas células interagem intimamente com trofoblastos e células estromais decíduais, coordenando processos essenciais como implantação, remodelamento das artérias espiraladas e inflamação controlada (Liu *et al.*, 2017; Oreshkova; Dimitrov; Mourdjeva, 2012).

Mediadores moleculares, incluindo citocinas, quimiocinas, interações com moléculas HLA e hormônios como a progesterona, regulam essa paisagem imunológica de forma dinâmica, assegurando a sobrevivência fetal sem comprometer a vigilância

antimicrobiana (Olmos-Ortiz et al., 2019). Evidências recentes indicam que, além de fatores celulares e solúveis, componentes microbianos presentes na interface materno-fetal podem atuar como moduladores adicionais deste equilíbrio imunológico, levantando a hipótese de que a microbiota placentária participe ativamente da comunicação imunológica materno-fetal e da programação imune fetal.

2.1.2 Microbiota placentária

A visão tradicional da placenta como um ambiente estéril *in utero* tem sido progressivamente questionada por evidências recentes que sugerem a presença de componentes microbianos na interface materno-fetal, inaugurando o conceito de microbiota placentária. Embora a composição, a origem e o significado funcional dessa microbiota ainda sejam objeto de intenso debate, estudos têm apontado para sua possível participação na modulação imunológica durante a gestação (Aagaard et al., 2014; Gschwind et al., 2020; Panzer et al., 2023; Xie et al., 2025).

Avanços metodológicos, especialmente o uso de técnicas de sequenciamento de nova geração (*next generation sequencing* – NGS), permitiram a detecção de DNA bacteriano em amostras placentárias de gestações consideradas saudáveis, revelando perfis microbianos que compartilham semelhanças com a microbiota oral e vaginal materna (Aagaard et al., 2014; Panzer et al., 2023). Esses achados sugerem que a placenta pode ser exposta, ainda que em baixas concentrações, a componentes microbianos capazes de interagir com o sistema imune local.

A origem da microbiota placentária e os mecanismos que governam sua formação ainda não são totalmente compreendidos. Hipóteses incluem a migração de bactérias da cavidade oral materna através da circulação sanguínea (Pax et al., 2024), a ascensão de microrganismos vaginais e intestinais (Saadaoui et al., 2024; Stupak; Kwaśniewski, 2023), ou mesmo a colonização *in utero* precoce a partir do líquido amniótico (Dadayeva, 2020; Parris et al., 2021).

Nesse contexto, a microbiota placentária tem sido apontada como um potencial modulador do desenvolvimento imunológico fetal. A exposição a produtos microbianos placentários, mesmo em níveis subclínicos, pode influenciar a maturação de células imunes fetais, a produção de citocinas e a programação de respostas inflamatórias a longo prazo (Mishra et al., 2021; Ruiz-Triviño et al., 2023). Alterações nessa composição, caracterizadas como disbiose placentária, têm sido associadas a desfechos gestacionais adversos, incluindo

parto prematuro, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal, reforçando o papel da microbiota placentária na manutenção da homeostase gestacional e no desenvolvimento fetal saudável (Nuriel-Ohayon; Neuman; Koren, 2016; Pelzer et al., 2017; Ruiz-Triviño et al., 2023; Stupak; Kwaśniewski, 2023).

2.1.3 Resposta imunológica materna durante a gestação

A gestação impõe um paradoxo imunológico único: o sistema imune materno deve ser capaz de tolerar o feto semi-alogênico, derivado geneticamente tanto da mãe quanto do pai, evitando sua rejeição imunológica, ao mesmo tempo em que preserva a capacidade de proteger a mãe e o feto contra patógenos externos (Joo; Lee; Hong, 2024; Mincheva-Nilsson, 2006). Para que esse equilíbrio seja mantido, o sistema imune materno sofre adaptações profundas e altamente reguladas ao longo da gravidez, envolvendo alterações na composição celular, no perfil de citocinas e na ativação de vias imunológicas específicas (Abu-Raya et al., 2020; Joo; Lee; Hong, 2024; Watanabe et al., 2014).

Uma das principais características dessa adaptação é o desvio funcional da resposta imune materna para um perfil predominantemente tolerogênico, marcado pelo predomínio de respostas do tipo Th2 e pela expansão de células T regulatórias (Treg), em detrimento de respostas Th1 pró-inflamatórias (Weetman, 1999; Dan; Yichao, 2014). Esse rearranjo imunológico reduz o risco de respostas citotóxicas dirigidas contra o conceito e favorece a manutenção da gravidez. Hormônios gestacionais, como estrogênio e progesterona, desempenham papel central nesse processo, assim como fatores imunomoduladores produzidos pela placenta, incluindo o antígeno leucocitário humano não clássico HLA-G e o fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que contribuem para a indução e manutenção da tolerância imunológica materna (Alijotas-Reig; Llurba; Gris, 2014; Schumacher; Costa; Zenclussen, 2014).

Apesar desse ambiente tolerogênico, a gestação não representa um estado de imunossupressão generalizada. O sistema imune materno mantém mecanismos eficazes de vigilância contra patógenos, especialmente por meio da imunidade inata (Abu-Raya et al., 2020). Observa-se aumento da atividade funcional de células natural killer e macrófagos, além da preservação da capacidade de montar respostas imunes adaptativas frente a infecções bacterianas e virais (PrabhuDas et al., 2021). Contudo, a magnitude e o perfil dessas respostas são cuidadosamente modulados ao longo da gestação, de modo a evitar inflamação sistêmica

excessiva, a qual poderia comprometer a função placentária e o desenvolvimento fetal (Cornish et al., 2020).

Esse ajuste da resposta imunológica materna reflete um equilíbrio dinâmico entre tolerância e defesa, sustentado por sinais hormonais, celulares e moleculares provenientes da interface materno-fetal (Balasundaram; Farhana, 2025). Embora essencial para a progressão saudável da gestação, esse sistema é altamente sensível a perturbações. Estímulos inflamatórios exacerbados, como aqueles desencadeados por infecções maternas, podem romper esse equilíbrio e resultar em ativação imune materna, com potenciais repercussões para a placenta, o ambiente intrauterino e o desenvolvimento fetal (Cervantes; Girard, 2025). Essa condição constitui a base conceitual para a compreensão dos mecanismos pelos quais processos infecciosos durante a gravidez podem impactar desfechos gestacionais e neurodesenvolvimentais, tema explorado nos tópicos subsequentes.

2.1.4 Impacto de infecções maternas no feto

Embora a placenta exerça função essencial como barreira protetora, alguns patógenos apresentam a capacidade de transpor a interface materno-fetal e estabelecer infecções congênitas, resultando em desfechos adversos para o feto (Kumar; Saadaoui; Al Khodor, 2022). A habilidade de atravessar a barreira placentária depende de múltiplos fatores, incluindo características intrínsecas do agente infeccioso, como tamanho, tropismo tecidual e mecanismos de evasão imunológica, bem como da integridade estrutural e funcional da placenta e do estado imunológico materno (Hoo; Nakimuli; Vento-Tormo, 2020; Megli; Coyne, 2022).

Entre os exemplos clássicos de patógenos associados a infecções congênitas destacam-se o vírus Zika, o citomegalovírus (CMV), o vírus da rubéola e o protozoário *Toxoplasma gondii* (Costa; de Moraes Nobrega; Antolini-Tavares, 2020; Lynn et al., 2023). A infecção fetal por esses agentes pode resultar em um amplo espectro de manifestações clínicas, cuja gravidade depende do tipo de patógeno, do período gestacional em que ocorre a infecção e da resposta imune materna e fetal. As consequências variam desde malformações congênitas graves, como microcefalia associada ao Zika vírus e catarata congênita na rubéola, até restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro, morbidade neonatal e comprometimentos neurológicos persistentes ao longo da vida (Megli; Coyne, 2022; Singh et al., 2020; Teixeira et al., 2020).

A expressão clínica das infecções congênitas é modulada por fatores adicionais, incluindo a carga viral ou parasitária, a eficiência da resposta imune materna e fetal, bem como fatores genéticos e ambientais que influenciam a susceptibilidade ao dano tecidual (Carlier et al., 2012; Yockey; Lucas; Iwasaki, 2020). Nesse contexto, estratégias de prevenção, como medidas de higiene, rastreamento pré-natal e vacinação quando disponível, desempenham papel fundamental na redução do risco de infecções maternas e de seus impactos deletérios sobre a saúde fetal e neonatal (Al Beloushi et al., 2024).

Entretanto, evidências crescentes indicam que o impacto das infecções maternas sobre o feto não se restringe à transmissão direta do patógeno através da placenta (Salem et al. 2026). Mesmo na ausência de infecção fetal estabelecida, a ativação do sistema imune materno pode gerar um ambiente inflamatório intrauterino adverso, capaz de comprometer a função placentária e interferir no desenvolvimento fetal (Ding et al. 2022). Assim, além do efeito direto decorrente da infecção transplacentária, mecanismos indiretos mediados pela resposta inflamatória materna emergem como vias centrais na compreensão dos efeitos das infecções gestacionais sobre os desfechos fetais e do neurodesenvolvimento.

2.1.5 Inflamação materna e desenvolvimento fetal

A inflamação sistêmica materna, desencadeada por infecções ou outras condições inflamatórias, pode ter repercussões significativas no crescimento e desenvolvimento fetal (Weckman et al., 2019). A inflamação materna pode perturbar a homeostase placentária, alterar o fluxo sanguíneo uteroplacentário e afetar o transporte de nutrientes e oxigênio para o feto (Weckman et al., 2019). Além disso, mediadores inflamatórios maternos, como citocinas e quimiocinas, podem atravessar a placenta e atingir a circulação fetal, exercendo efeitos diretos sobre os órgãos e tecidos fetais em desenvolvimento (Jonakait, 2007; Romero et al., 2007).

Nesse contexto, a inflamação materna tem sido consistentemente associada a desfechos obstétricos adversos, incluindo o aumento do risco de parto prematuro, uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal. Processos inflamatórios podem induzir contrações uterinas precoces e ruptura prematura das membranas ovulares, culminando em nascimento pré-termo (Martinelli et al., 2012; Menon et al., 2020). Paralelamente, a inflamação gestacional tem sido implicada no surgimento de alterações neurológicas no feto e no recém-nascido, como paralisia cerebral, deficiência intelectual e distúrbios do comportamento (Elovitz et al., 2011; Ginsberg et al., 2017; Prieto-Villalobos et

al., 2021). A exposição fetal a mediadores inflamatórios pode interferir em processos críticos do desenvolvimento cerebral, incluindo mielinização e estabelecimento da conectividade neuronal, com potenciais repercussões duradouras sobre a função neurológica e cognitiva (Kwon; Choi; Huh, 2022; Reiss et al., 2022).

A compreensão desses efeitos requer uma análise integrada do desenvolvimento fetal intrauterino, que consiste em um processo dinâmico e altamente regulado, no qual o feto passa por transformações estruturais e funcionais contínuas no ambiente uterino materno. Nos estágios iniciais da gestação, predominam eventos de organogênese, enquanto a placenta atua como mediadora do suprimento de nutrientes, da regulação hormonal e de ajustes adaptativos do desenvolvimento, modulando a disponibilidade de substratos e sinais essenciais ao crescimento fetal (Fowden; Giussani; Forhead, 2006; Fowden et al., 2008). Condições maternas, como estado nutricional, oferta de oxigênio, exposições infecciosas e ativação do eixo de hormônios do estresse, exercem influência direta sobre a trajetória fetal, induzindo respostas adaptativas que afetam taxas de crescimento e priorização funcional de tecidos e sistemas (Wu et al., 2004).

Essas adaptações intrauterinas, frequentemente descritas como programação fetal, podem resultar em alterações persistentes no desenvolvimento tecidual, no metabolismo e na regulação endócrina, repercutindo sobre mecanismos de homeostase energética ao longo da vida (Kwon; Kim, 2017) e aumentando a suscetibilidade a desfechos cardiometabólicos em períodos posteriores (Harary et al., 2022). À medida que a gestação progride e os sistemas orgânicos atingem maior complexidade, consolidam-se as bases para integração sistêmica e para etapas subsequentes de especialização, incluindo a maturação do sistema nervoso central.

O desenvolvimento do sistema nervoso central fetal constitui um processo particularmente sensível às condições do ambiente intrauterino. Ao longo da gestação, ocorrem eventos coordenados de especificação neural, proliferação celular, migração neuronal e estabelecimento progressivo de circuitos neurais. Esse percurso tem início nas fases precoces com a formação do tubo neural e avança por etapas de neurogênese e migração neuronal, que definem a organização inicial do encéfalo e da medula espinhal e estabelecem padrões iniciais de conectividade (Grow, 2018). Na primeira metade da gestação, predominam a proliferação de progenitores neurais e a migração neuronal, enquanto a segunda metade é marcada pela expansão de populações gliais, refinamento estrutural e morte celular programada, processos essenciais para a maturação e seleção de redes funcionais (de Graaf-Peters; Hadders-Algra, 2006).

Fatores ambientais adversos podem perturbar de maneira significativa esse

equilíbrio temporalmente regulado. A inflamação sistêmica, a hipóxia e as infecções maternas podem ativar cascatas inflamatórias mediadas por citocinas, interferindo em janelas críticas do neurodesenvolvimento e comprometendo trajetórias de diferenciação, mielinização e conectividade neuronal (Deverman; Patterson, 2009; Yellowhair et al., 2017). Perturbações ocorridas durante a gestação podem, portanto, produzir consequências persistentes, manifestando-se como alterações cognitivas, motoras ou comportamentais detectáveis na infância ou em fases posteriores do desenvolvimento (Connors et al., 2008; Deverman; Patterson, 2009).

2.2 Infecções por vírus na placenta e a pandemia COVID-19

As infecções virais durante a gestação representam um desafio à homeostase imunológica materno-fetal, uma vez que podem comprometer simultaneamente a função placentária, o ambiente intrauterino e o desenvolvimento fetal (Yu et al. 2021). A placenta, além de atuar como barreira física, desempenha papel ativo na detecção e na resposta a patógenos virais, modulando sinais inflamatórios e imunológicos capazes de influenciar tanto a progressão da gestação quanto os desfechos neonatais (Dhar et al. 2025). Nesse contexto, a compreensão da interação entre vírus e placenta torna-se central para elucidar os mecanismos pelos quais infecções gestacionais podem impactar a saúde materno-infantil.

Esta seção dedica-se a explorar a complexa relação entre infecções virais e a placenta, contextualizando o impacto do SARS-CoV-2 no âmbito mais amplo das infecções virais relevantes durante a gestação. Serão abordados os mecanismos de transmissão vertical, as alterações placentárias induzidas por vírus, a resposta imunológica placentária frente à infecção, o papel da carga viral e da inflamação materno-fetal, bem como aspectos epidemiológicos da pandemia de COVID-19 em gestantes, com ênfase no cenário global e brasileiro. Adicionalmente, discutem-se a importância da vacinação, os impactos psicossociais da pandemia sobre a saúde materna e as principais lacunas de conhecimento que ainda permeiam esse campo da imunologia gestacional.

2.2.1 Microbiota Placentária e Infecções Virais

A microbiota placentária, como discutido na seção anterior, emerge como um fator potencialmente relevante na suscetibilidade ou resistência a infecções virais durante a gestação. A composição e a função da microbiota placentária podem modular a resposta

imune placentária e influenciar o desenvolvimento imunológico fetal (Mei *et al.*, 2019; Ruiz-Triviño *et al.*, 2023). Estudos preliminares sugerem que desequilíbrios na microbiota placentária, ou disbiose, podem estar associados a um aumento da susceptibilidade a infecções virais, incluindo o SARS-CoV-2 (Edlow *et al.*, 2020; Ezechukwu *et al.*, 2021; Leftwich *et al.*, 2023).

Uma microbiota placentária menos diversa e com menor abundância de bactérias benéficas pode comprometer a função de barreira placentária e a resposta imune protetora, facilitando a invasão viral e a inflamação excessiva (Moorshead; Seferovic; Aagaard, 2022; Pelzer *et al.*, 2017). Por outro lado, uma microbiota placentária saudável e equilibrada pode fortalecer a barreira placentária, modular a resposta imune de forma protetora e promover o desenvolvimento imunológico fetal adequado (Mor; Kwon, 2015). A exposição fetal a componentes microbianos placentários pode treinar o sistema imune fetal, preparando-o para responder de forma eficaz a futuros desafios infecciosos (Romano-Keeler; Weitkamp, 2015).

Embora a investigação sobre a microbiota placentária ainda se encontre em estágio inicial, esses achados abrem perspectivas relevantes para intervenções futuras. Estratégias voltadas à modulação da microbiota, como o uso de probióticos ou prebióticos, têm sido apontadas como abordagens potencialmente promissoras para o fortalecimento da imunidade materna e fetal e para a redução do risco de infecções virais durante a gestação (Biagioli *et al.* 2025). A elucidação mais aprofundada das interações entre microbiota placentária, resposta imune e infecções virais poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas voltadas à promoção da saúde materno-infantil.

2.2.2 Resposta imunológica placentária ao vírus, carga viral e desfechos clínicos

A resposta imunológica placentária a infecções virais é iniciada predominantemente pela ativação da imunidade inata, que ocorre rapidamente após o reconhecimento do patógeno por receptores de reconhecimento de padrões (pattern recognition receptors – PRRs) expressos por células placentárias, como os trofoblastos e as células de Hofbauer (Zulu *et al.*, 2019). Essa ativação desencadeia a produção de interferons (IFNs), citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 e TNF- α , e quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de células imunes para o tecido placentário, modulando a resposta inflamatória local (Ding *et al.*, 2022; Olmos-Ortiz *et al.*, 2019). As células de Hofbauer, macrófagos residentes do estroma viloso, desempenham papel central nesse processo, atuando tanto na fagocitose viral quanto na produção de mediadores inflamatórios capazes de influenciar a

homeostase placentária (Fakonti et al., 2021).

Citocinas e quimiocinas constituem um sistema altamente regulado de proteínas sinalizadoras que coordenam a comunicação entre células do sistema imune. Enquanto as citocinas atuam de forma ampla na regulação inflamatória e imunológica, as quimiocinas exercem papel mais específico no direcionamento do tráfego e da migração celular (Saito, 2001; Du; Wang; Li, 2014). No contexto da gestação, essas moléculas são essenciais para a manutenção da tolerância imunológica na interface materno-fetal, controlando o recrutamento de leucócitos, o equilíbrio inflamatório ao longo da gravidez, a atividade de células natural killer uterinas e os processos de invasão trofoblástica associados à remodelação do ambiente uterino (Red-Horse; Drake; Fisher, 2004). Exemplos representativos incluem citocinas com perfil tolerogênico, como IL-10 e TGF- β , mediadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α , e quimiocinas de recrutamento celular, como CXCL8 e CCL2 (Szarka et al., 2010). A desregulação desse eixo, especialmente no que se refere às quimiocinas, pode amplificar respostas inflamatórias sistêmicas e aumentar o risco de complicações gestacionais, como a pré-eclâmpsia, evidenciando o papel crítico dessas vias na manutenção do equilíbrio imunológico materno-fetal (Shevchenko; Gizbrekht; Sennikov, 2025).

A IL-19, por exemplo, esteve associada a um perfil inflamatório desregulado por infecção materna por SARS-CoV-2, com aumento de mediadores pró-inflamatórios e quimiotáticos no sangue materno e associação entre alterações em citocinas do sangue de cordão e do sangue infantil com atrasos nos domínios cognitivo, motor e de comunicação aos 24 meses (Castro Kehdi *et al.*, 2025). Entre esses mediadores, a IL-19 se destacou como a citocina mais acentuada no perfil materno quando comparada aos controles, sugerindo participação relevante na resposta imune desencadeada pela infecção. Embora a IL-19 seja frequentemente descrita como uma citocina com propriedades imunomoduladoras, seu aumento, neste contexto, parece integrar um ambiente inflamatório amplo e persistente, marcado também pela elevação de IL-23, IL-8, CCL3 e CXCL10. Assim, mais do que um marcador isolado, a IL-19 pode ser interpretada como parte de uma rede imune complexa que reflete ativação materna durante a gestação e que, potencialmente, contribui para alterações do ambiente intrauterino com repercussões sobre o neurodesenvolvimento infantil.

Além da imunidade inata, a resposta imunológica adaptativa placentária é ativada de forma mais tardia e envolve a participação de linfócitos T e B, bem como a produção local de anticorpos (Argueta et al., 2022). Estudos demonstraram a presença de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, além de linfócitos B produtores de anticorpos, em placentas de gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2, indicando a ativação de mecanismos adaptativos no tecido placentário

(Garcia-Flores et al., 2022; Juttukonda et al., 2022). Embora essa resposta seja fundamental para o controle da infecção, sua intensidade e regulação são determinantes para o desfecho placentário, uma vez que respostas exacerbadas podem contribuir para inflamação excessiva e lesões teciduais (Resta et al., 2022).

A carga viral materna constitui um fator relevante na modulação da resposta inflamatória e nos desfechos clínicos da infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação. Evidências indicam que cargas virais mais elevadas estão associadas a maior gravidade da COVID-19, aumento da necessidade de internação em unidades de terapia intensiva e maior frequência de complicações obstétricas (Dubey et al., 2022; Dunn; Malhotra, 2025). A alta carga viral pode refletir replicação viral mais intensa e uma resposta imune menos eficiente para conter a infecção, favorecendo a amplificação da inflamação sistêmica materna. Nesse cenário, a inflamação induzida pelo SARS-CoV-2 tem sido apontada como um dos principais mecanismos envolvidos na patogênese da COVID-19 gestacional e em seus potenciais efeitos sobre o feto (Reyes-Lagos et al., 2021).

A inflamação materna sustentada pode levar à disfunção placentária, alterações no fluxo sanguíneo uteroplacentário e maior exposição fetal a mediadores inflamatórios. Esses processos têm sido associados ao aumento do risco de parto prematuro, restrição do crescimento fetal e possíveis repercussões neurológicas (Shook et al., 2022). Embora as evidências de danos neurológicos diretos decorrentes da infecção intrauterina pelo SARS-CoV-2 ainda sejam limitadas, a inflamação materna e a disfunção placentária configuram vias indiretas relevantes pelas quais a infecção pode interferir no desenvolvimento cerebral fetal e aumentar o risco de alterações neurológicas a longo prazo (Ganguli; Chavali, 2021; Reyes-Lagos et al., 2021).

A pandemia de COVID-19 despertou preocupação global quanto aos efeitos do SARS-CoV-2 na gestação. Nos estágios iniciais da pandemia, o conhecimento disponível era restrito e marcado por incertezas. Contudo, à medida que dados clínicos e epidemiológicos se acumularam, tornou-se evidente que a infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez estava associada a maior risco de complicações obstétricas. Estudos observacionais e meta-análises apontaram aumento da frequência de parto prematuro, particularmente em casos de infecção grave, além de um risco significativamente elevado de mortalidade materna, estimado em até 7,68 vezes maior em gestantes com COVID-19 (Smith et al., 2023). A pré-eclâmpsia também emergiu como uma complicação mais frequente entre gestantes infectadas, possivelmente relacionada à disfunção endotelial e inflamação sistêmica induzidas pelo vírus (Lai et al.,

2021). Embora menos frequentes, desfechos como aborto espontâneo e natimortalidade também foram relatados, ainda que a relação causal demande investigação adicional.

A gravidade da COVID-19 em gestantes parece estar relacionada a fatores como a idade materna avançada, comorbidades pre-existentes (obesidade, hipertensão, diabetes), e a variante viral circulante. Gestantes com quadros graves, especialmente aquelas que necessitam de internação em unidades de terapia intensiva, apresentam risco aumentado de complicações respiratórias, trombóticas e de disfunção de múltiplos órgãos, representando ameaça significativa à saúde materna e fetal (Lai *et al.*, 2021; Smith *et al.*, 2023).

2.2.3 Transmissão vertical do SARS-CoV-2

A possibilidade de transmissão vertical do SARS-CoV-2, definida como a passagem do vírus da mãe para o feto durante a gestação, o parto ou o período pós-natal imediato, constituiu uma das principais questões levantadas desde o início da pandemia de COVID-19. Nos estágios iniciais, a transmissão vertical intrauterina foi considerada rara, com base em estudos que não detectaram o vírus em amostras de líquido amniótico, placenta ou sangue de cordão umbilical de recém-nascidos de mães infectadas, sugerindo que a placenta poderia exercer papel protetor eficaz contra a infecção fetal (Kyle *et al.*, 2022).

Com o acúmulo de evidências ao longo da pandemia, entretanto, relatos de casos de recém-nascidos com diagnóstico de COVID-19 logo após o nascimento passaram a ser descritos, incluindo situações em que o vírus foi detectado na placenta e, em alguns casos, em tecidos fetais. Esses achados indicaram que, embora incomum, a transmissão vertical intrauterina é biologicamente possível. Meta-análises e estudos multicêntricos estimaram uma taxa aproximada de transmissão vertical de 3,2% entre 936 neonatos avaliados, reforçando a noção de que essa via de transmissão ocorre de forma esporádica, mas não desprezível (Kotlyar *et al.*, 2021). Os mecanismos subjacentes à transmissão vertical intrauterina ainda não estão completamente elucidados, podendo envolver a passagem transplacentária do vírus, a infecção ascendente a partir do trato genital materno ou eventos relacionados ao momento do parto (Jeganathan; Paul, 2022).

Comparativamente, a transmissão periparto, por meio do contato do recém-nascido com secreções maternas infectadas durante o trabalho de parto, e a transmissão pós-natal, associada ao contato próximo com a mãe infectada, são consideradas vias mais prováveis do que a transmissão intrauterina propriamente dita (Fenzia *et al.*, 2020). No que se refere à amamentação, apesar do risco teórico de transmissão viral, a maioria dos estudos não

identificou a presença de vírus viável no leite materno, enquanto diversos trabalhos demonstraram a presença de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2, sugerindo um potencial efeito protetor para o recém-nascido. Dessa forma, a amamentação continua sendo recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e por outras entidades de saúde, desde que medidas rigorosas de higiene e precaução sejam adotadas por mães infectadas (World Health Organization, 2021).

2.2.4 Alterações na placenta devido ao SARS-CoV-2

Estudos histopatológicos de placentas provenientes de gestantes com COVID-19 têm demonstrado um amplo espectro de alterações morfológicas e funcionais, indicando que a infecção pelo SARS-CoV-2 pode comprometer significativamente a integridade placentária. Entre as lesões mais frequentemente descritas estão processos inflamatórios, trombose de vasos sanguíneos placentários, alterações vasculares, necrose trofoblástica e deposição excessiva de fibrina (Meyer et al., 2022). A inflamação placentária, caracterizada pela infiltração de células imunes e pela produção local de citocinas pró-inflamatórias, destaca-se como uma das alterações mais recorrentes e pode resultar tanto da resposta imune direta da placenta ao vírus quanto da inflamação sistêmica materna associada à COVID-19 (Hessami et al., 2022).

Alterações trombóticas e vasculares também têm sido amplamente relatadas em placentas de gestantes infectadas. A trombose dos vasos vilosos e dos vasos decíduais maternos pode comprometer o fluxo sanguíneo uteroplacentário, reduzindo o fornecimento de oxigênio e nutrientes ao feto e predispondo a quadros de hipóxia intrauterina (Montáns Araújo et al., 2024). Adicionalmente, lesões vasculares como vasculopatia decidual e malperfusão materna contribuem para a disfunção placentária, refletindo um estado de comprometimento da circulação materno-fetal (Di Girolamo et al., 2021).

Evidências quantitativas reforçam a elevada frequência dessas alterações. Uma revisão sistemática conduzida por Di Girolamo et al. (2021) identificou anormalidades placentárias em mais de 70% dos casos avaliados, incluindo má perfusão vascular materna em 30,7%, aumento de fibrina perivilosa em 32,7% e trombose intervilosa em 14,6% das placentas analisadas. Resultados semelhantes foram observados por Montáns Araújo et al. (2023), que relataram lesões vasculares em 77,8% das placentas estudadas, com achados como maturação vilositária acelerada (37,4%) e infartos vilosos centrais (33,3%). Complementarmente, Meyer et al. (2021) demonstraram que a extensão dessas alterações se

correlaciona com a gravidade da COVID-19 materna, destacando-se o aumento da necrose do trofoblasto viloso em gestantes que necessitaram de suporte respiratório.

Essas modificações estruturais e funcionais na placenta têm implicações clínicas relevantes, uma vez que podem culminar em insuficiência placentária. Como consequência, observam-se desfechos adversos como restrição do crescimento fetal, parto prematuro, pré-eclâmpsia e outras complicações gestacionais. De modo consistente, a gravidade das lesões placentárias parece acompanhar a gravidade do quadro clínico materno de COVID-19, reforçando a placenta como um órgão-alvo central na patogênese da infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gestação.

2.3 Seguimento em período de pandemia: Impacto no desenvolvimento infantil e adaptações metodológicas

O acompanhamento do desenvolvimento infantil nos primeiros anos de vida é fundamental para a identificação precoce de atrasos e para a implementação de intervenções oportunas, capazes de maximizar o potencial de cada criança (World Health Organization; United Nations Children's Fund, 2023). Esse processo de *follow-up* envolve a avaliação sistemática dos domínios motor, cognitivo e de linguagem, considerados pilares do desenvolvimento global infantil e essenciais para a compreensão integrada da trajetória desenvolvimental (Division of Behavioral and Social Sciences and Education et al., 2000; World Health Organization; United Nations Children's Fund, 2023). Estudos clássicos já enfatizavam a necessidade de monitorar esses domínios de forma conjunta, reconhecendo o desenvolvimento infantil como um processo multifacetado e interdependente (Division of Behavioral and Social Sciences and Education et al., 2000).

Nesse contexto, instrumentos padronizados desempenham papel central na avaliação do desenvolvimento infantil. A *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition* (Bayley-III) tem sido amplamente utilizada como padrão-ouro para a avaliação abrangente do desenvolvimento nos primeiros anos de vida (Bayley, 2006). Reconhecida tanto no âmbito clínico quanto em pesquisas científicas, a Bayley-III permite a identificação de atrasos desenvolvimentais em múltiplos domínios, fornecendo medidas objetivas do desempenho infantil em relação aos marcos esperados para cada faixa etária (Schonhaut et al., 2020).

Entretanto, a pandemia de COVID-19, que se disseminou globalmente a partir de 2020, impôs desafios sem precedentes ao acompanhamento do desenvolvimento infantil

(Alcon et al., 2024; O'Connor et al., 2025). Medidas de isolamento social, o fechamento de escolas, creches e serviços de saúde, além da reorganização abrupta das rotinas familiares, alteraram de forma substancial o contexto no qual o desenvolvimento infantil ocorre (Rodriguez; Cottrell; Jia, 2025). Nesse cenário, crianças foram privadas de interações sociais cotidianas e de oportunidades de exploração do ambiente externo, elementos reconhecidamente importantes para o aprendizado, a socialização e o amadurecimento neuropsicomotor.

Paralelamente, profissionais de saúde e famílias foram compelidos a adotar adaptações urgentes nas estratégias de *follow-up*, visando contornar as restrições impostas pela pandemia e garantir a continuidade do monitoramento do desenvolvimento infantil (Lebrun-Harris; Sappenfield; Warren, 2022; Nguyen et al., 2022; Teasdale et al., 2022). Tais adaptações incluíram modificações nos protocolos de avaliação, uso ampliado de ferramentas remotas e reestruturação dos fluxos de atendimento, levantando questionamentos metodológicos relevantes quanto à validade, sensibilidade e comparabilidade das avaliações realizadas nesse período.

Diante desse contexto, nesta seção propõe-se a explorar o impacto multifacetado da pandemia de COVID-19 sobre o desenvolvimento infantil, os desafios enfrentados no acompanhamento longitudinal durante esse período crítico, as adaptações metodológicas implementadas para viabilizar o *follow-up* e as principais lições aprendidas para o aprimoramento futuro das estratégias de monitoramento do desenvolvimento infantil em cenários de crise sanitária.

2.3.1 Impacto da pandemia no desenvolvimento infantil

A pandemia de COVID-19 e as medidas sanitárias adotadas para conter sua disseminação exerceram impacto profundo sobre o desenvolvimento infantil, afetando de forma interconectada os domínios motor, cognitivo e de linguagem. Embora necessárias do ponto de vista da saúde pública, as estratégias de isolamento social limitaram de maneira significativa as oportunidades de interação social e de exploração ambiental, experiências centrais para o desenvolvimento global na primeira infância (Quezada-Ugalde et al., 2023; Maldonado et al., 2023; Tavares; Silva; Sobrinho, 2021).

No domínio motor, as restrições de mobilidade associadas ao confinamento domiciliar reduziram o acesso a espaços adequados para atividades físicas, brincadeiras ao ar livre e interação com pares. O fechamento de parques, playgrounds e outros ambientes

recreativos privou muitas crianças, especialmente as mais novas, de vivências motoras fundamentais para o aprimoramento da coordenação, do equilíbrio e das habilidades de motricidade grossa e fina. A diminuição de oportunidades para engatinhar, correr, escalar e manipular objetos diversos resultou, em muitos casos, em um repertório motor mais restrito durante os períodos de isolamento mais rigoroso (Beneduzi; Gerzson; Almeida, 2024; Maia et al., 2025).

No domínio cognitivo, o fechamento de creches e pré-escolas interrompeu rotinas estruturadas de aprendizagem e reduziu as interações educativas mediadas por professores e outras crianças. A adoção abrupta de modalidades remotas de ensino, quando disponíveis, mostrou-se limitada para crianças pequenas, que dependem predominantemente de experiências concretas, sensoriais e interativas para a aquisição de novas habilidades. Adicionalmente, o aumento do estresse parental decorrente das incertezas sanitárias e econômicas pode ter reduzido a disponibilidade emocional e temporal dos cuidadores para atividades de estimulação cognitiva. A menor frequência de brincadeiras educativas, leitura compartilhada e atenção individualizada pode ter comprometido o desenvolvimento de habilidades como atenção sustentada, memória e resolução de problemas (Maldonado et al., 2023; Quezada-Ugalde et al., 2023).

No domínio da linguagem, a restrição das interações sociais ao núcleo familiar e as mudanças nos padrões de comunicação cotidiana tiveram impacto relevante sobre a aquisição da linguagem expressiva e receptiva. A exposição reduzida a múltiplos interlocutores, contextos comunicativos e repertórios vocabulares, usualmente proporcionados por ambientes escolares, visitas e atividades comunitárias, pode ter contribuído para um ritmo mais lento de expansão do vocabulário e para um desenvolvimento comunicativo menos diversificado. Paralelamente, observou-se aumento do tempo de exposição a dispositivos eletrônicos e telas como estratégia de entretenimento, frequentemente substituindo interações verbais e brincadeiras presenciais, o que pode ter comprometido a qualidade do estímulo linguístico recebido (Santos; Mostarda; Mostarda, 2023; Quezada-Ugalde et al., 2023).

Importa destacar que os efeitos da pandemia sobre o desenvolvimento infantil não foram homogêneos. Evidências indicam que o impacto variou de acordo com a idade da criança, a qualidade do ambiente familiar, o nível socioeconômico e o acesso a recursos de apoio. Crianças em contextos de maior vulnerabilidade social, como aquelas vivendo em moradias com espaço reduzido ou cujos cuidadores precisaram conciliar trabalho remoto e cuidados infantis sem rede de apoio, estiveram expostas a múltiplas adversidades simultâneas,

tornando-se potencialmente mais suscetíveis a atrasos em diferentes domínios do desenvolvimento (Prado et al., 2025; Jacomini; Jacomini; Catelan-Mainardes, 2022).

Estudos científicos recentes corroboram esses impactos multidimensionais. Uma meta-análise conduzida por Alcon et al. (2024) sintetizou dados globais e identificou sinais de atraso em habilidades motoras finas e socioadaptativas em crianças pequenas durante a pandemia, além de prejuízos em linguagem e funções executivas. De forma convergente, O'Connor et al. (2025), ao revisarem estudos comparativos entre coortes pré e pós-pandemia, observaram que, embora o desenvolvimento global médio não tenha diferido substancialmente, houve impacto negativo específico e consistente no domínio da linguagem e comunicação. Crianças expostas às restrições da COVID-19 apresentaram desempenho inferior nesse domínio, com tamanho de efeito moderado e aproximadamente 72% maior chance de atraso de linguagem em comparação a crianças avaliadas antes da pandemia. Esses achados reforçam a observação clínica de que a privação de interações sociais ampliadas e de estímulos diversificados afetou de modo mais pronunciado as habilidades comunicativas e sociais.

Além dos efeitos sobre habilidades cognitivas, motoras e linguísticas, estudos também relataram aumento, ainda que de pequena magnitude, de problemas emocionais e comportamentais na primeira infância durante a pandemia, incluindo sintomas de ansiedade, humor depressivo, reações de estresse, retraimento social e comportamentos externalizantes (Jacomini; Jacomini; Catelan-Mainardes, 2022; Maldonado et al., 2023).. Em conjunto, esses dados reforçam a noção de que a primeira infância constitui um período de elevada sensibilidade a perturbações ambientais. Mesmo exposições relativamente breves, como meses de isolamento social, podem repercutir em múltiplas facetas do desenvolvimento, ainda que muitas crianças demonstrem notável capacidade de adaptação e resiliência.

2.3.2 Desafios do acompanhamento (follow-up) durante a pandemia

A manutenção do acompanhamento do desenvolvimento infantil durante a pandemia de COVID-19 revelou-se um desafio expressivo, impactando de maneira significativa tanto os serviços de saúde quanto as famílias. As medidas de isolamento social e o redirecionamento de recursos humanos e estruturais para o enfrentamento da crise sanitária resultaram na suspensão ou redução de diversos serviços de atenção à saúde infantil, criando barreiras substanciais à continuidade do cuidado. Consultas presenciais de puericultura, avaliações de rotina e triagens do desenvolvimento foram frequentemente canceladas ou

postergadas com o objetivo de minimizar o risco de contágio. Unidades básicas de saúde e ambulatórios especializados em desenvolvimento infantil operaram com capacidade reduzida ou chegaram a interromper temporariamente suas atividades, deixando muitas famílias sem acompanhamento regular (Lebrun-Harris; Sappenfield; Warren, 2022; Nguyen et al., 2022; Teasdale et al., 2022).

Dados provenientes dos Estados Unidos ilustram a magnitude dessa lacuna assistencial. Estimativas nacionais indicam que aproximadamente 25% dos pais deixaram de levar seus filhos a consultas preventivas ou de rotina ao longo de 2020 em decorrência da pandemia (Nguyen et al., 2022). Adicionalmente, um inquérito conduzido no primeiro ano da pandemia revelou percentuais ainda mais elevados de adiamento de cuidados pediátricos: cerca de 41,3% dos pais relataram que o filho mais novo perdeu ao menos uma visita de rotina nesse período, frequentemente incluindo atrasos no calendário vacinal (Teasdale et al., 2022). Esses achados evidenciam o impacto substancial da COVID-19 sobre a continuidade do acompanhamento infantil em larga escala.

A impossibilidade de realizar avaliações presenciais representou um obstáculo importante, pois as ferramentas padronizadas de desenvolvimento (como Bayley-III, Denver-II, etc.) tradicionalmente dependem da observação direta da criança interagindo com o avaliador e com materiais específicos (Prada et al., 2024; Madeira et al., 2023). Mesmo quando alguns atendimentos presenciais foram retomados, protocolos rígidos de segurança tornaram as sessões mais complexas, uso de equipamentos de proteção individual (EPI) por profissionais e familiares, higienização intensa de brinquedos e superfícies a cada uso, redução do tempo de contato e do número de pessoas presentes, entre outros. Tais medidas, embora necessárias, impuseram desafios logísticos e limitaram a espontaneidade da criança durante a avaliação, potencialmente influenciando o desempenho observado (Tavares et al., 2021).

Do ponto de vista das famílias, múltiplos fatores dificultaram a adesão ao follow-up durante a pandemia. O receio de exposição ao SARS-CoV-2 nos serviços de saúde levou muitos responsáveis a evitarem consultas presenciais, mesmo quando disponíveis, e repercussões emocionais associadas ao contexto sanitário limitaram ações de promoção do desenvolvimento infantil (Silva et al., 2023). Restrições de mobilidade e dificuldades logísticas adicionais atuaram como barreiras práticas, especialmente em regiões com menor acesso a serviços especializados. Além disso, a suspensão de sessões de reabilitação por períodos que variaram de dois a nove meses, associada à dificuldade de implementação de

atividades domiciliares orientadas por profissionais, evidenciou a fragilidade da continuidade assistencial nesse período (Souza et al., 2023).

Famílias em situação de maior vulnerabilidade socioeconômica foram desproporcionalmente afetadas. A redução de consultas de puericultura e o atraso no monitoramento do desenvolvimento neuropsicomotor foram observados em diferentes contextos assistenciais (Madeira et al., 2023). A perda de renda e emprego intensificou inseguranças sociais e econômicas, fazendo com que demandas imediatas se sobrepusessem ao cuidado preventivo. Ademais, os impactos da pandemia foram descritos em múltiplos domínios do cuidado ao desenvolvimento infantil, incluindo dimensões assistenciais, educativas e psicossociais (Tavares et al., 2021).

Famílias em situação de maior vulnerabilidade socioeconômica foram desproporcionalmente afetadas. A redução de consultas de puericultura e o atraso no monitoramento do desenvolvimento neuropsicomotor foram observados em diferentes contextos assistenciais (Madeira et al., 2023). A perda de renda e emprego intensificou inseguranças sociais e econômicas, fazendo com que demandas imediatas se sobrepusessem ao cuidado preventivo. Ademais, os impactos da pandemia foram descritos em múltiplos domínios do cuidado ao desenvolvimento infantil, incluindo dimensões assistenciais, educativas e psicossociais (Tavares et al., 2021).

2.3.3 Influência do ambiente doméstico

As mudanças impostas ao ambiente doméstico durante a pandemia de COVID-19 exerceram influência complexa sobre o desenvolvimento infantil, configurando simultaneamente oportunidades e riscos. O aumento do tempo de permanência em casa, decorrente das medidas de isolamento social e da adoção do trabalho remoto, ampliou a convivência entre pais e filhos. Em determinados contextos familiares, essa proximidade favoreceu maior envolvimento parental nas rotinas, nas brincadeiras e nas atividades educativas das crianças. Práticas cotidianas, como cozinhar juntos, contar histórias, realizar atividades manuais ou dedicar tempo ao brincar livre, tornaram-se mais frequentes em alguns lares, contribuindo para interações mais ricas e responsivas. Quando inseridas em um ambiente afetivo positivo, essas experiências puderam favorecer o desenvolvimento socioemocional e linguístico, atenuando parcialmente a redução das interações externas.

Há relatos de que, durante o período de confinamento, muitos pais passaram a conhecer de forma mais aprofundada as necessidades, interesses e ritmos de desenvolvimento

de seus filhos, algo anteriormente limitado pela rotina acelerada pré-pandemia. Estudos indicam que, em média, as famílias ofereceram maior quantidade de atividades de estimulação e aprendizagem no ambiente domiciliar durante os períodos de isolamento, em uma tentativa de suprir a ausência da educação formal e das interações escolares presenciais (Prokupek et al., 2023). Esse aumento no engajamento parental, quando acompanhado de responsividade emocional e estrutura adequada, pode exercer efeito protetor e promover o desenvolvimento infantil em diferentes domínios.

Entretanto, o ambiente doméstico pandêmico também foi marcado por importantes fatores de estresse, com potenciais repercussões negativas para as crianças. O aumento do estresse parental, relacionado a preocupações com saúde, instabilidade financeira e sobrecarga de funções, frequentemente reduziu a disponibilidade emocional dos cuidadores para interações sensíveis e consistentes. Evidências apontam que níveis elevados de estresse estão associados a práticas parentais menos responsivas ou mais coercitivas, caracterizadas por menor troca verbal, menor expressão de afeto e maior irritabilidade (Rodriguez; Cottrell; Jia, 2025). Assim, apesar da maior proximidade física, a qualidade das interações em alguns lares foi prejudicada, comprometendo a estimulação adequada e a sensação de segurança emocional da criança.

Além disso, para muitas famílias, o confinamento transformou o ambiente doméstico em um espaço excessivamente previsível e pouco diversificado em estímulos. A restrição de saídas limitou a exposição das crianças a novos ambientes, pessoas, sons e experiências sensoriais, elementos fundamentais para o aprendizado espontâneo na primeira infância. A casa passou a concentrar múltiplas funções, escola, espaço de lazer e ambiente de socialização, nem sempre oferecendo condições físicas ou materiais suficientes para atender a essas demandas, especialmente em moradias pequenas ou sem áreas externas. Como consequência, para algumas crianças, o ambiente doméstico tornou-se menos desafiador e menos enriquecido do ponto de vista sensorial e cognitivo (Andrade et al., 2005; Koslinski et al., 2022).

A qualidade do ambiente doméstico durante a pandemia variou amplamente entre famílias, sendo mediada por fatores como nível socioeconômico, escolaridade dos pais, acesso a brinquedos e materiais educativos, disponibilidade de espaços externos e presença de redes de apoio formais ou informais. Em famílias com maior acesso a recursos e suporte, foi possível estruturar rotinas, planejar atividades lúdicas e criar um ambiente doméstico que funcionasse, em certa medida, como um espaço educativo alternativo. Em contraste, famílias submetidas a múltiplas adversidades enfrentaram maior dificuldade em oferecer um ambiente

protetivo e estimulante. Nesses contextos, o lar frequentemente se configurou como um espaço de sobrevivência, marcado por maior exposição ao estresse crônico, conflitos familiares e, em situações extremas, risco aumentado de negligência ou violência doméstica (Araújo et al., 2020; Silva et al., 2022).

Dessa forma, a pandemia evidenciou e, possivelmente, intensificou desigualdades preexistentes na qualidade dos ambientes de desenvolvimento infantil. Enquanto algumas crianças demonstraram capacidade de adaptação e até ganhos em determinados aspectos do desenvolvimento, outras tornaram-se mais vulneráveis aos efeitos negativos do confinamento devido à ausência de um ambiente doméstico suficientemente protetivo e estimulante. Esses achados reforçam a centralidade do ambiente familiar como modulador dos impactos contextuais adversos sobre o desenvolvimento infantil, especialmente em períodos de crise prolongada (Lima et al., 2022; Vita et al., 2023).

2.3.4 Dados e pesquisas sobre atrasos no desenvolvimento

Diante das preocupações suscitadas pela chamada “geração pandemia”, diversos estudos passaram a investigar se as adversidades impostas pelo contexto sanitário resultaram em maior incidência de atrasos ou dificuldades no desenvolvimento infantil. Embora ainda sejam necessárias investigações longitudinais de maior escala para a compreensão plena dos efeitos a longo prazo, evidências iniciais têm apontado para sinais de alerta em alguns domínios do desenvolvimento, particularmente entre crianças mais jovens e pertencentes a contextos de maior vulnerabilidade social.

No domínio da linguagem e da comunicação, os achados têm sido relativamente consistentes ao indicar impacto negativo associado ao período pandêmico. Conforme previamente mencionado, a meta-análise conduzida por O’Connor et al. (2025) identificou prejuízo significativo no desempenho linguístico de crianças expostas às restrições impostas pela pandemia, em comparação com coortes avaliadas antes desse período. Embora o estudo não tenha encontrado diferenças estatisticamente significativas no desenvolvimento global ou nas taxas gerais de atraso, o aumento expressivo do risco de atraso no domínio comunicativo, aproximadamente uma vez e meia maior no grupo pandêmico, sugere que a redução das interações sociais ampliadas afetou de forma mais pronunciada a aquisição da linguagem. De maneira convergente, uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Alcon et al. (2024) descreveu efeitos negativos na linguagem e nas funções executivas de crianças em idade pré-escolar durante a pandemia. Esses resultados indicam que, além da linguagem expressiva

e receptiva, processos cognitivos emergentes, como atenção sustentada, memória de trabalho e controle inibitório, fortemente dependentes de estimulação cognitiva e de contextos socioemocionais estáveis, também podem ter sido impactados.

Em relação ao desenvolvimento motor, os resultados disponíveis apresentam maior heterogeneidade. Alguns estudos citados em revisões narrativas sugerem que crianças privadas de atividades físicas regulares e de acesso a espaços adequados apresentaram maior frequência de atraso motor grosso, particularmente em habilidades como correr, pular e subir escadas, possivelmente em decorrência do desuso dessas competências durante os períodos de confinamento. A meta-análise de Alcon et al. (2024) identificou redução significativa em escores de motricidade fina e em habilidades pessoais-sociais, que envolvem autonomia funcional e interação, sugerindo impacto na coordenação visomotora e na capacidade da criança lidar de forma independente com pequenos desafios do cotidiano. Por outro lado, os resultados agregados para motricidade grossa não demonstraram declínio médio acentuado, possivelmente refletindo estratégias compensatórias adotadas por algumas famílias para manter as crianças fisicamente ativas no ambiente domiciliar.

No domínio socioemocional, segundo Alcon et al. (2024), também emergiram preocupações quanto a possíveis atrasos ou regressões nas habilidades de interação social e de regulação emocional. Alguns estudos relataram aumento de comportamentos regressivos em crianças pequenas, como maior dependência emocional, crises de birra, ansiedade de separação e alterações no padrão de sono, possivelmente relacionados ao estresse familiar e à redução do convívio social. Além disso, relatos clínicos indicam que crianças com exposição limitada a pares por períodos prolongados demonstraram, ao iniciar ou retornar à educação infantil presencial, dificuldades de socialização, compartilhamento e resolução de conflitos interpessoais, habilidades que, em condições típicas, são adquiridas de forma espontânea por meio da interação cotidiana com outras crianças.

É fundamental, contudo, enfatizar que os efeitos da pandemia sobre o desenvolvimento infantil não foram uniformes nem universais (Gurgel et al., 2023). Muitos estudos reportaram diferenças de pequena magnitude ou efeitos transitórios, e uma parcela significativa das crianças manteve trajetórias de desenvolvimento dentro da faixa considerada típica (Glynn et al., 2021; Gurgel et al., 2023). A literatura disponível apresenta elevada heterogeneidade metodológica, com variações nos desenhos de estudo, nos instrumentos de avaliação utilizados, nas faixas etárias analisadas e nos contextos socioculturais das amostras. Em alguns casos, trabalhos não identificaram diferenças relevantes em determinados domínios, possivelmente em função de características amostrais específicas ou de fatores

contextuais protetivos. Essa variabilidade reforça a necessidade de estudos longitudinais robustos, capazes de acompanhar as mesmas crianças ao longo dos anos pós-pandemia, a fim de determinar se atrasos iniciais persistem, se são compensados com a retomada das interações sociais e educacionais ou se emergem novos desafios ao longo do desenvolvimento.

Em síntese, os dados disponíveis sugerem um leve aumento na prevalência de atrasos no desenvolvimento infantil associados ao período pandêmico, com destaque para os domínios de linguagem e comunicação, bem como para alguns aspectos motores e socioemocionais. Essa tendência configura um importante sinal de alerta para a vigilância do desenvolvimento na primeira infância. A identificação precoce de dificuldades permite o direcionamento oportuno de intervenções, reduzindo o risco de que defasagens iniciais se consolidem em prejuízos mais amplos ao longo do desenvolvimento. Assim, a pandemia reforçou de maneira inequívoca a importância do acompanhamento sistemático do desenvolvimento infantil, mesmo, e sobretudo, em contextos adversos, como estratégia central para a mitigação de impactos negativos a longo prazo por meio de ações preventivas e terapêuticas adequadas.

2.3.5 Importância do Acompanhamento Regular

Paradoxalmente, a crise desencadeada pela pandemia de COVID-19 reforçou de forma inequívoca a importância do acompanhamento regular do desenvolvimento infantil, evidenciando que, mesmo em contextos de calamidade sanitária, a vigilância desenvolvimental não pode ser negligenciada. A manutenção de algum tipo de *follow-up*, ainda que em formatos adaptados, como a telemedicina, mostrou-se fundamental para evitar a perda de acompanhamento de crianças em risco e para possibilitar a oferta contínua de orientações e intervenções às famílias. Em diversos contextos, equipes de pediatria do desenvolvimento e de programas de intervenção precoce migraram rapidamente para modalidades virtuais, realizando atendimentos por videochamadas ou telefone. Embora essa transição emergencial tenha apresentado limitações inerentes, permitiu que muitas crianças continuassem sendo avaliadas periodicamente e que suas famílias recebessem suporte profissional para promover a estimulação no ambiente domiciliar.

Experiências acumuladas com a teleavaliação indicam que, quando realizada por profissionais capacitados e com o uso de protocolos específicos, é possível obter informações válidas e clinicamente relevantes sobre o desenvolvimento infantil à distância. Instrumentos

como o Developmental Assessment of Young Children – Second Edition (DAYC-2), que se baseiam parcialmente em relatos dos cuidadores e na observação do comportamento espontâneo da criança, foram utilizados por meio de teleconsulta durante a pandemia em substituição a avaliações presenciais tradicionais, apresentando resultados satisfatórios (Ke et al., 2024).

Estudos comparativos demonstraram que as taxas de encaminhamento para serviços de intervenção precoce foram semelhantes entre crianças avaliadas presencialmente e aquelas avaliadas remotamente, sugerindo que as necessidades desenvolvimentais puderam ser identificadas de maneira adequada em ambos os contextos (Ke et al., 2024). Ademais, a literatura aponta que a ampliação do uso da telessaúde contribuiu para a detecção oportuna de atrasos e para a redução de lacunas no acesso aos cuidados, alcançando famílias que, de outra forma, permaneceriam sem qualquer tipo de avaliação durante o período pandêmico.

O acompanhamento regular, seja realizado de forma presencial ou remota, permite monitorar a progressão do desenvolvimento infantil ao longo do tempo, identificar desvios em relação aos marcos esperados e avaliar a efetividade das intervenções implementadas (McNamara et al., 2026). Em um cenário como o da pandemia, no qual múltiplos fatores de risco para atrasos no desenvolvimento foram intensificados, incluindo isolamento social, estresse tóxico e redução do acesso a estímulos educacionais formais, o reforço da vigilância desenvolvimental tornou-se imperativo para evitar que crianças com dificuldades passassem despercebidas. Profissionais relataram que, por meio de contatos regulares via telefone ou videochamada, foi possível orientar ajustes no ambiente doméstico, sugerir brincadeiras estimulantes e até instruir os cuidadores na realização de atividades básicas de fisioterapia ou fonoaudiologia quando o atendimento presencial não era viável. Embora tais estratégias não substituam integralmente a terapia direta, funcionaram como uma forma de “primeiro socorro” desenvolvimental, prevenindo regressões mais acentuadas e mantendo as famílias engajadas no cuidado.

Destaca-se ainda que a intervenção precoce, quando baseada em diagnóstico adequado e em planos individualizados de estimulação, apresenta elevado potencial para melhorar os desfechos do desenvolvimento infantil (Casacio et al., 2024; Hassami et al., 2022). Mesmo atrasos associados a fatores ambientais adversos, como aqueles vivenciados durante a pandemia, podem ser revertidos ou atenuados quando identificados e abordados oportunamente. Assim, garantir a continuidade do *follow-up* durante a crise configurou-se, em última análise, como uma estratégia de proteção à saúde infantil, assegurando que crianças

com necessidades específicas recebessem algum nível de atenção e suporte, reduzindo o risco de impactos negativos duradouros em sua trajetória de desenvolvimento.

No período pós-pandemia, uma das principais lições aprendidas reside na necessidade de não considerar o acompanhamento do desenvolvimento infantil como um cuidado adiável em emergências (Hassami et al., 2022). Ao contrário, ele deve integrar o conjunto de serviços essenciais, adaptando-se de forma criativa e flexível às circunstâncias, seja por meio de tecnologias digitais, visitas domiciliares quando possíveis ou estratégias de busca ativa, para garantir que nenhuma criança fique desassistida em momentos críticos. A manutenção de um olhar atento, contínuo e sistemático sobre o desenvolvimento infantil, mesmo em contextos adversos, representa um investimento de longo prazo na saúde e no potencial humano, reforçando o compromisso de intervir precocemente e de não abandonar nenhuma criança.

Em conjunto, os elementos discutidos na revisão fundamentam a relevância de investigar os efeitos da exposição pré-natal ao SARS-CoV-2 sobre o neurodesenvolvimento infantil, considerando tanto os mecanismos biológicos associados à ativação imune materna quanto os impactos contextuais impostos pela pandemia. Esse arcabouço teórico sustenta a abordagem adotada nesta tese, justificando a análise integrada de marcadores inflamatórios maternos e neonatais e de desfechos desenvolvimentais ao longo da primeira infância, apresentada nos capítulos subsequentes.

3 JUSTIFICATIVA

Infecções virais durante a gestação são reconhecidas como importantes moduladoras do ambiente intrauterino, podendo desencadear ativação imune materna e liberação de citocinas e quimiocinas capazes de interferir no desenvolvimento fetal, particularmente do sistema nervoso central (Jonakait, 2007; Elovitz et al., 2011; Minakova; Warner, 2018). Evidências indicam que esses efeitos podem ocorrer mesmo na ausência de transmissão vertical, por meio de alterações inflamatórias maternas e placentárias (Mor et al., 2011; Albrecht; Arck, 2020).

No contexto da pandemia de COVID-19, embora a transmissão vertical do SARS-CoV-2 seja rara, a infecção materna tem sido associada a inflamação sistêmica e a alterações placentárias relevantes, com potenciais repercussões para o desenvolvimento fetal (Reyes-Lagos et al., 2021; Hessami et al., 2022). Citocinas como IL-6, IL-1 β , IL-17A, IFN- γ e TNF- α têm sido implicadas em alterações neurodesenvolvimentais quando elevadas durante períodos críticos da gestação (Ginsberg et al., 2017; Kwon; Choi; Huh, 2022).

Apesar desses avanços, ainda são escassos estudos longitudinais que integrem perfis inflamatórios perinatais, especialmente no sangue de cordão umbilical, com avaliações padronizadas do neurodesenvolvimento infantil ao longo da primeira infância. A maioria das investigações concentra-se em desfechos perinatais imediatos ou análises transversais, limitando a identificação de biomarcadores precoces de risco.

Diante desse cenário, torna-se fundamental aprofundar a compreensão dos mecanismos imunológicos associados à infecção materna por SARS-CoV-2 durante a gestação e seus efeitos sobre o neurodesenvolvimento infantil. O presente estudo contribui para preencher essa lacuna ao integrar dados imunológicos perinatais e avaliações longitudinais do desenvolvimento infantil, permitindo a identificação de perfis inflamatórios associados a atrasos neurodesenvolvimentais. Esses achados reforçam o potencial translacional de citocinas e quimiocinas como biomarcadores precoces de risco e fornecem subsídios científicos para o aprimoramento de estratégias de vigilância, acompanhamento e intervenção precoce em crianças expostas a infecções virais durante a gestação.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre biomarcadores inflamatórios perinatais relacionados à exposição materna ao SARS-CoV-2 durante a gestação e os desfechos do neurodesenvolvimento infantil aos 24 meses de idade.

4.2 Objetivos específicos

- Analisar a evolução longitudinal dos escores de desenvolvimento cognitivo, motor e de comunicação entre 6 e 24 meses em crianças expostas ao SARS-CoV-2 durante a gestação.
- Determinar os níveis de citocinas e quimiocinas em amostras maternas, de sangue de cordão umbilical ao nascimento e de sangue periférico infantil aos 6 e 24 meses.
- Investigar a associação entre o perfil inflamatório do sangue de cordão umbilical e a ocorrência de atrasos nos domínios cognitivo, motor e de comunicação aos 24 meses.
- Comparar, de forma exploratória, os níveis de citocinas e quimiocinas entre crianças com desenvolvimento típico e aquelas com atrasos do neurodesenvolvimento aos 24 meses.
- Explorar potenciais biomarcadores inflamatórios precoces associados a desfechos adversos do neurodesenvolvimento em crianças expostas intraútero ao SARS-CoV-2.

5 METODOLOGIA

5.1 Participantes do estudo e coleta de dados

O estudo foi conduzido na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC/UFC), em Fortaleza, Ceará, Brasil, entre janeiro de 2021 e março de 2022. Foram avaliadas inicialmente 95 gestantes, as quais foram submetidas à triagem clínica para sintomas compatíveis com COVID-19 (Figura 1). As participantes foram classificadas em dois grupos:

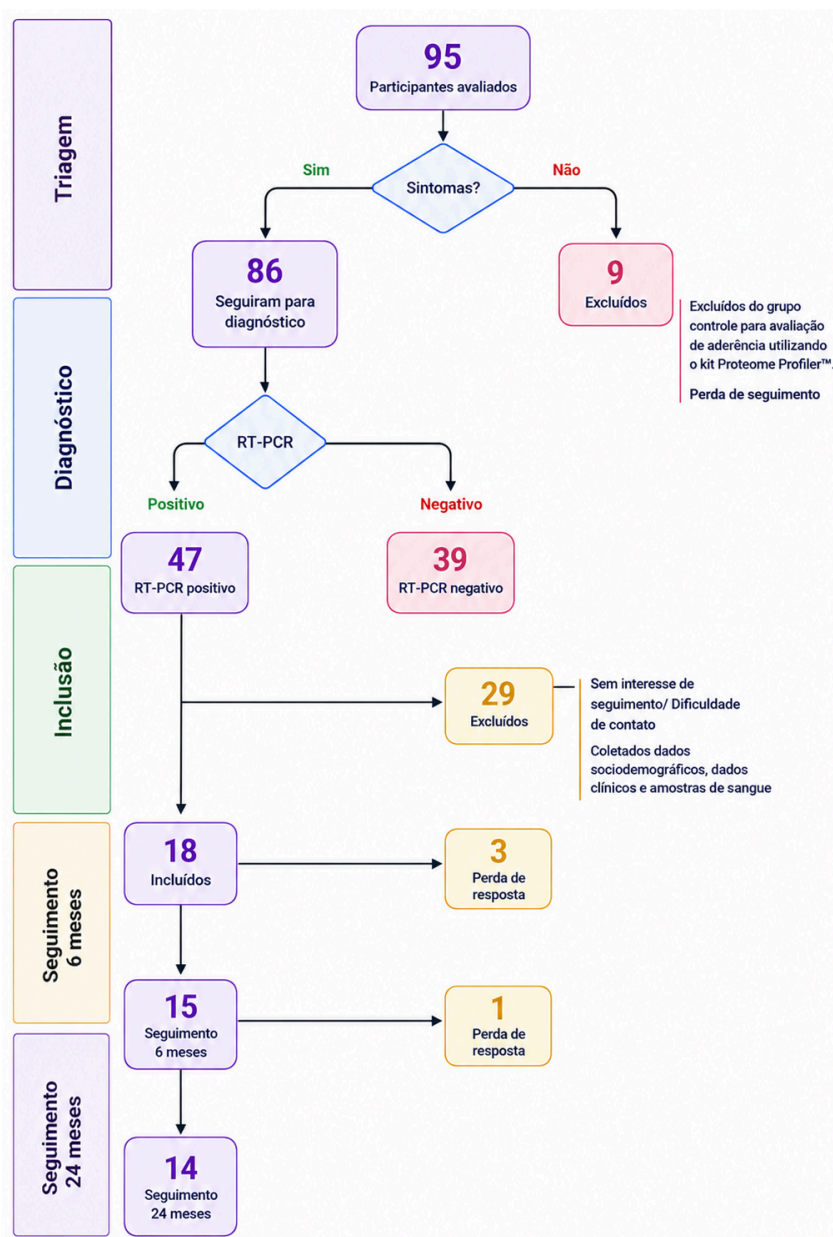
- Grupo COVID-19 positivo: gestantes sintomáticas com teste RT-PCR positivo para SARS-CoV-2;
- Grupo controle: gestantes assintomáticas com RT-PCR negativo para SARS-CoV-2.

Foram excluídas do estudo gestantes sintomáticas que apresentaram RT-PCR negativo. Dentre as gestantes positivas, 18 participantes apresentaram dados sociodemográficos, clínicos e amostras biológicas completas, sendo incluídas na análise final.

O seguimento dos recém-nascidos ocorreu aos 6 e 24 meses de idade. No acompanhamento de 6 meses, 15 crianças permaneceram no estudo; no de 24 meses, houve perda adicional de um participante, totalizando 14 crianças avaliadas ao final do protocolo (Figura 1). As avaliações incluíram coleta de dados clínicos, questionários sociodemográficos e análises de citocinas.

As mães assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da MEAC (parecer nº 4.492.367) e conduzido de acordo com as normas nacionais (Resolução CNS 466/12) e internacionais para pesquisa envolvendo seres humanos.

Figura 1 - Fluxograma de recrutamento das participantes.



5.2 Confirmação da infecção por SARS-CoV-2

A detecção do SARS-CoV-2 foi realizada a partir de amostras de swab nasofaríngeo, processadas no sistema Thermo Scientific™ KingFisher™ Flex Purification (Applied Biosystems, EUA), com interpretação dos resultados utilizando o software Applied Biosystems™ SARS-CoV-2 Interpretive (versão 1.5).

A sorologia foi conduzida por meio do kit SARS-CoV-2 IgG II Quant Assay (Abbott®), baseado na metodologia de imunoensaio por micropartículas com quimioluminescência (CMIA), utilizando o equipamento ARCHITECT i2000SR (Abbott®). Os resultados foram expressos em unidades arbitrárias por mililitro (AU/mL), sendo

considerados positivos quando ≥ 50 AU/mL e negativos quando < 50 AU/mL.

5.3 Coleta de bioespécimes

As amostras maternas de sangue foram coletadas até 24 horas antes ou no dia do parto. O sangue do cordão umbilical foi obtido imediatamente após o nascimento pela equipe de enfermagem e neonatologia. Além disso, amostras de sangue periférico das crianças foram coletadas aos 6 e 24 meses de idade, durante consultas de seguimento na MEAC e no Núcleo de Tratamento e Estimulação Precoce (NUTEP/UFC).

Durante as visitas de acompanhamento, as crianças foram submetidas a avaliação clínica completa, e as mães responderam questionários sobre histórico recente de infecções. Nos casos em que foi diagnosticada ou relatada infecção, tanto a coleta de sangue quanto a avaliação do desenvolvimento foram adiadas por pelo menos 15 dias, sendo realizadas apenas após a recuperação completa da criança.

As amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo EDTA (BD Vacutainer®), centrifugadas a $3500 \times g$ por 10 minutos para separação do plasma, aliquotadas e armazenadas a -80 °C até o processamento no Laboratório de Neuropsicofarmacologia do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM/UFC).

5.4 Seleção das citocinas e quimiocinas incluídas no painel multiplex

Antes da construção do painel multiplex, foi realizada uma triagem inicial para identificar as citocinas e quimiocinas diferencialmente expressas em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 em comparação com controles. Para isso, utilizou-se o kit Human XL Cytokine Array Kit – Proteome Profiler™ (R&D Systems, Bio-Techne®), capaz de mensurar simultaneamente 105 citocinas humanas em membranas de nitrocelulose contendo anticorpos em duplicata. Foram analisadas amostras agrupadas (pool) de 30 gestantes infectadas e nove controles não infectados, pareados por idade gestacional.

Os sinais foram obtidos no sistema iBright™ CL1500 Imaging System e processados pelo software GelAnalyzer 19.1, com cálculo da densidade de pixels média de cada par de duplicatas, após subtração do sinal de fundo. As citocinas com maior aumento relativo no grupo infectado, além daquelas previamente descritas como relevantes para desfechos neurodesenvolvimentais, foram selecionadas para compor o painel do ensaio multiplex.

5.5 Dosagem de citocinas e quimiocinas via ensaio multiplex

As concentrações de citocinas e quimiocinas foram determinadas no plasma de sangue materno, do cordão umbilical e nas amostras de sangue periférico das crianças aos 6 e 24 meses. Foi utilizado o kit MILLIPLEX® HCYTA-60K-14 (Merck, Ltd.), que permite a detecção simultânea de 14 citocinas/quimiocinas: IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-17A, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL7/MCP-3, GM-CSF, CCL3/MIP-1 α e TNF- α .

Brevemente, 25 μ L de plasma foram incubados com microesferas sensibilizadas com anticorpos em placas de 96 poços, sob agitação e temperatura ambiente durante a noite. Após lavagens sucessivas, foram adicionados anticorpos de detecção biotinilados, seguidos pela incubação com estreptavidina-ficoeritrina. As microesferas foram ressuspensas em tampão de leitura e analisadas no equipamento MAGPIX® (Luminex® 200™).

Os dados foram expressos em Intensidade Fluorescente Mediana (MFI), utilizados nas análises comparativas e de correlação.

5.6 Avaliação do neurodesenvolvimento na prole

O desenvolvimento neuropsicomotor das crianças foi avaliado por meio da Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil – Terceira Edição (BSID-III), validada para uso no Brasil.

As avaliações foram realizadas individualmente aos 6 e 24 meses de idade, por avaliadores treinados e cegos quanto ao grupo de exposição, com duração aproximada de 60 minutos por criança. Foram investigados cinco domínios:

- Cognição;
- Linguagem (comunicação receptiva e expressiva);
- Motricidade (grossa e fina);
- Comportamento socioemocional;
- Comportamento adaptativo.

Os escores compostos foram ajustados para idade corrigida nos casos de prematuridade e categorizados conforme a métrica padronizada da escala (média = 100; DP = 15). Para esta tese, foram considerados os domínios cognitivo, motor e de linguagem, classificados em:

- Desenvolvimento Típico (DT): escores ≥ 90 (faixa média ou superior);
- Atraso do Desenvolvimento (AD): escores < 90 (faixa baixa, limítrofe ou muito

baixa).

Essa abordagem permitiu a identificação precoce de alterações no desenvolvimento infantil e sua associação com os perfis imunológicos detectados nas amostras biológicas.

5.7 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares JASP (versão 0.19.3), Python (SciPy e Scikit-posthocs) e GraphPad Prism (versão 10.4.1).

Foram aplicados coeficientes de correlação de Spearman para avaliar associações entre níveis séricos maternos de citocinas e indicadores de gravidade clínica da COVID-19. Um mapa de calor foi construído no JASP para visualização das correlações significativas (Figura 2).

Os valores de Intensidade Fluorescente Mediana (MFI) das citocinas foram comparados entre crianças com desenvolvimento típico (DT) e aquelas com atraso do desenvolvimento (AD), em cada domínio avaliado (cognitivo, motor e linguagem). As comparações foram realizadas pelo teste de Mann–Whitney U, devido à distribuição não paramétrica dos dados.

Dados faltantes de citocinas foram imputados utilizando o método de K-Nearest Neighbors (KNN). Análises de sensibilidade confirmaram que a imputação não alterou significativamente os resultados. Neste estudo, os dados de citocinas de dois participantes aos 24 meses (uma citocina por participante) foram imputados. As análises de sensibilidade confirmaram que a imputação não teve impacto significativo nos resultados. Para aprimorar a visualização dos dados, a matriz de valores de p desta análise foi importada para o Morpheus (<https://software.broadinstitute.org/morpheus/>), e os resultados foram apresentados como um dendrograma tridimensional (mapa de calor).

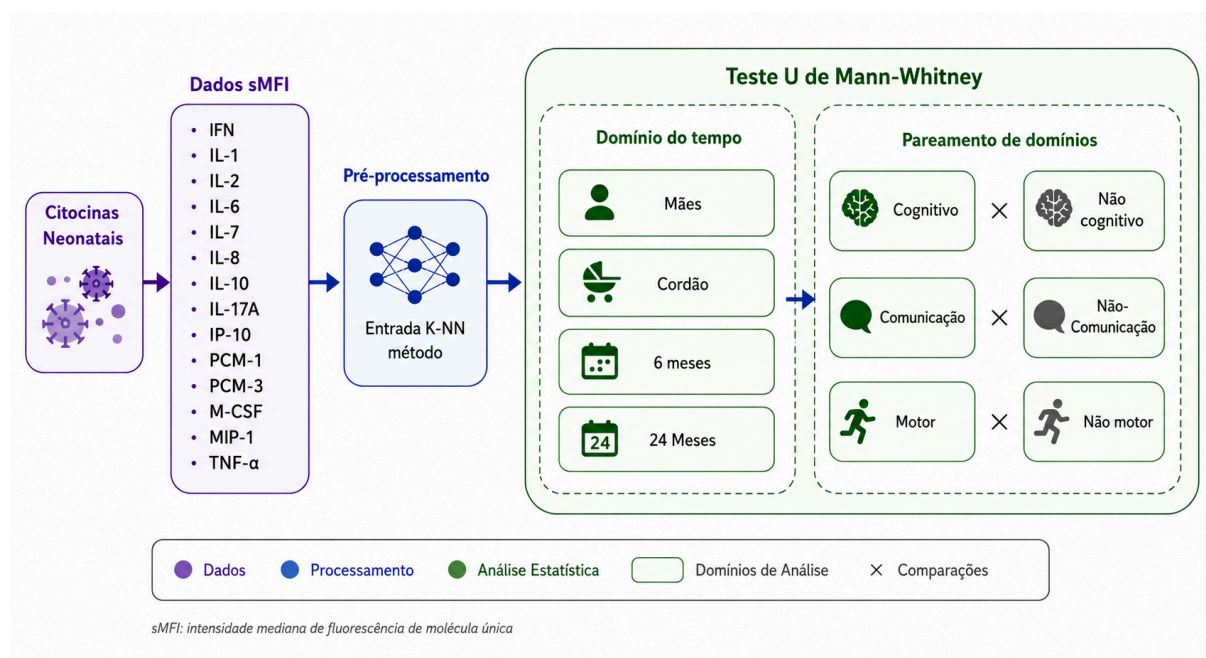
Os escores da Escala Bayley (BSID-III) aos 6 e 24 meses foram comparados pelo teste t pareado. A distribuição das crianças entre desenvolvimento típico e atraso do desenvolvimento foi avaliada por tabelas de contingência, com aplicação do teste exato de Fisher no GraphPad Prism (versão 10.4.1).

O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$ em todas as análises. Para fins de interpretação, os resultados foram apresentados em tabelas, gráficos e mapas de calor, com destaque para as citocinas significativamente associadas a cada domínio do desenvolvimento.

A análise estatística foi realizada usando os pacotes Python 3.12.3 e SciPy/Scikit-posthocs. Os dados pré-processados foram submetidos a testes estatísticos

descritivos e inferenciais, com testes não paramétricos para distribuições não normais. O teste U de Mann-Whitney comparou os valores médios de intensidade fluorescente (MFI) de citocinas do sangue materno, do cordão umbilical e da criança com os escores da Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID-III) aos 24 meses (Figura 2). Crianças com escores médios ou acima do BSID-III foram classificadas como Desenvolvimento Típico (DT); aqueles abaixo da média como Desenvolvimento Atrasado (DD).

Figura 2 - Fluxo analítico do estudo. Dados de citocinas neonatais, expressos em intensidade fluorescente mediana (MFI), incluindo IFN, interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento, foram submetidos a pré-processamento com imputação por K-NN.



6 COLABORAÇÕES E TRABALHOS COMPLEMENTARES PARA COORTE COVGEN-BR

Em março de 2020, uma iniciativa de pesquisadores de diversas instituições mundiais iniciaram o compartilhamento de ferramentas e protocolos em apoio a pesquisas, buscando uma harmonização global da pesquisa. A partir desses esforços iniciais, foi criada a aliança COVGEN (do inglês, *COVID Generation*), cujo objetivo era: concentrar-se em famílias jovens e crianças ao redor do mundo que foram concebidas, gestadas e nascidas durante este período e refletir sobre parentalidade e maneiras pelas quais as famílias uniram-se e adaptaram-se em resposta a este evento mundial sem precedentes. Ao longo da realização deste estudo, nosso grupo passou a integrar essa iniciativa, sendo a única instituição a participar na América do Sul, sendo denominada COVGEN-BR. A coorte teve o financiamento obtido pela chamada “MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit N°07/2020 – Pesquisas para enfrentamento da COVID-19, suas consequências e outras síndromes respiratórias agudas graves” (402222/2020-2) aprovada sob coordenação da Profa. Danielle Macêdo.

Durante o doutoramento, a participação ativa na coorte COVGEN-BR possibilitou o desenvolvimento de colaborações científicas complementares, que ampliaram a compreensão dos efeitos da infecção materna por SARS-CoV-2 durante a gestação sob diferentes perspectivas imunológicas, clínicas e neurodesenvolvimentais. Esses estudos, desenvolvidos no âmbito do Laboratório de Neuropsicofarmacologia (LABNEURO/NPDM/UFC) e em parcerias nacionais e internacionais, contribuíram para aplicar a abordagem interdisciplinar adotada nesta tese.

Um dos principais trabalhos derivados dessa colaboração foi o artigo “Maternal Immunization Against SARS-CoV-2 and Infant Immunity Persistence in a Brazilian Cohort”, publicado em 2025 no *The Pediatric Infectious Disease Journal* (DOI: 10.1097/INF.0000000000004817). Este estudo investigou como a infecção natural ou a vacinação materna contra o SARS-CoV-2 durante a gestação influenciam a transferência transplacentária de anticorpos e a persistência da imunidade humoral em lactentes. A análise incluiu 76 díades mãe-bebê acompanhadas entre janeiro de 2021 e março de 2022, com dosagem de anticorpos IgG contra as proteínas Spike e Nucleocapsídeo em amostras de sangue materno no parto, sangue de cordão umbilical e sangue dos bebês aos seis meses de vida. Os resultados demonstraram que a vacinação materna esteve associada a títulos significativamente mais elevados de IgG anti-Spike, maior eficiência de transferência

transplacentária e manutenção da soropositividade nos lactentes aos seis meses, reforçando a vacinação durante a gestação como estratégia eficaz de proteção imunológica neonatal.

Complementarmente, o artigo “Reduced fidgety movements in child prenatally exposed to SARS-CoV-2: a case report”, publicado nos *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* (DOI: 10.1055/s-0043-1774657), descreveu um relato de caso de um lactente exposto intrauterinamente ao SARS-CoV-2, cuja mãe apresentou infecção ativa no momento do parto. Aos quatro meses de vida, a criança apresentou atraso motor, com alterações de tônus e desempenho abaixo do esperado em escalas neurológicas padronizadas. A Avaliação dos Movimentos Gerais revelou movimentos *fidgety* anormais, achado associado a risco aumentado de alterações neurológicas futuras. Esse estudo reforçou a plausibilidade biológica de que a ativação imune materna e o ambiente inflamatório intrauterino possam interferir precocemente no neurodesenvolvimento, ainda que os efeitos da exposição pré-natal ao SARS-CoV-2 permaneçam em investigação.

Outra contribuição relevante foi o capítulo “Exploratory Data Analysis on Clinical and Emotional Parameters of Pregnant Women with COVID-19 Symptoms”, publicado em 2023 no livro *Computerized Systems for Diagnosis and Treatment of COVID-19* (DOI: 10.1007/978-3-031-30788-1_11), em parceria com o Prof. Dr. João Alexandre Lobo Marques, da Universidade de Macau. Esse estudo apresentou uma análise exploratória de dados clínicos, sorológicos e emocionais de 72 díades mãe-lactente atendidas em uma maternidade pública brasileira, integrando resultados de RT-PCR, sorologia para SARS-CoV-2 e dados autorreferidos sobre saúde emocional coletados por meio do questionário COPE-IS. Os achados evidenciaram maior vulnerabilidade de gestantes sintomáticas a quadros mais graves de COVID-19 e potenciais repercussões emocionais e neuropsiquiátricas, destacando a importância de considerar fatores psicossociais no contexto da infecção gestacional.

Além da produção científica, os resultados desta tese foram discutidos em um contexto internacional no evento “Insights em Neurociências”, que contou com a participação do Prof. Gianluca Ursini, da Johns Hopkins University (EUA), referência mundial em estudos de placenta e distúrbios do neurodesenvolvimento. Esse intercâmbio científico possibilitou a discussão crítica dos achados relacionados à inflamação placentária e ao neurodesenvolvimento infantil, bem como a abertura de perspectivas para futuras colaborações internacionais envolvendo populações geneticamente diversas, como a brasileira. Em 2024, apresentei o trabalho “CYTOKINE BIOSIGNATURE AS PREDICTORS OF NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES IN INFANTS EXPOSED TO SARS-COV-2” que incluiu os resultados do artigo principal que compõe essa tese.

Em conjunto, esses trabalhos complementares ampliam o escopo da presente tese ao integrar aspectos imunológicos, emocionais, placentários e neurodesenvolvimentais da exposição pré-natal ao SARS-CoV-2. Essas contribuições reforçam a relevância da coorte COVGEN-BR como uma plataforma robusta para a investigação dos impactos de infecções gestacionais e contextualizam os resultados centrais desta tese dentro de um esforço científico colaborativo e translacional.

CAPÍTULO I: *Cord blood cytokines/chemokines linked to delays in toddlers exposed to SARS-CoV-2 prenatally*

Artigo publicado no periódico *Pediatric Research*

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04192-w>



European Society
for Paediatric Research



Society for
Pediatric Research

www.nature.com/pr

CLINICAL RESEARCH ARTICLE

Check for updates

Cord blood cytokines/chemokines linked to delays in toddlers exposed to SARS-CoV-2 prenatally

Renata Castro Kehdi¹, Maria Francilene Souza Silva¹, Letícia Régia Lima Cavalcante¹, Natália Gindri Fiorenza¹, Marylane Viana¹, Isabel Bessa Leite¹, Bruno Riccelli dos Santos Silva², Débora Ferreira de Assis², Paulo Cesar Cortez², Deniele Lós Bezerra³, Pedro Crosara Motta⁴, João Alexandre Lobo Marques⁵, Adriano José Maia Chaves Filho¹, Érica Correia⁶, Allysson Allan Farias⁷, Fábio Miyajima⁸, Antônio Lúcio Teixeira⁹, Moriah E. Thomson¹⁰, Francisco Herlânio Costa Carvalho¹¹ and Danielle S. Macedo¹✉

© The Author(s), under exclusive licence to the International Pediatric Research Foundation, Inc 2025

BACKGROUND: Maternal infections are linked to neurodevelopmental impairments, highlighting the need to investigate SARS-CoV-2-induced immune activation.

OBJECTIVE: This study aimed to evaluate the impact of maternal infection on neurodevelopment and investigate whether cytokine and chemokine profiles predict delays at 24 months.

METHODS: Conducted in Brazil (January 2021–March 2022), this follow-up study included 18 SARS-CoV-2 positive pregnant women at 35–37 weeks' gestation, 15 umbilical cord blood samples, and blood samples from 15 children at 6 months and 14 at 24 months. Developmental delay was defined using the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, with scores below 90 in cognitive, communication, or motor domains.

RESULTS: At 6 months, 33.3% of infants exhibited cognitive delays, 20% communication delays, and 40% motor delays, increasing to 35.71%, 64.29%, and 57.14% at 24 months, respectively. Elevated interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in cord blood correlated with cognitive delays, while interleukin (IL)-6, IL-8, IL-17, and IL-1 β were associated with motor delays. Increased C-X-C motif chemokine ligand 10 and other cytokines were associated with communication delays.

CONCLUSION: Maternal SARS-CoV-2 may impact infant neurodevelopment, as early cytokine elevations correlate with delays, highlighting the importance of early monitoring and interventions to reduce long-term effects.

Pediatric Research; <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04192-w>

IMPACT:

- Prenatal SARS-CoV-2 infection in pregnant women is linked to developmental delays in toddlers, with cytokine and chemokine changes associated with neurodevelopmental outcomes at 24 months.
- This study shows the long-term impact of maternal SARS-CoV-2 infection on child development, highlighting inflammatory markers like IFN- γ , TNF α , IL-6, IL-8, IL-17, IL-1 β , and CXCL10.
- Identifying specific cytokines correlating with cognitive, communication, and motor delays suggests potential biomarkers for early intervention.
- Conducted in Fortaleza, Brazil, the study emphasizes understanding local epidemiological impacts on child development, especially in regions with high infection rates.

¹Neuropsychopharmacology and Translational Psychiatry Laboratory, Drug Research and Development Center, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Ceará, Brazil. ²Department of Teleinformatics Engineering, Federal University of Ceará, Ceará, Brazil. ³Faculty of Education and Integrated Sciences of Crateús, State University of Ceará (FAEC/UECE), Ceará, Brazil. ⁴Biomedical Engineering Program, COPPE, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. ⁵Laboratory of Applied Neurosciences—LAN/USJ, University of Saint Joseph, Macao, China. ⁶Early Treatment and Stimulation Center (NUTEP), Ceará, Brazil. ⁷Postgraduate Program in Translational Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Ceará, Brazil. ⁸Molecular and Epidemiological Analysis Laboratory, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz Ceará), Ceará, Brazil. ⁹Biggs Institute, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX, USA. ¹⁰Departments of Child and Adolescent Psychiatry and Population Health, New York University Grossman School of Medicine, New York, NY, USA. ¹¹Assis Chateaubriand Maternity Public Hospital (MEAC), Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Ceará, Brazil. ✉email: danielle.macedo@ufc.br

Received: 28 November 2024 Revised: 8 May 2025 Accepted: 16 May 2025
Published online: 11 June 2025

SPRINGER NATURE

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo demonstraram que a exposição pré-natal ao SARS-CoV-2 esteve associada a alterações inflamatórias no período perinatal, as quais se relacionaram a desfechos do neurodesenvolvimento infantil ao longo da primeira infância. A identificação de perfis específicos de citocinas e quimiocinas no sangue de cordão umbilical associados a atrasos nos domínios cognitivo, motor e de comunicação aos 24 meses reforçou a relevância da resposta inflamatória materno-fetal como possível mecanismo modulador do desenvolvimento neurológico, mesmo na ausência de transmissão vertical comprovada ou de manifestações clínicas graves da infecção materna.

Esses achados sustentam o conceito de que a ativação imune materna induzida por infecções virais durante a gestação pode gerar um ambiente inflamatório capaz de influenciar processos críticos do desenvolvimento fetal, possivelmente por meio da modulação da função placentária e da exposição do feto a mediadores inflamatórios. Tais efeitos tornam-se particularmente relevantes durante janelas temporais sensíveis do desenvolvimento, incluindo os chamados “primeiros 1000 dias” de vida, período reconhecido como determinante para trajetórias futuras de saúde e neurodesenvolvimento.

Os dados obtidos alinharam-se à literatura que reconhece o binômio mãe-bebê como uma unidade biológica integrada, na qual o equilíbrio imunológico placentário exerce papel central na proteção e na programação do desenvolvimento infantil. Ao evidenciar associações entre perfis inflamatórios perinatais e atrasos desenvolvimentais, este estudo ampliou o entendimento sobre os efeitos indiretos da infecção por SARS-CoV-2 na gestação e contribuiu para o debate sobre potenciais fatores de risco biológicos envolvidos em alterações do neurodesenvolvimento.

A identificação de mediadores inflamatórios associados a atrasos do desenvolvimento no sangue de cordão umbilical também destacou a importância do acompanhamento longitudinal de crianças expostas intraútero a infecções virais, apontando para a possibilidade de utilização futura desses marcadores como ferramentas auxiliares no rastreamento precoce de risco. Nesse contexto, estratégias de vigilância e intervenção precoce tornam-se particularmente relevantes para minimizar possíveis impactos negativos ao longo do desenvolvimento infantil.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

- Validação dos achados em coortes ampliadas e multicêntricas: Replicar os achados em coortes maiores e multicêntricas, com diversidade genética, socioeconômica e geográfica, a fim de confirmar a robustez das associações entre perfis inflamatórios perinatais e desfechos do neurodesenvolvimento infantil.
- Seguimento longitudinal em longo prazo: Estender o acompanhamento das crianças expostas intraútero ao SARS-CoV-2 para a idade pré-escolar e escolar, permitindo avaliar a persistência, compensação ou agravamento dos atrasos observados nos domínios cognitivo, motor, linguístico e sócio emocional ou transtornos do neurodesenvolvimentos que esse grupo possa apresentar.

9 REFERÊNCIAS

ANDRADE, Susanne Anjos; SANTOS, D.; BASTOS, A. C. S.; PEDROMÔNICO, Márcia Regina Marcondes; ALMEIDA-FILHO, N.; BARRETO, M. Ambiente familiar e desenvolvimento cognitivo infantil: uma abordagem epidemiológica. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 4, p. 606–611, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102005000400014>.

ARAÚJO, José Newton Garcia de. Infância e pandemia. **Caderno de Administração**, v. 28, n. 0, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4025/cadadm.v28i0.53733>.

AUAD, J *et al.* Estructura de la placenta y su impacto en la transferencia de la inmunidad materno-fetal. revisión en mamíferos domésticos. **Metodo Investigación Aplicada a las Ciencias Biológicas**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 52–62, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.22529/ME.2019.4\(2\)06](https://doi.org/10.22529/ME.2019.4(2)06).

BALASUNDARAM, Palanikumar; FARHANA, Aisha. Immunology at the maternal-fetal interface. Em: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2025.

BENEDUZI, Amanda; GERZSON, Laís Rodrigues; ALMEIDA, Carla Skilhan de. O isolamento social alterou o curso do desenvolvimento motor de bebês nascidos durante a pandemia do COVID-19? **ConScientiae Saúde**, [S. l.], 2024.

BIAGIOLI, Valentina; MATERA, Mariarosaria; STRIANO, Pasquale. How Maternal Diet, Probiotics, Prebiotics, and Postbiotics during pregnancy influence neurodevelopment in newborns. **Global Pediatrics**, p. 100301, 2025.

BOURNAZOS, Stylianos *et al.* Signaling by antibodies: Recent progress. **Annual review of immunology**, [s. l.], v. 35, p. 285–311, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052433>.

BRIET, Rafael Nunes; MÉLO, T. R.; POLASTRI, P. Desenvolvimento infantil e práticas parentais de crianças brasileiras no segundo ano da pandemia de COVID-19. **Saúde e Pesquisa**, [s. l.], 2023.

BRONFENBRENNER, Urie; MORRIS, Pamela A. The Bioecological Model of Human Development. In: HANDBOOK OF CHILD PSYCHOLOGY. [S. l.]: John Wiley & Sons, Ltd, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470147658.chpsy0114>. Acesso em: 17 mar. 2026.

BRYANT, AH *et al.* Human gestation-associated tissues express functional cytosolic nucleic acid sensing pattern recognition receptors. **Clinical and experimental immunology**, [s. l.], v. 189, n. 1, p. 36–46, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cei.12960>.

BULLA, R *et al.* Feto-maternal immune interaction at the placental level. **Lupus**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 625–629, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1191/0961203304lu2010oa>.

CARDOZO PRADA, Yury Lizeth; ESPINDOLA, G. G.; KNAPP, K. S.; MOREIRA, N. M.; SILVA, R. M. M.; ZILLY, A. Cuidado à saúde da criança em tempos de pandemia. **Ideação**, [s. l.], 2024.

CASTRO KEHDI, Renata *et al.* Cord blood cytokines/chemokines linked to delays in

toddlers exposed to SARS-CoV-2 prenatally. **Pediatric research**, [s. l.], p. 1–10, 2025. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-025-04192-w>.

CERVANTES, Elizabeth Marie; GIRARD, Sylvie. Placental Inflammation in Preterm Premature Rupture of Membranes and Risk of Neurodevelopmental Disorders. **Cells**, v. 14, n. 13, p. 965, 2025.

CHEN, Kang *et al.* Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. **Nature reviews. Immunology**, [s. l.], v. 20, n. 7, p. 427–441, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0261-1>.

CIOBANU, Anca Marina *et al.* Benefits and risks of IgG transplacental transfer. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, [s. l.], v. 10, n. 8, p. 583, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080583>.

COOPER, MD *et al.* Expression of IgD as a function of B-cell differentiation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s. l.], v. 399, n. 1, p. 146–156, 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb25670.x>.

DAMELANG, Timon *et al.* Impact of structural modifications of IgG antibodies on effector functions. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 14, p. 1304365, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1304365>.

DE ASSIS, Diana Cavalcante Miranda; DE CAMPOS MOREIRA, Lúcia Vaz; FORNASIER, Rafael Cerqueira. Teoria Bioecológica de Bronfenbrenner: a influência dos processos proximais no desenvolvimento social das crianças. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. e582101019263–e582101019263, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/19263>. Acesso em: 17 mar. 2026.

DELORME-AXFORD, Elizabeth; SADOVSKY, Yoel; COYNE, Carolyn B. The placenta as a barrier to viral infections. **Annual review of virology**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 133–146, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-031413-085524>.

EDLOW, Andrea G *et al.* Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. **JAMA network open**, [s. l.], v. 3, n. 12, p. e2030455, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.30455>.

ERLEBACHER, Adrian. Immunology of the maternal-fetal interface. **Annual review of immunology**, [s. l.], v. 31, p. 387–411, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100003>.

EZECHUKWU, Henry C *et al.* Lung microbiota dysbiosis and the implications of SARS-CoV-2 infection in pregnancy. **Therapeutic advances in infectious disease**, [s. l.], v. 8, p. 20499361211032453, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/20499361211032453>.

GLYNN, Laura M. *et al.* A predictable home environment may protect child mental health during the COVID-19 pandemic. **Neurobiology of stress**, v. 14, p. 100291, 2021.

GOMES DO AMARAL, Adriana *et al.* Os Efeitos da Nutrição Materna na Saúde Fetal e no Desenvolvimento Neonatal: Uma Revisão Abrangente. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 289–302, 2024. Disponível em:

<https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/2237>.

GONZALEZ, Joseph C *et al.* Heterogeneity in IgG-CD16 signaling in infectious disease outcomes. **Immunological reviews**, [s. l.], v. 309, n. 1, p. 64–74, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/imr.13109>.

HERMES, Leticia; NUNES, Nathália Rieder; SIMONI, Simone Nicolini de; MORAES, D.; WEINMANN, Angela Regina Maciel; KESKE-SOARES, Márcia. Mudanças na rotina advindas da COVID-19 e associações com desfechos de desenvolvimento de lactentes de 18 a 24 meses. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S. l.], 2025.

HESSAMI, Kamran *et al.* COVID-19 pandemic and infant neurodevelopmental impairment: a systematic review and meta-analysis. **JAMA network open**, v. 5, n. 10, p. e2238941, 2022.

JACOMINI, Beatriz Beluco; JACOMINI, Emanuella Beluco; CATELAN-MAINARDES, S. Desenvolvimento infantil: prejuízos observados na síndrome da COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], 2022.

JARMUND, Anders Hagen *et al.* Cytokine Patterns in Maternal Serum From First Trimester to Term and Beyond. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 12, p. 752660, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.752660>.

JONES, EA. Immunoglobulins and the gut. **Gut**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 825–835, 1972. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gut.13.10.825>.

KOSLINSKI, M.; GOMES, Renata Corrêa; RODRIGUES, Blenda Luize Chor; ANDRADE, Felipe Macedo de; BARTHOLLO, T. Ambiente de aprendizagem em casa e o desenvolvimento cognitivo na educação infantil. **Educação & Sociedade**, v. 43, e249592, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/es.249592>.

LAI, Jonathan *et al.* SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 225, n. 6, p. 689–693.e1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.020>.

LEFTWICH, Heidi K *et al.* The microbiota of pregnant women with SARS-CoV-2 and their infants. **Microbiome**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 141, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s40168-023-01577-z>.

LIMA, Mylena Francielle R.; *et al.* A qualidade do ambiente domiciliar influencia nas habilidades funcionais de crianças na primeiríssima infância? **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 29, n. 2, p. 197–204, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1809-2950/21025429022022pt>

LOPES, Paulo Roberto Bernardes; FREITAS, André Everton de; SONZA, Anelise; GONZÁLES, Ana Inês. Obesidade durante a pandemia da COVID-19: os impactos no desenvolvimento infantil. **Lecturas: Educación Física y Deportes**, [S. l.], 2024.

MADEIRA, Maria Eduarda Smaniotto; SETTER, N. W.; WAMSER, J. L.; MARCON, L.; SOUZA, D. M. A puericultura e os desafios decorrentes da pandemia de COVID-19. **Saúde em Redes**, [s. l.], 2023.

MAIA, L. C. P.; BOARETTO, Juliana Aparecida; SANTOS, Bianca Venâncio dos; SANTOS, Fernanda Perin dos; SILVA, Julianna Costa; SIMÕES, Lucimar Moreira. Qual a importância

do brincar pós-pandemia: promovendo a compreensão sobre as problemáticas no desenvolvimento motor. **Brazilian Journal of Business**, [S. l.], 2025.

MALDONADO, Andréa Kelly da Silva; GRANJA, Eliane Rabelo de Sousa; PFEILSTICKER, Francis Jardim; AMÂNCIO, N. D. F. G. Impactos da pandemia para o desenvolvimento infantil: uma revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, [S. l.], 2023.

MALE, Victoria; MOFFETT, Ashley. Natural Killer Cells in the Human Uterine Mucosa. **Annual review of immunology**, [s. l.], v. 41, p. 127–151, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-075119>.

MATSUMOTO, Marissa L. Molecular mechanisms of multimeric assembly of IgM and IgA. **Annual review of immunology**, [s. l.], v. 40, n. 1, p. 221–247, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-123742>.

MEI, Chunlei *et al.* The Unique Microbiome and Innate Immunity During Pregnancy. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 10, p. 2886, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02886>.

MOORSHEAD, David; SEFEROVIC, Maxim D; AAGAARD, Kjersti M. Microbiota during fetal/early life are essential to later anti-viral immunity in pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 226, n. 1, p. S581–S582, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.962>.

MOR, Gil; ALDO, Paulomi; ALVERO, Ayesha B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. **Nature reviews. Immunology**, [s. l.], v. 17, n. 8, p. 469–482, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2017.64>.

MOR, Gil; KWON, Ja-Young. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 213, n. 4 Suppl, p. S131–7, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.039>.

MOTOMURA, Kenichiro *et al.* Roles of human trophoblasts' pattern recognition receptors in host defense and pregnancy complications. **Journal of reproductive immunology**, [s. l.], v. 156, n. 103811, p. 103811, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103811>.

NARANG, Kavita *et al.* Placental immune responses to viruses: Molecular and histo-pathologic perspectives. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 2921, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22062921>.

NGUYEN, Tue Gia. The therapeutic implications of activated immune responses via the enigmatic immunoglobulin D. **International reviews of immunology**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 107–122, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1861265>.

OLMOS-ORTIZ, Andrea *et al.* Innate immune cells and Toll-like receptor-dependent responses at the maternal-fetal interface. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 20, n. 15, p. 3654, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20153654>.

PALMEIRA, Patricia *et al.* IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. **Clinical & developmental immunology**, [s. l.], v. 2012, p. 985646, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2012/985646>.

PAN, Shunli; MANABE, Noriyoshi; YAMAGUCHI, Yoshiki. 3D structures of IgA, IgM, and components. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 22, n. 23, p. 12776, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222312776>.

PELZER, Elise *et al.* Review: Maternal health and the placental microbiome. **Placenta**, [s. l.], v. 54, p. 30–37, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.003>.

PRADO, Karina Mantovani; COSTA, Samanta de Oliveira; AZEVEDO, Daniela Maria Borges; CUNHA, Cristiane Helena; REZENDE, Pollyana Heliane Afif; SANTOS, Adriana Teresa Silva; REIS, Luciana Maria dos; ROSA, Silvia Caroline Massini; ROSÁRIO, Livia Maria Ribeiro. Associação entre fatores biopsicossociais e observação dos pais sobre a interação social de crianças na pandemia por COVID-19. **Revista Neurociências**, [S. l.], 2025.

QUEZADA-UGALDE, A. M.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, A.; MAYA-BARRIOS, José Alfonso; AUZA-BENAVIDES, Alejandra. Consequences of the COVID-19 pandemic on child development: an integrative literature review. **Aquichan**, [S. l.], 2023.

REYES, Leticia; GOLOS, Thaddeus G. Hofbauer cells: Their role in healthy and complicated pregnancy. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 9, p. 2628, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02628>.

REYES, Leticia; WOLFE, Bryce; GOLOS, Thaddeus. Hofbauer cells: Placental macrophages of fetal origin. **Results and problems in cell differentiation**, [s. l.], v. 62, p. 45–60, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-54090-0_3.

ROBERTSON, Sarah A. Immune regulation of conception and embryo implantation-all about quality control?. **Journal of reproductive immunology**, [s. l.], v. 85, n. 1, p. 51–57, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2010.01.008>.

ROMANO-KEELER, Joann; WEITKAMP, Jörn-Hendrik. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. **Pediatric Research**, [s. l.], v. 77, n. 1-2, p. 189–195, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.163>.

RUIZ-TRIVIÑO, Jonathan *et al.* From gut to placenta: understanding how the maternal microbiome models life-long conditions. **Frontiers in endocrinology**, [s. l.], v. 14, p. 1304727, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1304727>.

SANTOS, Jeliel Ferreira dos; MOSTARDA, Alessandra Priscilla Agostinho; MOSTARDA, C. Implicações do isolamento social durante a pandemia do COVID-19 na comunicação de crianças. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], 2023.

SILVA, E.; et al. Crise do cuidado: repercussões da pandemia na situação social das famílias e nas experiências de bebês e crianças na Bahia, Brasil. **Zero-a-seis**, v. 24, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.51189/conlinps/7140>.

SILVA, Layla Caroline Lino da ; COSTA, P. A.; SANTOS, A. A. S.; NOGUEIRA, M. F.; REICHERT, A. P. S.; SANTOS, N. C. C. B. Repercussões da pandemia no desenvolvimento infantil e nas ações dos visitantes do Programa Criança Feliz. **Escola Anna Nery**, [s. l.], 2023.

SILVA DE SOUZA, Jenifer; LIMA, M. C. Percepção de pais e cuidadores de crianças com deficiência sobre os serviços de reabilitação durante a pandemia da COVID-19 no Brasil.

Revista Pesquisa em Fisioterapia, [s. l.], 2023.

SMITH, Emily R *et al.* Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis. **BMJ Global Health**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. e009495, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009495>.

TAVARES, A.; SILVA, Débora de Paula; SOBRINHO, B. As consequências da pandemia do SARS-CoV-2 no desenvolvimento infantil. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], 2021.

THOMAS, Jake R *et al.* Phenotypic and functional characterization of first-trimester human placental macrophages, Hofbauer cells. **The journal of experimental medicine**, [s. l.], v. 218, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1084/jem.20200891>.

TONG, Mancy; ABRAHAMS, Vikki M. Immunology of the placenta. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 49–63, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.006>.

VAN DEN BERGH, Bea RH *et al.* Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 117, p. 26–64, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.003>. Acesso em: 17 mar. 2026.

VATTEPU, Ravi; SNEED, Sunny Lyn; ANTHONY, Robert M. Sialylation as an important regulator of antibody function. **Frontiers in immunology**, [s. l.], v. 13, p. 818736, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.818736>.

VIRELLA, Gabriel. Immunoglobulins: Structure and diversity. *In: MEDICAL IMMUNOLOGY*. 7th edition. | Boca Raton : Taylor & Francis, 2020.: CRC Press, 2019. p. 55–64. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9780429278990-5>.

ZULU, Michael Z *et al.* The elusive role of placental macrophages: The Hofbauer cell. **Journal of innate immunity**, [s. l.], v. 11, n. 6, p. 447–456, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000497416>.


APÊNDICE A – COMITÊ DE ÉTICA

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

– DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Complicações neuropsiquiátricas decorrentes da exposição pré-natal ao vírus SARS-Cov2 e a complicações da gravidez: Atenção ao Binômio mãe-bebê
Pesquisador Responsável: DENISE ELLEN FRANCELINO CORDEIRO
Contato Público: DENISE ELLEN FRANCELINO CORDEIRO
Condições de saúde ou problemas estudados: COMPLICAÇÕES NA GESTAÇÃO COVID-19
 COMPLICAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS
Descritores CID - Gerais: Infecção por coronavirus, não especificada
Descritores CID - Específicos: Pre-eclampsia não especificada
 Crescimento fetal retardado e desnutrição fetal
Descritores CID - da Intervenção:
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 09/04/2022



– DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC
Cidade: FORTALEZA

– DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5050 - Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará - MEAC/UFC
Endereço: Rua Cel Nunes de Melo, s/n
Telefone: (85)99670-1027
E-mail: cepm.ch-ufc@ebserh.gov.br

– CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

– CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

[Voltar](#)

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Complicações neuropsiquiátricas decorrentes da exposição pré-natal ao vírus SARS-Cov2 e a complicações da gravidez: “Atenção ao Binômio mãe-bebê”

Pesquisador Responsável: Francisco Herlânio Costa Carvalho

Você está sendo convidada a participar como voluntário de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Se você não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo. Para que sua participação seja possível, será necessária também a autorização e consentimento de um responsável legal, maior de idade.

Justificativa e objetivos: Com o desenvolvimento do presente projeto se pretende obter biomarcadores de predição para complicações maternas e perinatais relacionados à exposição ao SARS-CoV-2 e a complicações da gestação pela análise dos exossomos derivados da placenta obtidos através do plasma de gestantes. Exossomos constituem um tipo de vesícula extracelular que faz a comunicação materno-fetal. O conhecimento destes biomarcadores pode abrir oportunidades para a prevenção de alterações neuropsiquiátricas desencadeadas pela exposição materna a fatores de risco como complicações da gravidez e exposição a vírus como o SARS-CoV-2.

Procedimentos: Participando do estudo você está sendo convidada a responder algumas perguntas sobre sua gestação, sua saúde antes de ficar grávida e da saúde da sua família. E serão coletadas amostras de sangue (através de uma punção no braço); urina (através da micção espontânea em um frasco de coleta); placenta (após o parto serão retirado fragmentos da placenta) e líquido amniótico (durante o parto por punção da cavidade amniótica). Essas coletas serão realizadas por profissionais do serviço treinados e já habituados com as técnicas.

Caso você tenha alguma dúvida durante o andamento do estudo, poderá fazer contato conosco pelo telefone (85) 33668565. Também poderá procurar os pesquisadores responsáveis em qualquer dia da semana na MEAC.

Benefícios: Futuramente, poderemos utilizar os biomarcadores descobertos na pesquisa para prevenção de complicações na gestação. Entretanto, não são previstos benefícios para essa sua atual gestação.

Riscos: O estudo não impõe riscos às participantes, exceto pelo desconforto da punção venosa e pelo incômodo em responder às perguntas e coletar a urina.

Sigilo e privacidade: Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento: Você não terá nenhum ressarcimento de despesas para participar deste estudo

Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo, você poderá entrar em contato com a equipe de pesquisadores: Dra Denise Ellen Francelino Cordeiro e Dr Francisco Herlanio Costa. Todos aquelas que participarem do estudo e seus responsáveis legais terão direito às informações médicas, da pesquisa e quanto ao andamento do estudo, assim como ter acesso aos resultados quando eles estiverem disponíveis, sempre que solicitado.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da MEAC: Rua: Cel. Nunes de melo S/N – Rodolfo Teófilo – Fortaleza- Ceará_ Cep 60430-270 e-mail: cepmeac@gmail.com. O CEP é responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa.

Consentimento livre e esclarecido: Após ter sido esclarecimento sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, procedimentos, benefícios previstos e potenciais riscos, aceito participar:

Nome do(a) participante: _____ Data: __/__/__.

Nome do Responsável Legal: _____

(Assinatura do seu responsável LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador: Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: __/__/__.

(Assinatura do pesquisador)

APÊNDICE C - RESULTADOS DA BAYLEY

MascGen	Teste	Nasc	Composta C	PercentilC	DownC	UpperC	QualiC	Composta L	PercentilL	LowerL	UpperL	QualiL	Composta M	Percentil M	LowerM	UpperM	QualiM
RN09	10-08-23	22-03-21	110	75	101	117	Mediano elevado	94	34	87	102	Mediano	94	34	87	102	Mediano
RN09	18-08-22	22-03-21	95	37	87	103	Mediano	86	18	80	94	Mediano baixo	107	68	99	114	Mediano
RN10	06-10-22	20-05-21	85	16	78	94	Mediano baixo	77	6	71	86	Limítrofe	107	68	99	114	Mediano
RN18	29-09-22	23-05-21	75	5	69	85	Limítrofe	79	8	73	88	Limítrofe	85	16	79	94	Mediano baixo
RN19	09-06-22	04-11-21	100	50	92	108	Mediano	94	34	87	102	Mediano	94	34	87	102	Mediano
RN31	03-11-22	28-12-21	105	63	97	113	Mediano	109	73	101	115	Mediano	115	84	106	121	Mediano elevado
RN31	25-08-22	28-12-21	95	37	87	103	Mediano	106	66	98	113	Mediano	100	50	92	108	Mediano
RN11	25-05-23	22-02-21	70	2	65	81	Limítrofe	65	1	60	75	Extremame nte baixo	97	42	90	105	Mediano
RN11	18-08-22	22-02-21	85	16	78	94	Mediano baixo	62	1	57	72	Extremame nte baixo	79	8	73	86	Limítrofe
RN20	15-09-22	22-01-22	95	37	87	103	Mediano	94	34	87	102	Mediano	94	34	87	102	Mediano
RN21	15-09-22	22-01-22	90	25	83	99	Mediano	106	66	98	113	Mediano	94	34	87	102	Mediano
RN05	22-06-23	07-01-22	75	5	69	85	Limítrofe	106	66	98	113	Mediano	94	34	87	102	Mediano
RN05	29-09-22	07-01-22	70	2	65	81	Limítrofe	91	27	84	99	Mediano	76	5	70	86	Limítrofe
RN33	11-08-22	06-01-22	105	63	97	113	Mediano	100	50	93	107	Mediano	115	84	106	121	Mediano elevado
RN33	22-06-23	06-01-22	80	9	74	90	Mediano baixo	79	8	73	88	Limítrofe	100	50	92	108	Mediano
RN34	05-05-22	25-10-21	110	75	101	117	Mediano elevado	77	6	71	86	Limítrofe	110	75	102	117	Mediano elevado

RN35	10-08-23	29-12-21	70	2	65	81	Limitrofe	71	3	66	80	Limitrofe	73	4	68	83	Limitrofe
RN22	27-04-23	26-03-21	100	50	92	108	Mediano	56	0.2	52	66	Extremamente baixo	79	8	73	88	Limitrofe
RN22	27-10-22	26-03-21	90	25	83	99	Mediano	62	1	57	72	Extremamente baixo	85	16	79	94	Mediano baixo
RN12	11-05-23	17-02-21	90	25	83	99	Mediano	94	34	87	102	Mediano	94	34	87	102	Mediano
RN12	10-11-22	17-02-21	90	25	83	99	Mediano	74	4	69	83	Limitrofe	91	27	84	99	Mediano
RN11	10-03-22	22-02-21	75	5	69	85	Limitrofe	65	1	60	75	Extremamente baixo	82	12	76	91	Mediano baixo
RN06	05-05-22	24-10-21	100	50	92	108	Mediano	77	6	71	86	Limitrofe	118	88	109	124	Mediano elevado
RN06	11-05-23	24-10-21	80	9	74	90	Mediano baixo	86	18	86	94	Mediano baixo	85	16	79	94	Mediano baixo
RN02	17-03-22	04-02-21	100	50	92	108	Mediano	74	4	69	83	Limitrofe	100	50	92	108	Mediano
RN02	11-08-22	04-02-21	85	16	78	95	Mediano baixo	56	0.2	52	66	Extremamente baixo	100	50	92	108	Mediano
RN02	29-06-23	04-02-21	90	25	83	99	Mediano	68	2	63	77	Extremamente baixo	94	34	87	102	Mediano
RN07	04-05-23	20-04-21	95	37	87	103	Mediano	79	18	73	88	Limitrofe	82	12	76	91	Mediano baixo
RN07	13-10-22	20-04-21	100	50	92	108	Mediano	77	6	71	86	Limitrofe	100	50	92	108	Mediano
RN03	11-08-22	06-01-22	90	25	83	99	Mediano	97	42	90	104	Mediano	91	27	84	99	Mediano
RN03	03-10-22	06-01-22	90	25	83	99	Mediano	94	34	87	102	Mediano	85	16	79	94	Mediano baixo
RN04	02-06-22	12-10-21	95	37	87	103	Mediano	91	27	84	99	Mediano	85	16	79	94	Mediano baixo
RN04	18-05-23	13-10-21	75	5	69	85	Limitrofe	86	18	80	94	Mediano baixo	100	50	92	108	Mediano
RN04	31-03-23	13-10-21	85	16	78	94	Mediano baixo	68	2	63	77	Extremamente baixo	88	21	81	97	Mediano baixo
RN36	04-08-22	25-10-21	95	37	96	110	Mediano	103	58	96	110	Mediano	100	50	92	108	Mediano
RN36	25-05-23	25-10-21	90	25	83	99	Mediano	56	0.2	52	66	Extremamente baixo	97	42	90	105	Mediano

RN23	08-06-22	07-09-21	100	50	92	108	Mediano	100	50	93	107	Mediano	103	58	95	110	Mediano
RN23	04-05-23	07-11-21	70	2	65	81	Limitrofe	50	91	46	65	Extremamente baixo	85	16	79	94	Mediano baixo
RN37	04-08-22	04-01-22	85	16	78	94	Mediano baixo	103	58	96	110	Mediano	121	92	112	127	Superior
RN37	18-05-23	04-01-22	85	16	78	94	Mediano baixo	83	13	77	91	Mediano baixo	94	34	87	102	Mediano
RN24	02-06-22	27-10-21	100	50	92	108	Mediano	91	27	84	99	Mediano	100	50	92	108	Mediano
RN24	01-06-22	27-10-21	55	0.1	51	67	Extremamente baixo	62	1	57	72	Extremamente baixo	73	4	68	83	Limitrofe
RN41	27-04-23	17-02-21	105	63	97	113	Mediano	79	8	73	88	Limitrofe	97	42	90	105	Mediano
RN25	15-09-22	28-03-21	90	25	83	99	Mediano	89	23	83	97	Mediano baixo	85	16	79	94	Mediano baixo
RN26	25-08-22	07-03-21	70	NA	65	81	Limitrofe	77	6	71	86	Limitrofe	100	50	92	108	Mediano
RN26	13-04-23	07-03-21	80	9	74	90	Mediano baixo	79	8	73	88	Limitrofe	79	8	73	88	Limitrofe
RN25	29-06-23	28-02-21	110	75	101	117	Mediano elevado	115	84	107	121	Mediano elevado	112	79	103	119	Mediano elevado
RN38	06-10-22	25-04-21	100	50	92	108	Mediano	77	6	71	86	Limitrofe	112	79	103	119	Mediano elevado
RN38	10-08-23	25-04-21	95	37	87	103	Mediano	89	23	83	97	Mediano baixo	100	50	92	108	Mediano
RN15	03-11-22	25-12-21	100	50	92	108	Mediano	106	66	98	112	Mediano	110	75	102	117	Mediano elevado
RN15	29-06-23	25-11-21	70	2	65	81	Limitrofe	65	1	60	75	Extremamente baixo	97	42	90	105	Mediano
RN16	27-10-22	24-02-21	95	37	87	103	Mediano	74	4	69	83	Limitrofe	88	21	81	97	Mediano baixo
RN16	27-04-23	24-02-21	110	75	101	117	Mediano elevado	89	23	83	97	Mediano baixo	100	50	92	108	Mediano
RN17	03-11-22	02-05-21	80	9	74	90	Mediano baixo	94	34	87	102	Mediano	82	12	76	91	Mediano baixo
RN39	13-10-22	01-05-21	100	50	92	108	Mediano	97	42	90	105	Mediano	109	73	101	116	Mediano

RN08	01-12-22	17-05-21	100	50	92	108	Mediano	94	34	87	102	Mediano	110	75	102	117	Mediano superior
RN28	01-06-23	23-03-21	145	99.9	122	149	Muito superior	121	92	112	127	Superior	107	68	99	114	Mediano
RN40	18-08-22	28-12-21	95	37	87	103	Mediano	86	18	80	94	Mediano baixo	94	34	87	102	Mediano
RN29	29-06-23	07-05-21	105	63	97	113	Mediano	71	3	66	80	Limitrofe	91	27	84	99	Mediano
RN29	14-09-22	07-05-21	90	25	83	99	Mediano	83	13	77	91	Mediano baixo	94	34	87	102	Mediano
RN30	07-04-22	30-01-21	80	9	74	90	Mediano baixo	79	8	73	88	Limitrofe	91	27	84	99	Mediano
RN30	11-08-22	30-01-21	90	25	83	99	Mediano	94	34	87	102	Mediano	94	34	87	102	Mediano
RN01	29-06-23	12-05-21	55	0.1	51	67	Extremamente baixo	53	0.1	49	64	Extremamente baixo	55	0.1	51	66	Extremamente baixo