



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE MIRACEMA DO TOCANTINS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA**

MATHEUS NASCIMENTO SANTOS

**O IMPACTO DO SARS-COV-2 NO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

MIRACEMA DO TOCANTINS, TO

2024

Matheus Nascimento Santos

O impacto do SARS-CoV-2 no neurodesenvolvimento infantil: uma revisão sistemática

Artigo apresentado à Universidade Federal do Tocantins (UFT), Campus Universitário de Miracema para obtenção do título de bacharel em Psicologia

Orientador (a): Prof. Dr. Adriano Junior Moreira de Souza

Miracema do Tocantins, TO

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

- S237i Santos, Matheus Nascimento.
O impacto da SARS-CoV-2 no neurodesenvolvimento infantil: uma revisão sistemática. / Matheus Nascimento Santos. – Miracema, TO, 2024.
32 f.
- Artigo de Graduação - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus
Universitário de Miracema - Curso de Psicologia, 2024.
Orientador: Adriano Junio Moreira de Souza
1. Neurodesenvolvimento infantil. 2. SARS-CoV-2. 3. Covid-19. 4. Revisão
sistemática. I. Título

CDD 150

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

MATHEUS NASCIMENTO SANTOS

O IMPACTO DO SARS-CoV-2 NO NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

Artigo apresentado à UFT – Universidade Federal do Tocantins – Campus Universitário de Miracema, Curso de Psicologia foi avaliado para a obtenção do título de bacharelado e aprovado em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Data de aprovação: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Adriano Junio Moreira de Souza, Orientador, UFT

Profa. Dra. Juliana Biazze Feitosa, Examinadora, UFT

Prof. Dr. Igor do Carmo Santos, Examinador, UFT

Profa. Dra. Francisca Maria Carvalho Cardoso, Examinadora, UFT

AGRADECIMENTOS

O sonho da graduação só foi possível porque inúmeras pessoas me ajudaram, dia após dia, seja com afeto, boas conversas, resenhas ou recursos financeiros. Portanto, gostaria de utilizar as linhas que se seguem para expressar um pouco do carinho que tenho por cada um que de algum modo me ajudou a concretizar esse sonho.

Gostaria de agradecer a minha família, em especial minha amada mãe, Dona Lourdes, principal força propulsora deste jovem universitário. Minha avó, Edna que sempre me amparou e Minhas tias, Carmem, Isabel, Neusa, Laudenise e meu tio Alfredo por todo apoio nessa jornada acadêmica.

Estendo os agradecimentos a minha companheira Ana Beatriz cujo apoio na construção deste trabalho foi extremamente valioso.

Ao colegiado do curso de Psicologia da Universidade Federal do Tocantins, campus Miracema, todo meu respeito e agradecimento. Em especial ao Prof. Dr. Ladislau, o Prof. Dr. Adriano Junio e a Profa. Dra. Sarug Dagir pessoas excepcionais com quem tive o prazer de partilhar boa parte do meu tempo na universidade, aprender e desenvolver várias competências acadêmicas e outras lições valiosas.

À Universidade Federal do Tocantins, universidade pública cujas políticas de ações afirmativas e assistências estudantis possibilitaram o meu ingresso e permanência no ensino superior.

Às amigas que tive o prazer de tecer e regar desde a chegada como no maravilhoso estado do Tocantins.

À banca examinadora, Profa. Dra. Juliana Biazzi e Profa. Dra. Daniele Bueno por aceitar generosamente o convite e oferecer insights valiosos para construção deste manuscrito.

*Presentemente, eu posso me
Considerar um sujeito de sorte
Porque apesar de muito moço
Me sinto são, e salvo, e forte*

*E tenho comigo pensado
Deus é Brasileiro e anda do meu lado
E assim já não posso sofrer
No ano passado*

*Tenho sangrado demais
Tenho chorado pra cachorro
Ano passado eu morri
Mas esse ano eu não morro*

Belchior - Sujeito de sorte

RESUMO

Introdução: A pandemia de Covid-19 afetou radicalmente o modo de funcionamento de toda sociedade global, a partir de então teve início um movimento coletivo de cientistas de todo o mundo para entender as implicações desse vírus na sociedade. **Justificativa:** Destaca-se então a necessidade de realizar trabalhos capazes de esclarecer as controvérsias acerca do fenômeno coronavírus. Ocorre que nos últimos meses pesquisadores de vários países publicaram suas descobertas. Logo, urge a necessidade de realizar revisões sistemáticas para comunicar os resultados dessa enorme quantidade de informação. **Objetivo:** Esta pesquisa emerge no interesse de analisar as possíveis correlações entre a infecção por SARS-CoV-2 e o prejuízo no neurodesenvolvimento em crianças que tiveram contato com vírus durante a gestação ou em fases iniciais da vida (0-5 anos). **Métodos:** Esta pesquisa possui caráter bibliográfico e é guiada pela revisão sistemática, com suporte nos parâmetros da Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). **Conclusões:** os artigos revisados indicam forte relação entre a infecção por SARS-CoV-2 e o surgimento de prejuízos neurodesenvolvimento infantil, sobretudo quando há infecção pré-natal.

Palavras-chaves: Neurodesenvolvimento infantil. SARS-CoV-2. Covid-19. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: The Covid-19 pandemic radically affected the way the entire global society functions. From then on, a collective movement of scientists from around the world began to understand the implications of this virus on society. **Justification:** The need to carry out work capable of clarifying controversies about the coronavirus is highlighted. It turns out that in recent months researchers from several countries have published their findings. Therefore, there is an urgent need to carry out systematic reviews to communicate the results of this enormous amount of information. **Objective:** This research emerges in the interest of analyzing possible correlations between SARS-CoV-2 infection and impairment in neurodevelopment in children who had contact with the virus during pregnancy or in the early stages of life (0-5 years). **Methods:** This research has a bibliographic character and is guided by a systematic review, supported by the parameters of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). **Conclusions:** the articles reviewed indicate a strong relationship between SARS-CoV-2 infection and the emergence of impairments in childhood neurodevelopment, especially when there is prenatal infection.

Key-words: Child neurodevelopment. SARS-CoV-2. COVID-19. Systematic review.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Quadro 1 - Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o anagrama PICOS.....	12
Figura 1 - Fluxograma do levantamento e seleção dos artigos científicos.....	18
Quadro 2 - Informações gerais sobre os artigos revisados	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASQ-3	Ages and Stages Questionnaire, 3ª edição
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CMV	Citomegalovírus
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
ESPII	Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
HPA	Hipotálamo-Hipófise Adrenal
HSV	Vírus Herpes Simplex
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
SARS-CoV-2	Sigla do inglês para coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	Problema de pesquisa	12
2	METODOLOGIA.....	14
2.1	Procedimentos Metodológicos	15
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	16
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
4.1	SARS-CoV-2 e os bebês.....	21
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi localizado em Wuhan, província de Hubei, na China, uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) - do tipo infecciosa causada por uma variante do coronavírus, sendo representada pelo vírus SARS-CoV-2 (CAMPOS *et al.*, 2020). Pouco tempo depois da descoberta do primeiro caso de infecção pelo agente etiológico, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em janeiro de 2020 decretou Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Este que é o mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Em março do mesmo ano a organização anunciou que a crise se qualificava como uma pandemia (OPAS/OMS, 2020).

O surto mundial da doença do Coronavírus 2019 (Covid-19), em maior ou menor grau, afetou o comportamento da sociedade global, seja diretamente ou não, conforme indicam Rodrigues e Costa (2021). A partir de então, pesquisadores ao redor do mundo se mobilizaram para entender as implicações dessa nova realidade na vida humana. Apesar do número crescente de estudos sobre os impactos dessa crise sanitária, ainda há escassez de *papers* brasileiros sobre os impactos neurológicos em crianças, é com vistas nessa carência que emerge o interesse pela temática. Esta pesquisa reunirá os trabalhos que foram publicados entre 2020-2024 a respeito das consequências do SARS-CoV-2 no neurodesenvolvimento infantil, para analisar as possíveis relações entre a infecção pelo vírus e prejuízos neurodesenvolvimentais em crianças com idades entre 0 e 5 anos.

O neurodesenvolvimento segundo Bee e Boyd (2011), começa durante a fase gestacional e nos anos iniciais de vida o cérebro adquire a configuração base para sustentar as etapas porvir. Portanto, é imprescindível deter especial atenção nesse estágio da vida, posto que será o ‘alicerce’ fundante para os demais estágios. Além disso, pesquisas indicam que o “desenvolvimento cerebral é um processo complexo, dinâmico e condicionado a aspectos biológicos, culturais e ambientais” (CRESPI; NORO; NÓBILE, 2020, p. 1517). Por esse motivo há necessidade de observar não apenas do ponto de vista biológico, mas cultural e ambiental.

Conforme Crespi *et al.* (2020) os três primeiros anos de vida são momentos cruciais para a definição da arquitetura cerebral do sujeito, uma vez que nesse momento, em resposta a interação entre fatores biológicos, experiências e relações interpessoais a criança experimenta diversas e intensas transformações basílicas nessa estrutura. O cérebro em desenvolvimento é vulnerável a diversos tipos de variáveis ambientais em sua maturação, incluindo interações sociais, nutricionais e infecções por patógenos, como o SARS-CoV-2. Quanto a isso Dubey *et*

al. (2022) revela que embora sejam relativamente raras, o SARS-CoV-2 pode ser transmitido verticalmente, isto é, de mãe para feto, e nesses casos há evidências de neuro invasão, um dos meios é através de células imunes, os autores explicam que:

A ativação imunológica materna pode levar à hipomielinização, ativação microglial, danos à substância branca e redução da neurogênese no feto em desenvolvimento. Além disso, a ativação imunológica materna pode perturbar o eixo hipotálamo-hipófise adrenal (HPA) materno ou fetal, levando a alterações no neurodesenvolvimento. (DUBEY *et al.*, 2022, p. 01, tradução nossa)

Esta pesquisa parte do conceito de neurodesenvolvimento definido por Amaral *et al.* (2021) como sendo processos que originam, estruturam e reestruturam o sistema nervoso, tendo início ainda nos primeiros estágios do crescimento embrionário até a idade adulta. “Em outras palavras, é o desenvolvimento do sistema nervoso como um todo” (AMARAL *et al.*, p.8, 2021). Isto é, o neurodesenvolvimento diz respeito a maturação do sistema nervoso, desde a gestação até a fase adulta.

A pergunta norteadora da presente pesquisa é a seguinte: “*Houve prejuízo no neurodesenvolvimento de crianças infectadas pelo SARS-CoV-2, seja durante a gestação, seja após o nascimento até os 5 anos de idade?*”.

Hipótese assumida é que a exposição ao patógeno modificou o curso do neurodesenvolvimento infantil, uma vez que pesquisas recentes identificaram que o coronavírus pode causar complicações extensas no organismo humano, pois, apesar de ter como alvo os pulmões, a escassez de oxigênio pode impactar entre outros órgãos o cérebro (CAMPOS *et al.*, 2020).

Apesar da vasta literatura fruto de pesquisas que buscam entender os impactos do SARS-CoV-2 em jovens e adultos, atualmente, constata-se uma escassez de revisão sistemáticas a nível internacional e nacional com objetivo de investigar os efeitos do patógeno no neurodesenvolvimento infantil. Uma pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde e na PubMed identificou apenas 3 revisões abordando questões similares e posto o contexto de rápida mutação do vírus, podem ser consideradas desatualizadas, vale destacar que nenhuma foi realizada por pesquisadores brasileiros.

Deste modo, o presente trabalho pode contribuir com pesquisadores sobre a necessidade de enfoque nessa hiato científico. Considerando que após a instalação do estado de pandemia pela OMS, houve um aumento vertiginoso de estudos com objetivo de traçar os desdobramentos do vírus na população em geral, inclusive em crianças, urge então a necessidade de erguer este

trabalho a partir da revisão sistemática para conhecer os impactos pós-infecção no campo do neurodesenvolvimento infantil.

Embora a parcela da população considerada grupo de risco incluía principalmente pessoas com idade avançada, sobretudo aquelas com condições cardiovasculares, hipertensão e diabetes (BORGES; CRESPO, 2020). A Covid-19 tem se mostrado dinâmica e a cada nova cepa do vírus o grau de imprevisibilidade do patógeno aumenta, independente do perfil do infectado (FIGUEIREDO *et al.*, 2021), fato que exige de nós, pesquisadores, atenção para além do grupo inicialmente considerado de risco. O objetivo da presente revisão foi analisar as possíveis correlações entre a infecção por SARS-CoV-2 e o prejuízo no neurodesenvolvimento em crianças que tiveram contato com vírus durante a gestação ou em fases iniciais da vida (0-5 anos).

A primeira seção do trabalho será destinada a apresentar a etiologia do SARS-CoV-2 na espécie *homo sapiens*. O artigo subdivide-se em quatro seções que seguem o formato IMRD (Introdução, Método, Resultados, Discussão), com acréscimo de uma seção para fundamentação teórica. Na primeira parte temos a introdução, na qual apresento a trajetória do vírus e os principais conceitos e palavras-chaves utilizados no texto, bem como elementos do desenvolvimento desta pesquisa. Na segunda seção descrevo a metodologia e os procedimentos metodológicos do trabalho. Em seguida, trago a fundamentação teórica do trabalho, com os elementos que nortearam a pesquisa. Por fim, apresento em sessão única os resultados e discussão, com as descobertas encontradas.

1.1 Problema de pesquisa

A infecção por SARS-CoV-2 impactou o neurodesenvolvimento infantil, incluindo neonatos nascidos de mulheres grávidas com diagnóstico de contaminação?

Quadro 1 - Componentes da pergunta de pesquisa, seguindo-se o anagrama PICOS

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	Crianças (0-5 anos)
Intervenção	I	SARS-CoV-2

Comparação	C	Não ter contato algum com SARS-CoV-2
Desfecho	O	Neurodesenvolvimento comprometido
Tipo de Estudo	S	Revisão Sistemática

Fonte: Elaborado pelo autor.

2 METODOLOGIA

Esta pesquisa possui caráter bibliográfico e é guiada pela revisão sistemática, posto que “Revisões sistemáticas de boa qualidade são consideradas o melhor nível de evidência para tomadas de decisão.” (GALVÃO & PEREIRA, 2014, p. 183). Vale ressaltar que este tipo de estudo é considerado retrospectivo e secundário, pois ancora-se na qualidade das fontes primárias (SAMPAIO; MANCINI, 2007). Realizou-se uma adaptação dos parâmetros protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) versão atualizada 2020 (PAGE *et al.*, 2021).

O PRISMA é um protocolo que foi desenvolvido na intenção de tornar mais transparente e completo o relato de revisões sistemáticas. Ele é composto por um artigo de declaração, que consiste em uma lista de verificação com 27 itens, que contém recomendações detalhadas de cada item; um artigo de desenvolvimento, que descreve as etapas do trabalho e justifica as modificações nos itens do PRISMA 2009 versão original; e um artigo para explicação e elaboração atualizada do prisma 2020.

Em 16 de julho de 2024, o proponente deste manuscrito utilizou dois bancos de dados de saúde, quais sejam: Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed. Valeu-se dos seguintes descritores: ((((((((((COVID-19) OR (Coronavirus)) OR (Corona-vírus)) OR (Corona Virus)) OR (COVID)) OR (COVID19)) OR (SARS CoV 2)) OR (SARS-CoV)) OR (SARS-CoV-2)) AND (neurodevelopment)) AND (pregnancy). As pesquisas foram selecionadas após a leitura na íntegra de acordo com os critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão adotados para a seleção dos artigos nas bases foram: estudos experimentais e observacionais. Além das palavras-chaves utilizar-se-á os filtros de data, trabalhos desenvolvidos entre os anos de 2020 e 2024 e seleção por área de conhecimento, ciências da saúde, como psicologia, neurociência e medicina. Além disso, os artigos selecionados estavam todos escritos em inglês e eram trabalhos originais. Nesse contexto, este estudo procurou oferecer uma contribuição na área das ciências da saúde.

Em relação à população, incluiu-se pesquisas cujo público alvo eram crianças (idade \leq 05 anos) expostas ao SARS-CoV-2 ou fetos cujas mães, durante a gestação, também tenham sido expostas ao agente etiológico.

Os artigos foram, inicialmente, identificados a partir da triagem dos títulos e posteriormente dos resumos, excluiu-se aqueles estudos que os dados estavam duplicados, mesmo que encontrados em plataformas diferentes, feito essa seleção, aqueles considerados elegíveis, foram alvo de escrutínio do texto completo. Os resumos e artigos que exigiram algum

tipo de tradução foram submetidos à utilização da ferramenta *Google* tradutor. A extração dos dados dos artigos incluídos foi realizada pelo proponente da pesquisa utilizando uma planilha Excel padronizada que contem os seguintes dados: identificação do documento (ID do artigo), título do artigo, objetivo, nome dos autores, ano de publicação, tipo de pesquisa, características dos participantes e resultados.

2.1 Procedimentos Metodológicos

Conforme apresentado anteriormente a metodologia da presente pesquisa será bibliográfica amparada na revisão sistemática, pois tenciona, por meio de uma sequência de passos, sistematizar a utilização de métodos para reunir e compilar descobertas de pesquisas que abordam uma questão claramente formulada (PAGE *et al.*, 2021). A escolha por esta metodologia surgiu quando decidiu-se reunir os achados de outros cientistas sobre os efeitos do SARS-CoV-2 no neurodesenvolvimento infantil, uma vez que esta pesquisa tenciona reunir informações sobre trabalhos em nível internacional publicados nas bases de dados apresentadas na seção anterior.

Na primeira etapa realizou-se uma busca, no dia 16 de julho, pelos seguintes descritores: ((((((((((COVID-19) OR (Coronavirus)) OR (Corona-virus)) OR (Corona Virus)) OR (COVID)) OR (COVID19)) OR (SARS CoV 2)) OR (SARS-CoV)) OR (SARS-CoV-2)) AND (neurodevelopment)) AND (pregnancy). O lapso temporal foi de 4 anos (2020-2024), a base de dados PubMed, retornou 73 registros identificados dos quais 41, após leitura do título foram considerados elegíveis.

Aplicou-se os mesmos descritores na Biblioteca Virtual em Saúde que retornou 75 registros identificados dos quais 41 foram eleitos para análise do resumo. Após a análise preliminar dos dados, verificou-se que a maior parte dos artigos eram duplicados, depois de eliminá-los de ambas os repositórios restaram apenas 46 registros para análise.

Na etapa posterior, observou-se que somente 27 registros deveriam ser alvo de leitura integral do texto. Neste momento realizou-se o exame e concluiu-se que destes apenas 15 atendiam aos critérios de elegibilidade supracitados para a pesquisa, a partir de então extraiu-se os dados que serão apresentados na seção resultados e discussões. O fluxograma do processo de seleção dos artigos está representado na Figura 01.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Pesquisas realizadas por Allotey J. *et al.* (2020) demonstraram que cerca de 10% das mulheres grávidas atendidas em hospitais eram suspeitas de ter ou tiveram diagnóstico de covid-19, vale destacar que “as gestantes constituem um dos grupos mais vulneráveis a serem acometidas por esta infecção viral, devido às alterações anatômicas, reprodutivas, endócrinas e imunológicas” (DUBEY *et al.*, 2022, p. 02, tradução nossa). Este fenômeno demonstra a necessidade de entender as implicações dessa incidência diagnóstica para o bebê.

Há uma sigla muito conhecida no meio médico para se referir a um grupo de patógenos que são transmitidos de gestantes para seus filhos via infecção congênita, TORCH é a sigla e refere-se a toxoplasma gondii, vírus da rubéola, Citomegalovírus (CMV), vírus Herpes Simplex (HSV) e outros patógenos, quais sejam: enterovírus, listeria monocytogenes, mycobacterium tuberculosis, parvovírus B-19, treponema pallidum, trypanozoma cruzi, hepatite vírus B, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), vírus varicela-zoster (COFRE *et al.*, 2016). Verificou-se que os patógenos aos quais essa sigla faz menção podem induzir grandes malformações cerebrais, inclusive microcefalia e distúrbios do neurodesenvolvimento (SHET, 2021). Portanto, uma vez que há evidências da transmissão vertical do SARS-CoV-2, uma das primeiras perguntas a serem feitas é, existe potencial perigo para o desenvolvimento neurológico dessa transmissão?

Outrossim, uma das vias de potencial prejuízo para o sistema nervoso dos fetos e neonatos é através da resposta imunológica exagerada que o SARS-CoV-2 pode provocar (DANG *et al.*, 2020). Isto ocorre pela “ativação excessiva de células imunológicas e produção de uma grande quantidade de interferon ou uma tempestade de citocinas” (DANG *et al.*, p. 1953, 2020, tradução nossa) o que, por sua vez, pode causar danos ao tecido nervoso em formação. Esta resposta agressiva pode desencadear efeitos adversos nos fetos, contudo, o próprio autor destaca a importância de estudos mais aprofundados para avaliar esses efeitos no longo prazo.

O desenho metodológico eleito para realização deste estudo é a revisão sistemática, pois visa sistematizar a utilização de métodos com o intuito de reunir e sintetizar descobertas de estudos que abordam uma questão claramente formulada (PAGE *et al.*, 2021).

Apesar da escassez de pesquisas, ainda no início da pandemia, em 2020, vários pesquisadores (ELLUL *et al.*, 2020; FIGUEIREDO *et al.*, 2021) indicaram que direta ou indiretamente a infecção por SARS-CoV-2 era potencialmente prejudicial para o cérebro do feto.

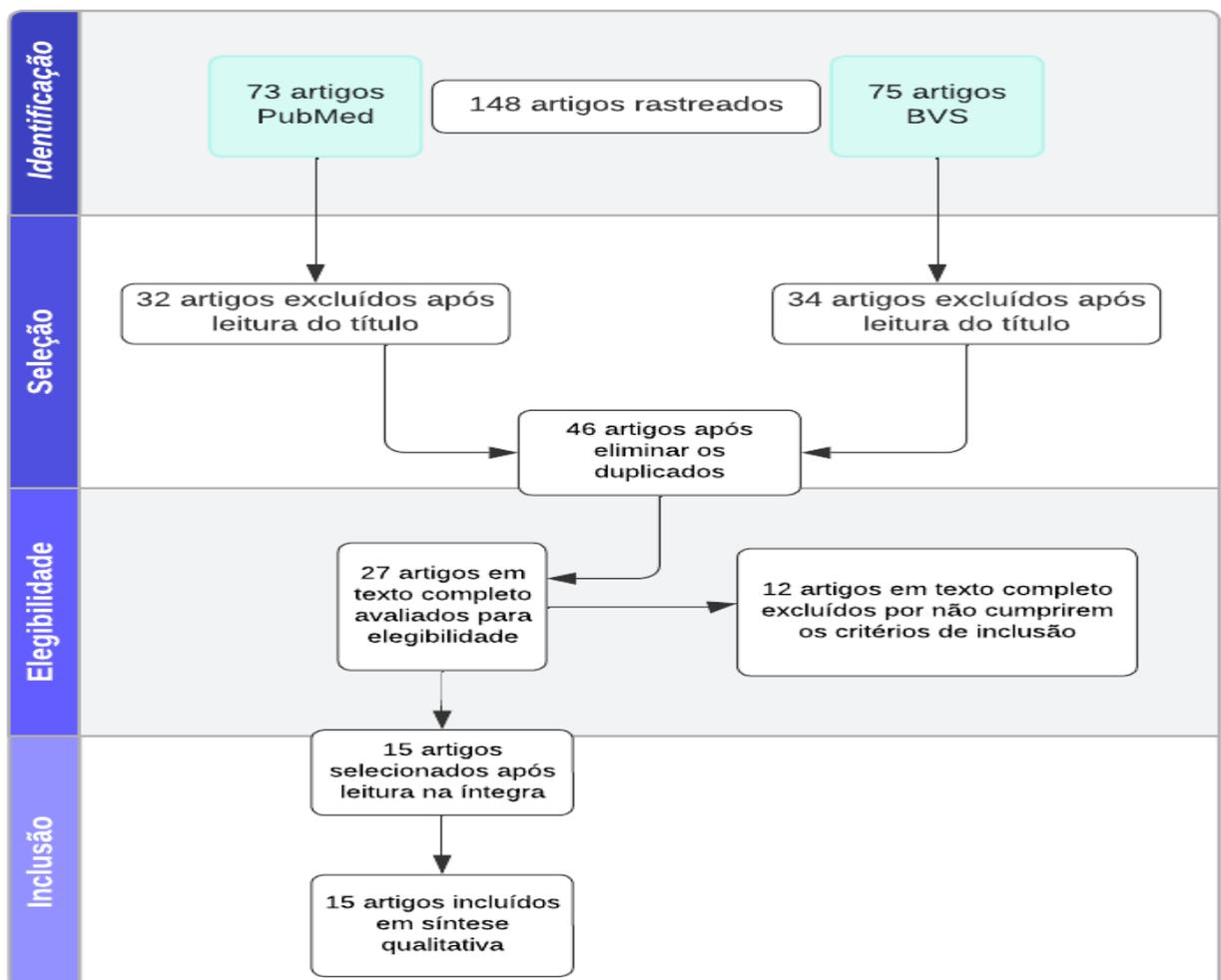
Mas, apesar desta conclusão, todos destacaram a necessidade de mais pesquisas para determinar a dimensão do potencial nocivo do vírus no cérebro em desenvolvimento.

Logo, este estudo justifica-se pela necessidade e relevância em reunir a produção de conhecimento publicado sobre os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 no público infantil. Uma vez que, desde a eclosão da pandemia inúmeros trabalhos têm sido publicados e estes carecem de unificação para entendermos a integralidade das reações do coronavírus no corpo humano, a partir de então será possível fornecer explicações para os pais, cuidadores e profissionais de saúde sobre o que implica e quais os cuidados com crianças que foram infectadas. Por fim, cabe também ressaltar o importante papel de destaque que a universidade pública brasileira tem desempenhado no enfrentamento da covid-19, desde o início da pandemia (GIMENEZ, 2023), e que este trabalho emerge como mais uma chama desse esforço.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, identificaram-se 148 artigos, destes, 73 eram da PubMed e os outros 75 registros foram extraídos da BVS. 32 registros da PubMed foram excluídos após a leitura do título, ao passo que este mesmo processo ocorreu na BVS resultando na exclusão de 34 registros. Na etapa posterior, após a eliminação dos estudos duplicados e adequação ao PICOS, foram excluídos 36 artigos. Dos 46 eleitos para avaliação da integralidade do texto, apenas 15 foram incluídos para compor esta revisão, pois atendiam a todos os critérios de elegibilidade supracitados. Segue fluxograma do processo de seleção dos artigos é apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do levantamento e seleção dos artigos científicos



Fonte: Elaborado pelo autor.

Os 15 artigos selecionados foram publicados entre 2020 e 2024, e os resultados constituem amostras de diferentes países do ocidente. Apenas um (01) estudo era do tipo ambispectivo coorte, nove (09) eram do estudos de coorte prospectivo, em um (01) o desenho

da pesquisa não foi informado pelos autores, três (03) foram definidos como estudo de coorte observacional, um (01) estudo observacional e comparativo.

Quadro 2 - Informações gerais sobre os artigos revisados

Autor/ano	Título	Desenho de Pesquisa	Resultados
Aldrete-Cortez <i>et al.</i> (2022)	Infants prenatally exposed to SARS-CoV-2 show the absence of fidgety movements and are at higher risk for neurological disorders: A comparative study	Estudo observacional e comparativo	Bebês expostos ao SARS-CoV-2 no período pré-natal correm o risco de desenvolver prejuízo no neurodesenvolvimento.
Araujo Junior <i>et al.</i> (2023)	Neuroimaging assessment of pediatric cerebral changes associated with SARS-CoV-2 infection during pregnancy	Estudo de coorte prospectivo	A infecção materna demonstrou potencial deletério para a zona do conteúdo de mielina.
Ayed <i>et al.</i> (2022)	Neurodevelopmental outcomes of infants born to mothers with SARS-CoV-2 infections during pregnancy: a national prospective study in Kuwait	Estudo de coorte prospectivo	A maioria (90%) dos bebês nascidos de mães com infecções por SARS-CoV-2 durante a gravidez não apresentou atraso no desenvolvimento, apenas 10% apresentaram.
Colom <i>et al.</i> (2023)	Clinical outcomes and antibody transfer in a cohort of infants with in utero or perinatal exposure to SARS-CoV-2 (Coronascope Study)	Estudo prospectivo observacional	A maioria dos bebês nascidos de mães com covid-19 durante a gravidez eram bebês saudáveis sem déficits no neurodesenvolvimento no primeiro ano de vida.
Fajardo-Martínez <i>et al.</i> (2024)	Neurodevelopmental delay in children exposed to maternal SARS-CoV-2 in-utero	Estudo de coorte observacional	Crianças expostas à covid-19 pré-natal têm uma frequência dez vezes maior de atraso no desenvolvimento.

Firestein <i>et al.</i> (2023)	Assessment of Neurodevelopment in Infants With and Without Exposure to Asymptomatic or Mild Maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy	Estudo de coorte prospectivo	Nenhuma associação foi encontrada entre infecção materna leve ou assintomática por SARS-CoV-2 durante a gravidez e cognição, linguagem ou desenvolvimento motor infantil.
Hill <i>et al.</i> (2023)	Maternal SARS-CoV-2 exposure alters infant DNA methylation	Estudo observacional	Sugere que a exposição ao SARS-CoV-2 no útero altera a metilação de genes em vias que desempenham um papel no neurodesenvolvimento.
Jackson <i>et al.</i> (2024)	Association of antenatal or neonatal SARS-COV-2 exposure with developmental and respiratory outcomes, and healthcare usage in early childhood: a national prospective cohort study	Estudo de coorte prospectivo populacional	A exposição pré-natal ou neonatal à infecção por SARS-CoV-2 foi associada a um desenvolvimento socioemocional mais pobre aos dois anos de idade, em termos de diferença nas pontuações e aumento do risco de atraso.
Mulkey <i>et al.</i> (2022)	Neurodevelopment in infants with antenatal or early neonatal exposure to SARS-CoV-2	Estudo prospectivo de coorte	A exposição precoce ao SARS-CoV-2 pode impactar o neurodesenvolvimento, especialmente entre bebês expostos no útero a pais gestacionais sintomáticos.
Munian <i>et al.</i> (2021)	Outcome of Neonates Born to COVID-Positive Women at 6 Months of Age	Estudo observacional	Não identificou diferença no neurodesenvolvimento entre bebês infectados e não infectados nascidos de mães positivas para SARS-CoV-2.

Pinheiro <i>et al.</i> (2024)	Effects of SARS-CoV-2 gestational exposure and risk factors on neurodevelopment until 12 months: A prospective cohort study in Brazil	Estudo de coorte prospectivo	A exposição gestacional ao SARS-CoV-2 não aumentou o risco de atraso no desenvolvimento.
Rajavel <i>et al.</i> (2024)	Maternal and neonatal outcomes during COVID-19 pandemic and pre-pandemic in an urban slum in North India - A community-based ambispective cohort study	Estudo de ambispectivo de coorte	Bebês nascidos durante a pandemia de covid-19 foram relatados como tendo marco de desenvolvimento inapropriado 3 meses após o parto.
Santos <i>et al.</i> (2024)	Developmental impairment in children exposed during pregnancy to maternal SARS-CoV-2: A Brazilian cohort study.	Estudo de coorte prospectiva	A exposição ao SARS-CoV-2 foi associada ao comprometimento do neurodesenvolvimento.
Shook <i>et al.</i> (2024)	Maternal SARS-CoV-2 impacts fetal placental macrophage programs and placenta-derived microglial models of neurodevelopment	Não informado	A infecção materna por SARS-CoV-2 na gravidez foi associada a alterações significativas nas células de Hofbauer.
Shuffrey <i>et al.</i> (2022)	Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection	Estudo de coorte prospectivo	O nascimento durante a pandemia de covid-19 está associado a diferenças no neurodesenvolvimento aos 6 meses de idade.

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.1 SARS-CoV-2 e os bebês

O primeiro trabalho apresentado na tabela é de autoria de Aldrete-Cortez *et al.* (2022), que afirma que bebês que foram expostos ao SARS-CoV-2 durante a gestação correm o risco de desenvolver desde distúrbios neurológicos de menor prejuízo até distúrbios neurológicos sérios. Todavia afirma que suas conclusões devem ser confirmadas com pesquisas que visem

acompanhar o desenvolvimento dessas crianças. A amostra do estudo foi extraída de hospitais da Cidade do México entre maio de 2020 e março de 2021, um total de 56 bebês (28 expostos ao vírus e 28 grupo controle) com gestação a partir de 36 semanas atenderam aos critérios de inclusão. O estudo foi observacional e comparativo, as avaliações observacionais foram não intrusivas para os bebês, a comparação do repertório motor precoce foi realizada a partir da avaliação detalhada do repertório motor precoce.

Araujo Junior *et al.* (2023) buscaram caracterizar as consequências dos estados inflamatórios maternos e fetais no sistema nervoso central de recém-nascidos após infecção materna por SARS-CoV-2. Para isso, conduziram um estudo de coorte prospectivo longitudinal de junho de 2020 a dezembro de 2021, com acompanhamento de recém-nascidos de mães expostas ou não à infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação. A análise cerebral incluiu dados de ultrassonografias cranianas e elastografia cerebral baseada em ultrassom. A amostra continha 219 crianças, das quais as mães de 201 tinham sido expostas ao vírus. A infecção materna demonstrou estar associada ao comprometimento zonal do conteúdo de mielina. Apesar dos achados morfológicos serem sutis, a pesquisa aponta que a infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez está associada a alterações encefálicas.

Realizado no Kuwait, o trabalho de Aayed *et al.* (2022) tinha o objetivo de avaliar os resultados do neurodesenvolvimento em neonatos nascidos de mães com infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação. Utilizou como método de extração de dados a aplicação do Ages and Stages Questionnaire, 3ª edição (ASQ-3) para mensurar, com lapso temporal de 10 a 12 meses, o estado do neurodesenvolvimento de 298 bebês. Cerca de 90% dos bebês nascidos de mães com infecção pelo patógeno durante a gravidez obtiveram resultados adequados, todavia 10% apresentaram atraso no desenvolvimento. Outrossim, perceberam que o risco de atraso no desenvolvimento entre bebês foi maior cujas mães tiveram SARS-CoV-2 durante o primeiro e segundo trimestre, em comparação com aquelas durante o terceiro trimestre.

A pesquisa de Colom *et al.* (2023) desenvolvida na Espanha, realizou exames em 94 grávidas e 95 bebês a partir de 1-3 meses, sendo eles exame neurológico e físico, ultrassom craniano, Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) para SARS-CoV-2 em swab nasofaríngeo e sorologia para SARS-CoV-2, exame auditivo por meio da resposta auditiva automatizada ao nascer e logo depois aos 6 meses em estado estável e a escala Bayley-III para avaliar o neurodesenvolvimento aos 6 meses. Dos resultados obtidos nesse primeiro ano de vida, apenas 50% dos bebês tiveram resultado sorológico positivo e todos eram bebês sem perda auditiva e com o neurodesenvolvimento normal em 96% deles. Dessa maneira, não

houve prejuízo no neurodesenvolvimento e na audição causado pela exposição de bebês durante a gestação a COVID-19.

O artigo intitulado *Neurodevelopmental delay in children exposed to maternal SARS-CoV-2 in-utero* (FAJARDO-MARTÍNEZ *et al.*, 2024) busca avaliar, por meio de comparação com sujeitos pré-covid-19, os resultados do neurodesenvolvimento pediátrico em crianças nascidas de mães com infecção pelo vírus confirmada em laboratório durante a gestação. Para tanto utilizam o as Escalas Bayley de Desenvolvimento de Bebês e Crianças Pequenas, 3ª edição (Bayley-III) e o ASQ-3 em uma amostra de 300 crianças no total. O trabalho indica que as crianças que foram expostas à covid-19 no período pré-natal possuem frequência 10 vezes maior de atraso no neurodesenvolvimento quando comparadas ao grupo controle.

Firestein (2023) buscou avaliar se a infecção materna leve ou assintomática por SARS-CoV-2, em comparação com a ausência de infecção durante a gravidez, está associada a diferenças no desenvolvimento neurológico de bebês entre 5 e 11 meses de idade. A amostra do estudo é composta por 407 bebês de Nova York, Salt Lake City e Birmingham. Utilizando o Developmental Assessment of Young Children, segunda edição (DAYC-2) para a avaliação, os autores concluíram que não houve associação entre a infecção e déficits no neurodesenvolvimento.

Para Hill *et al.* (2022) em uma pesquisa realizada na Austrália com 8 mães e bebês, em que 4 delas foram expostas ao vírus da covid-19 durante a gravidez e 4 não, buscou identificar por meio dessa amostra alterações na metilação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), a modificação covalente do DNA (Oliveira *et al.*, 2010), e conseqüentemente o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento. Por meio de esfregaço bucal das 8 crianças, concluíram a partir dos resultados que a SARS-CoV-2 altera a metilação de diferentes vias genéticas que possuem função no neurodesenvolvimento. No entanto, é importante ressaltar a pequena quantidade de participantes que constituiu a amostra.

A pesquisa de Jackson *et al.* (2024) foi realizada com crianças que nasceram entre março de 2020 e fevereiro de 2021 na Inglaterra e no País de Gales. Seu objetivo era investigar o impacto da exposição pré-natal e neonatal a partir dos resultados respiratórios e de desenvolvimento de crianças e no uso de cuidados de saúde aos dois anos de idade. A avaliação do desenvolvimento infantil foi realizada utilizando o ASQ-3 e o Ages and Stages Questionnaire Sócio-Emocional, 2ª edição. Ao final da pesquisa apontaram que a exposição pré-natal ou neonatal ao patógeno foi associada apenas a um desenvolvimento socioemocional mais pobre em crianças aos dois anos de idade, em relação à diferença de scores e aumento de risco de atraso.

Mulkey *et al.* (2022) procurou determinar o impacto da exposição precoce ao SARS-CoV-2 no neurodesenvolvimento. A amostra do estudo foi composta por trinta e quatro bebês, em que a análise do neurodesenvolvimento foi realizada através do ASQ-3, além disso realizaram também exames neurológicos. A conclusão da pesquisa foi que a exposição precoce ao SARS-CoV-2 pode impactar o neurodesenvolvimento, especialmente entre bebês expostos no útero a mães que durante a gravidez foram pacientes sintomáticas.

O trabalho de Munian *et al.* (2021) acompanhou 127 de 131 bebês aos 6 meses de idade, dados como neonatos de mães positivas de SARS-CoV-2 de outra pesquisa, para avaliar o neurodesenvolvimento e o crescimento a partir método Amiel-Tison, “avaliação evolutiva de tono e reflexos, assim como de orientação visual e auditiva” (Moreira *et al.*, 2004), e Perfil de Desenvolvimento (DP3). Das 127 crianças, 19 testaram positivo e 108 negativo, os 19 tiveram mais sintomas de sepse, pneumonia e internação hospitalar mais extensa logo após o nascimento. Apesar desses fatos, não houve alteração significativa identificada pelas avaliações utilizadas no neurodesenvolvimento, crescimento e readmissão hospitalar em bebês infectados tanto quanto em não infectados.

Pinheiro *et al.* (2024) também conduziram um estudo no Brasil, desta vez, com o objetivo de analisar os efeitos da exposição gestacional ao SARS-CoV-2 no neurodesenvolvimento até os 12 meses de idade. A pesquisa foi realizada em cinco municípios do Sudeste do Brasil, entre agosto de 2021 e setembro de 2022. A avaliação de desenvolvimento dos neonatos foram feitas em dois momentos, aos 6 e 12 meses por meio do Survey of Wellbeing of Young Children-Brazilian Version (SWYC-BR), em tradução livre: Pesquisa de Bem-Estar de Crianças Pequenas – Versão Brasileira.

Embora seu trabalho tenha sido realizado apenas no sudeste brasileiro, com uma amostra de 449 bebês, incluindo grupo exposto e o controle, traz resultados bastante interessantes. Os autores concluíram que a exposição gestacional ao SARS-CoV-2 não aumentou o risco de atraso no desenvolvimento, entretanto, destacam que a infecção no primeiro trimestre de gestação elevaram substancialmente o risco de atraso no desenvolvimento em 12 meses. Ademais, descobriram que “o parto cesáreo e a suspeita de depressão materna aumentaram o risco de atraso no desenvolvimento, independentemente da exposição ao vírus” (PINHEIRO *et al.*, p. 8, 2024, *tradução nossa*). Isto corrobora com os resultados da pesquisa realizada por Ayed *et al.* (2024) realizada no Kuwait.

O manuscrito de Rajavel e col (2024) busca avaliar os resultados maternos e neonatais durante a covid-19 e compará-los com os do período pré-pandêmico (ou seja, 2019). A avaliação do neurodesenvolvimento do recém-nascido foi realizada através do Trivandrum

Developmental Screening Chart (TDSC). Eles concluíram que recém-nascidos nascidos durante a pandemia de COVID-19 foram relatados como tendo marco de desenvolvimento inapropriado 3 meses após o parto. Não obstante, destacam a necessidade de uma avaliação abrangente do neurodesenvolvimento, pois utilizaram uma ferramenta simples para avaliar os marcos neurodesenvolvimentais.

O estudo de Santos *et al.* (2024) investiga os efeitos da infecção materna por SARS-CoV-2 durante a gestação no neurodesenvolvimento dos filhos durante o primeiro ano de vida. Para atingir esse objetivo realiza um estudo de coorte prospectivo em uma área de baixa renda do Brasil, com um grupo controle e um exposto. O neurodesenvolvimento das crianças (amostra de 137) foi avaliado por meio de dois instrumentos, quais sejam, o guia de Monitoramento do Desenvolvimento Infantil no contexto do Gerenciamento Integrado de Doenças Infantis para ambos os grupos e o ASQ-3 para o grupo exposto. Os autores concluíram que a prevalência de comprometimento do neurodesenvolvimento usando o ASQ-3 foi de 35,7% em 4 meses de investigação, 7% em 6 meses e 32,1% em 12 meses, esses números indicam que a infecção pode ser associada a certo prejuízo no neurodesenvolvimento.

O estudo prospectivo desenvolvido por Shook *et al.* (2024), incluiu 24 gestantes, parte delas com diagnóstico confirmado por meio de teste Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) nasofaríngeo. Foi utilizado sequenciamento de RNA para demonstrar que as subpopulações de células de Hofbauer (HBCs) revelam configuração celular distinta com certos grupos de hbc's afetados pelo SARS-CoV-2. Além disso, realizou-se uma revisão manual dos prontuários eletrônicos de saúde dos fetos ou neonatos com intuito de avaliar a presença de diagnóstico associados ao neurodesenvolvimento considerado anormal.

Os autores descobriram que a infecção materna por SARS-CoV-2 na gravidez, apesar de distante do parto e na ausência de infecção placentária, foi associada a alterações significativas nas células de HBCs, essas células são responsáveis por prevenir a transmissão vertical (FERREIRA; LIMA, 2018). Além disso, os conglomerados de células de Hofbauer afetadas mostravam marcas consistentes de neuroinflamação e doença neurológica. Todavia, os autores destacam que a amostra é demasiada pequena e são necessários mais estudos para corroborar os achados.

O estudo dirigido por Shuffrey *et al.* (2022) procurou investigar possíveis associações entre o neurodesenvolvimento de bebês aos 6 meses, a exposição intrauterina ao vírus e o nascimento durante a pandemia, independente da infecção das mães. A metodologia utilizada pelos autores foi a avaliação por meio do teste ASQ-3 de 317 bebês, sendo 114 expostos, 141 não expostos e 72 nascidos anteriores ao período de pandemia. Por meio dos dados coletados

conclui-se que o nascimento durante a pandemia resultou em disparidades no neurodesenvolvimento, não havendo relação com a exposição intrauterina ao coronavírus.

De todas as pesquisas apresentadas, um total de seis trabalhos (AYED *et al.*, 2022; FAJARDO-MARTÍNEZ *et al.*, 2024; JACKSON *et al.*, 2024; MULKEY *et al.*, 2022; SANTOS *et al.*, 2024; SHURFFREY, *et al.*, 2022) utilizaram o Ages & Stages Questionnaires, Third Edition - ASQ-3 como instrumento de aferição dos prejuízos no neurodesenvolvimento. Este é um instrumento de fácil utilização cujo objetivo é realizar a triagem e acompanhamento do desenvolvimento infantil (CRUZ; DIAS; PEDROSO, 2014).

O ASQ-3 mensura habilidades em cinco domínios do desenvolvimento infantil, quais sejam, Comunicação, Motor Grosso, Motor Fino, Resolução de Problemas e Pessoal-Social. Ele foi projetado para ser utilizado em crianças de 1 mês a 5 anos e meio. Isto potencializa a chance de viés nos resultados, em virtude desse fato é importante que mais pesquisas sejam pesquisas no futuro, a fim buscar uma amostra mais heterogênea.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa buscou compreender o impacto no neurodesenvolvimento infantil de um agente etiológico capaz de engendrar uma pandemia em poucos meses. Observa-se que a quantidade de produção científica com essa intenção é considerada baixa, portanto o levantamento de dados foi comprometido, obtendo apenas 15 resultados adequados aos critérios de inclusão.

A maioria dos trabalhos revisados nos leva a crer que a exposição ao vírus, sobretudo pré-natal, provoca prejuízos no neurodesenvolvimento dos fetos. Pesquisas como a de Fajardo-Martínez *et al.* (2024) sugerem que a exposição pré-natal pode resultar em uma frequência até 10 vezes maior de atraso no neurodesenvolvimento. Além disso, a infecção no primeiro trimestre de gravidez aumenta consideravelmente o risco de atraso no desenvolvimento (AYED *et al.*, 2022; PINHEIRO *et al.*, 2024), encontrou-se até mesmo evidências de uma associação entre SARS-CoV-2 e alterações encefálicas nos bebês (ARAUJO JUNIOR *et al.*, 2023).

Ademais, destaca-se a necessidade de estudos adicionais para verificar o potencial de longo prazo de crianças com exposição ao SARS-CoV-2 e para monitorar seu desenvolvimento e determinar se o comprometimento nos anos iniciais de vida persiste mais tarde na infância. Além disso, alguns pesquisadores (SANTOS, *et al.*, 2024) instigam a criação de diretrizes específicas para um eficaz acompanhamento de crianças com o intuito de mitigar os efeitos de longo prazo na saúde das crianças. Por fim, destaca-se que o acompanhamento de longo prazo das consequências da infecção pode fornecer uma melhor compreensão da doença e seu impacto no neurodesenvolvimento.

O presente trabalho contribui na compilação dos estudos mais recentes sobre o impacto do SARS-CoV-2 no neurodesenvolvimento infantil, uma vez que vários trabalhos ao redor do globo haviam sido publicados, todavia tratava-se de estudos em várias partes do mundo e este trabalho foi capaz de unir os resultados de algumas dessas pesquisas. Ademais, nas duas bases de dados pesquisadas foi encontrada apenas três (03) revisão sistemática, nenhuma do ano em curso, tampouco brasileira.

Outrossim, apesar da necessidade de mais pesquisas, os dados indicam a importância de continuar observando as crianças vítimas de infecção por SARS-CoV-2 para dimensionar o risco e implementar intervenção precoce para mitigar os potenciais efeitos deletérios no desenvolvimento socioemocional para aqueles que precisam.

Durante o desenvolvimento deste manuscrito, identificou-se algumas possibilidades de contribuição neste objeto de estudo, quais sejam, a realização periódica de revisões, uma vez

que a produção de estudos sobre os efeitos do SARS-CoV-2 avança rapidamente. A cada novo estudo surgem novos dados que merecem ser discutidos e somados aos anteriores a fim de promover maior crescimento científico.

Constatou-se que as futuras revisões sistemáticas devem utilizar mais bases de dados a fim de apanhar um número maior de trabalhos para escrutínio, pois é inequívoco que o fato desta pesquisa ter sido restrita a apenas duas bases de dados, PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, pode ser caracterizado como uma limitação dessa pesquisa. Além disso, boa parte dos registros obtidos utilizam como instrumento de trabalho apenas o Ages and Stages Questionnaire, 3ª edição. Por fim, com o aumento da vigilância, existe a oportunidade de avançar a compreensão dos efeitos desse agente etiológico, além de oferecer oportunidade de reduzir o impacto do SARS-CoV-2 entre as gerações futuras.

REFERÊNCIAS

ALDRETE-CORTEZ, Vania *et al.* Infants prenatally exposed to SARS-CoV-2 show the absence of fidgety movements and are at higher risk for neurological disorders: A comparative study. **Revista PLoS One**, v. 17, n 5, 4 de maio de 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35507630>. Acesso em: 9 de jul. 2024.

ALLOTEY, John *et al.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, 01 de setembro de 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3320>. Acesso em: 22 de maio de 2024.

AMARAL, A.; VELASQUES, B.; OLIVEIRA, M (orgs.). **Neurodesenvolvimento Infantil em Contato com a Natureza**. 1º ed. Iguatu, CE: Quipá Editora, 2021. 174 p.

ARAUJO JUNIOR, David Alves *et al.* Neuroimaging assessment of pediatric cerebral changes associated with SARS-CoV-2 infection during pregnancy. **Frontiers in Pediatrics**, v. 11, 23 de maio de 2023. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10244818/>. Acesso em: 9 de jul. de 2024.

AYED, Mariam *et al.* Neurodevelopmental outcomes of infants born to mothers with SARS-CoV-2 infections during pregnancy: a national prospective study in Kuwait. **BMC Pediatrics**, v. 22, n. 1, 30 de maio de 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9149327/>. Acesso em: 9 de jul. 2024.

BEE, Helen.; BOYD, Denise. **A criança em desenvolvimento**. 12ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 568 p.

BORGES, G. M.; CRESPO, C. D. Aspectos demográficos e socioeconômicos dos adultos brasileiros e a COVID-19: uma análise dos grupos de risco a partir da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 10, 26 de outubro de 2020. Disponível em: <https://cadernos.ensp.fiocruz.br/ojs/index.php/csp/article/view/7334>. Acesso em: 19 de maio de 2024.

CAMPOS, Mônica *et al.* Carga de doença da COVID-19 e de suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. **Caderno de Saúde Pública**, v. 36, n. 11, 30 de outubro de 2020. Disponível em: <https://cadernos.ensp.fiocruz.br/ojs/index.php/csp/article/view/7389>. Acesso em: 19 de maio de 2024.

COFRE, Fernanda *et al.* Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. **Revista Chilena Infectología**, Santiago, v. 33, n. 2, p. 191-216, abril de 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000200010>. Acesso em: 2 de jul. 2024.

COLOM, Jaime Carrasco *et al.* Clinical outcomes and antibody transfer in a cohort of infants with in utero or perinatal exposure to SARS-CoV-2 (Coronascope Study). **European Journal**

of **Pediatrics**, v. 182, p. 4647-4654, 10 de agosto de 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37561198/>. Acesso em: 9 de jul. 2024.

CRESPI, L.; NORO, D.; NÓBILE, M. F. Neurodesenvolvimento na Primeira Infância: aspectos significativos para o atendimento escolar na Educação Infantil. **Ensino em Re-Vista**, v.27, n. Especial, p. 1517-1541, dezembro de 2020. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/emrevista/article/view/57449/29993>. Acesso em: 2 de abr. 2024.

CRUZ, E. J. S.; DIAS, G. B.; PEDROSO, J. S. Estudo do "Ages and Stages Questionnaires" com cuidadores de crianças institucionalizadas. **Psico-USF**, v. 19, n. 3, p. 411-420, setembro/dezembro de 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/psuf/a/qP5gBpnFzvgYYRP6YNXczDr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 29 de jun. de 2024.

DANG, Dan *et al.* Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 46, n. 10, p. 1951-1957, 10 de outubro de 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32779309/>. Acesso em: 12 de maio de 2024.

DUBEY, Harikesh *et al.* SARS-CoV-2 (COVID-19) as a possible risk factor for neurodevelopmental disorders. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, 16 de dezembro de 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2022.1021721/full>. Acesso em: 12 de maio de 2024.

ELLUL, Mark *et al.* Neurological associations of COVID-19. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 9, p. 767-783, setembro de 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622375/>. Acesso em: 12 de maio de 2024.

FAJARDO-MARTÍNEZ, Viviana *et al.* Neurodevelopmental delay in children exposed to maternal SARS-CoV-2 in-utero. **Scientific Reports**, v. 14, 24 de maio de 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-38789553>. Acesso em: 8 de jul. 2024.

FERREIRA, D. A.; LIMA, I. O. Morfocitologia as células de hofbauer, enfatizando processos imunopatogênicos, observando seu papel na placenta. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 16, n. 6, p. 75-82, 2018. Disponível em: <http://revistanovaesperanca.com.br/index.php/revistane/article/view/23>. Acesso em: 12 de maio de 2024.

FIGUEIREDO, Claudia *et al.* SARS-CoV-2-associated cytokine storm during pregnancy as a possible risk factor for neuropsychiatric disorder development in post-pandemic infants. **Neuropharmacology**, v. 201, 15 de dezembro de 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34666076/>. Acesso em: 2 de abr. 2024.

FIRESTEIN, Morgan *et al.* Assessment of Neurodevelopment in Infants With and Without Exposure to Asymptomatic or Mild Maternal SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 4, abril de 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10087058/>. Acesso em: 9 de jul. 2024.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua

elaboração. **Epidemiologia Serviços em Saúde**, v. 23, n. 1, mar 2014. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742014000100018. Acesso em: 3 de abr. 2024.

GIMENEZ, A. M. N.; BONACELLI, M. B. M. Universidades públicas brasileiras no enfrentamento da covid-19: resiliência, aprendizados e visão de futuro. **Revista do Serviço Público**, v. 74, n. 1, p. 167 - 201, janeiro/março de 2023. Disponível em: <https://repositorio.enap.gov.br/jspui/handle/1/7704>. Acesso em: 2 de abr. 2024.

HILL, Rachel *et al.* Maternal SARS-CoV-2 exposure alters infant DNA methylation. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 27, fevereiro de 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36570792/>. Acesso em: 9 de jul. 2024.

JACKSON, Rebecca *et al.* Association of antenatal or neonatal SARS-COV-2 exposure with developmental and respiratory outcomes, and healthcare usage in early childhood: a national prospective cohort study. **eClinicalMedicine**, v. 72, junho de 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-38737004?lang=pt>. Acesso em: 8 de jul. 2024.

MULKEY, Sarah *et al.* Neurodevelopment in infants with antenatal or early neonatal exposure to SARS-CoV-2. **Early Human Development**, v. 175, dezembro de 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-36402122>. Acesso em: 9 de jul. 2024.

MUNIAN, Dinesh *et al.* Outcome of Neonates Born to COVID-Positive Women at 6 Months of Age. **Indian Pediatrics**, vol. 58, n. 9, p. 853-856, 23 de junho de 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34302326>. Acesso em: 9 de jul. 2024.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia. **OPAS**, 11 de março de 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/news/11-3-2020-who-characterizes-covid-19-pandemic>. Acesso em: 29 mar. 2024.

PAGE, Matthew *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, n.160, 29 de março de 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n160>. Acesso em: 2 de abr. 2024.

PINHEIRO, Gabriela Soutto Prefeita Assumpção *et al.* Effects of SARS-CoV-2 gestational exposure and risk factors on neurodevelopment until 12 months: A prospective cohort study in Brazil. **Early Human Development**, v.188, janeiro de 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378223002141?via%3Dihub>. Acesso em: 8 de jul. 2024.

RAJAVEL, Saranya *et al.* Maternal and neonatal outcomes during COVID-19 pandemic and pre-pandemic in an urban slum in North India - A community-based ambispective cohort study. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 13, n. 3, p. 977-983, 4 de abril de 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-38736777>. Acesso em: 8 de jul. 2024.

RODRIGUES, L. P.; COSTA, E. G. Impacto da pandemia de Covid-19 ao sistema social e

seus subsistemas: reflexões a partir da teoria social de Niklas Luhmann. **Sociologias**, v. 23, n. 56, p. 302-335, janeiro/abril de 2021. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/sociologias/article/view/102859>. Acesso em: 28 de mar. 2024.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83-89, janeiro/fevereiro de 2007. Disponível em: <https://ria.ufrn.br/jspui/handle/123456789/689>. Acesso em: 28 de mar. 2024.

SANTOS, Carolina *et al.* Developmental impairment in children exposed during pregnancy to maternal SARS-COV2: A Brazilian cohort study. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 139, p. 146-152, fevereiro de 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-38061413>. Acesso em: 8 de jul. 2024.

SHET, Anita. Congenital and Perinatal Infections: Throwing New Light with and Old TORCH. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 78, n. 1, p. 88–95, janeiro/fevereiro de 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20953849/>. Acesso em: 3 de abr. 2024.

SHOOK, Lydia *et al.* Maternal SARS-CoV-2 impacts fetal placental macrophage programs and placenta-derived microglial models of neurodevelopment. **Journal of Neuroinflammation**, v. 21, n. 1, 25 de junho de 2024. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-38918792?lang=pt>. Acesso em: 8 de jul. 2024.

SHUFFREY, Lauren *et al.* Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. **JAMA Pediatrics**, v. 176, n. 6, 4 de janeiro de 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34982107>. Acesso em: 9 de jul. 2024.

TRINDADE, N. S.; FORTES, G. I. RT-PCR: importance and limitations in the diagnosis of covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 8, p. 85067-85075, agosto de 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/download/35136/pdf/89660>. Acesso em: 11 de jul. de 2024.