

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

DESCREVER OS DESFECHOS MATERNOS, FETAIS E NEONATAIS PÓS-INFECÇÃO  
POR COVID-19 EM MATO GROSSO – BRASIL

ELOÍSA HELENA KUBISZESKI

CUIABÁ

2022

DESCREVER OS DESFECHOS MATERNOS, FETAIS E NEONATAIS DA COVID-19  
EM MATO GROSSO – BRASIL

ELOISA HELENA KUBISZESKI

Orientador: Marcial Francis Galera

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de doutora em Ciências da Saúde, área de concentração: Biologia molecular e genética e a Linha de pesquisa: Mecanismos fisiológicos e patológicos dos ciclos de vida.

CUIABÁ

2022

## Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

K95d Kubiszeski, Eloísa Helena.

Descrever os desfechos maternos, fetais e neonatais da COVID-19 em Mato Grosso/BR [recurso eletrônico] / Eloísa Helena Kubiszeski. -- Dados eletrônicos (1 arquivo : 131 f., il. color., pdf). -- 2022.

Orientador: Marcial Francis Galera.

Coorientador: Maria Aparecida Mazzutti Verlangiere Carmo.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Cuiabá, 2022.

Modo de acesso: World Wide Web: <https://ri.ufmt.br>.

Inclui bibliografia.

1. COVID-19. 2. Gestação e COVID-19. 3. mortalidade materna e COVID-19. 4. recém-nascido prematuro. I. Galera, Marcial Francis, *orientador*. II. Carmo, Maria Aparecida Mazzutti Verlangiere, *coorientador*. III. Título.



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**  
**PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO:** "Descrever os desfechos maternos, fetais e neonatais da COVID-19 em Mato Grosso/BR"

**AUTOR (A):** DOUTORANDO (A) Eloísa Helena Kubiszeski

Tese defendida e aprovada em 19 de SETEMBRO de 2022.

**COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA**

- 1.(Orientador): Prof. Dr. Marcial Francis Galera
- 2.(Coorientador/membro interno): Prof. Dr. Cor Jesus Fontes
- 3.(Membro interno): Prof. Dr. Luciano Teixeira Gomes
- 4.(Membro externo): Profa. Dra. Nathalie Leister
- 5.(Membro externo): Prof. Dr. Javier Miguelez
- 6.(Suplente): Prof. Dr. Anselmo Verlangieri Carmo
- 7.(Suplente): Profa. Dra. Maria Aparecida Mazzutti Verlangieri Carmo

**Cuiabá, 19/09/2022.**



Documento assinado eletronicamente por **MARCIAL FRANCIS GALERA, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 21/10/2022, às 16:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **COR JESUS FERNANDES FONTES, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 21/10/2022, às 20:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nathalie Leister, Usuário Externo**, em 04/11/2022, às 06:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Javier Miguez registrado(a) civilmente como JAVIER MIGUELEZ, Usuário Externo**, em 09/11/2022, às 14:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **LUCIANO TEIXEIRA GOMES, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 10/11/2022, às 10:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufmt.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufmt.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5248165** e o código CRC **1A6DCD56**.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer meu orientador, professor Dr. MARCIAL FRANCIS GALERA, por me receber como aluna de doutorado. Obrigada pela confiança no meu trabalho, pelo respeito, por me ensinar, pela atenção e auxílio nas dúvidas durante a elaboração desta tese, de maneira crítica e reflexiva.

Agradeço a professora Dra. MARIA APARECIDA MAZZUTTI VERLANGIERI CARMO, que acreditou e possibilitou esse estudo, com abertura de um pré-natal específico para gestantes pós-COVID-19, e contribui imensamente nas discussões e elaboração de um plano de cuidados para a amostra estudada.

Agradeço ao professor Dr. ANSELMO VERLANGIERI CARMO, por colaborar diretamente com o projeto inicial e realizar os exames de ultrassonografia, disponibilizando seu tempo e seus equipamentos de forma voluntária para melhor avaliação e acurácia dos desfechos da COVID-19 durante a pesquisa.

Agradeço ao professor COR JESUS FONTES, que aceitou coorientar esta pesquisa, com um auxílio inigualável durante as análises estatísticas, pela confiança, paciência e por ser inspiração para jovens pesquisadores.

Agradeço as Dras. ANA AMÉLIA DO NASCIMENTO ROSA e ANDRESSA BANDA MONDANEZZI, pela amizade, companheirismo e entusiasmo em colaborar com essa pesquisa. Com certeza, sem vocês não seria possível executar esta pesquisa, a disponibilidade para as consultas e discussões durante o acompanhamento das gestantes foram fundamentais.

Agradeço a enfermeira obstétrica NAYARA SANTOS SOUZA, por sua amizade, por acreditar em meus projetos de pesquisas e disponibilizar seu tempo para voluntariamente atender as consultas pré-natais com nossa equipe “pré-natal pós-COVID-19”.

Agradeço a equipe da vigilância epidemiológica do hospital universitário Júlio Müller, nas pessoas de WAGNER E RAYSSA, que disponibilizaram informações importantes para o andamento e conclusão deste estudo.

Agradeço a minha chefia direta, DEBORA PRADO MARTINS, e a todos (as) colegas de trabalho pelo apoio incondicional e confiança na importância deste estudo para a melhoria da assistência as gestantes atendidas em nosso serviço.

Agradeço também a todos da banca examinadora pelas contribuições, disponibilidade de tempo e interesse.

Agradeço à todas as gestantes que participaram deste estudo. Sem o consentimento de vocês, este estudo não seria possível. Gratidão pela confiança em nossa assistência.

A minha família que apoiam minhas escolhas e acreditaram em meus sonhos. Gratidão por toda torcida, oração, pois foram tempos difíceis, mas superamos!

Ao universo, Deus criador e todos os anjos que me mantiveram em pé mesmo diante das adversidades que constituem a vida de um trabalhador/pesquisador brasileiro. Amém!

## RESUMO:

**Introdução:** O Coronavírus (COVID-19) da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV - 2), é uma infecção que se manifesta como sintomas leves a insuficiência respiratória grave. A gravidez pode piorar o curso da infecção por COVID-19 em comparação com mulheres não-grávidas, e indicam uma maior probabilidade de complicações fatais associadas a doença, resultando em alta taxa de mortalidade e complicações neonatais importantes. O presente estudo descreve os principais desfechos maternos, fetais e neonatais, de gestantes e puérperas que foram hospitalizadas e as que foram acompanhadas durante o pré-natal, parto e pós-parto, após infecção por SARS-CoV-2 na gestação. **Método:** Composto por dois estudos, o primeiro, um estudo descritivo e retrospectivo das características clínicas e evolutivas de todas as gestantes e puérperas hospitalizadas por COVID-19 no período de março de 2020 a outubro de 2021. O segundo, um estudo de coorte prospectiva analisando os desfechos maternos, fetais e neonatais de gestantes com COVID-19, durante a vigência do pré-natal, parto e pós-parto, no período de setembro de 2020 a março de 2022. Foram incluídas na análise todas as gestantes com RT-PCR reagente para SARS-COV-2, em qualquer idade gestacional e, nesta análise, foram excluídas todas as gestantes com comorbidades pré-existentes e as com perda de seguimento por motivos variados. Desta forma a amostra de estudo foi de cento e trinta e duas (132) pacientes. Ambos, aconteceram no Hospital Universitário Júlio Muller, em Cuiabá-MT/BR. **Resultados:** Os principais resultados encontrados nas gestantes e puérperas com COVID-19 que hospitalizaram, apresentaram a forma moderada e grave da doença. A principal condição de risco encontrada foi o sobrepeso/obesidade e o diabetes pré-gestacional, a hipertensão arterial, asma e doença autoimune foram as comorbidades mais prevalentes no grupo. DHL, PCR e d-Dímero elevados foram achados laboratoriais relevantes nesse grupo de pacientes. Os desfechos maternos mais frequentes foram a insuficiência respiratória e suporte ventilatório invasivo, fenômenos tromboembólicos, sepse e trabalho de parto pré-termo. Morte materna ocorreu em 6,4% das gestantes e puérperas. Prematuridade e necessidade de UTIN foram complicações importantes para os neonatos. Natimortalidade/neomortalidade ocorreu em 11,0%. No segundo estudo, a coorte das gestantes acompanhadas durante o pré-natal, as principais complicações foram: a rotura prematura de membrana, trabalho de parto prematuro, hemorragia pós-parto e a pré-eclâmpsia (no final da gestação). As principais complicações fetais/neonatais foram: pequeno para a idade gestacional (PIG), necessidade de unidade de terapia intensiva (UTIN) e o sofrimento fetal. A ocorrência de COVID-19 na gestação aumentou o risco de complicações maternas em 8,1 vezes no segundo e de 11,7 vezes no terceiro trimestre, comparados com o

primeiro trimestre gestacional. Para os desfechos fetais/neonatais, com risco 5,1 vezes e 18,1 vezes quando a COVID-19 incidiu no segundo e terceiro trimestres, respectivamente, comparados ao primeiro trimestre. Outro fator associado as complicações maternas e fetais, foi a classificação clínica da COVID-19 em moderada/grave. Conclusão: Conclui-se que as condições clínicas na internação, associadas as piores condições de vida e falta de acesso aos cuidados de saúde, resultam no aumento das chances de gravidade e piora dos desfechos deste grupo de mulheres e neonatos. A ocorrência de COVID-19 durante a gravidez aumenta o risco de complicações maternas e fetais/neonatais, principalmente se a ocorrência da infecção acontecer no segundo ou no terceiro trimestre gestacional e se a infecção progredir para a classificação clínica moderada/grave da doença. Por tanto, é necessária uma vigilância aumentada em gestantes que contraíram o SAR-CoV-2 em qualquer momento da gestação.

Palavras-chaves: COVID-19; Infecção por SARS-CoV-2; Complicações infecciosas na gestação; Gestação e COVID-19; mortalidade materna e COVID-19; Trimestres da Gravidez; Cuidado Pré-Natal; Recém-Nascido Prematuro

#### ABSTRACT:

Introduction: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (COVID-19) (SARS-CoV-2) is an infection that manifests as mild symptoms to severe respiratory failure. Pregnancy can worsen the course of COVID-19 infection compared to non-pregnant women and indicate a greater likelihood of fatal complications associated with the disease, resulting in a high mortality rate and major neonatal complications. The present study describes the main maternal, fetal and neonatal outcomes of pregnant and postpartum women who were hospitalized and those who were followed up during prenatal, birth and postnatal care, after SARS-CoV-2 infection during pregnancy. Method: Composed of two studies, the first, a descriptive and retrospective study of the clinical and evolutionary characteristics of all pregnant and postpartum women hospitalized for COVID-19 from March 2020 to October 2021. The second, a prospective cohort study analyzing the maternal, fetal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19, during the prenatal, delivery and postpartum period, from September 2020 to March 2022. All pregnant women with TR- Reactive PCR for SARS-COV-2, at any gestational age and, in this analysis, all pregnant women with pre-existing comorbidities and those lost to follow-up for various reasons were excluded. Thus, the study sample consisted of one hundred and thirty-two (132) patients. Both took place at the Júlio Muller University

Hospital, in Cuiabá-MT/BR. Results: The main results found in pregnant and postpartum women with COVID-19 who were hospitalized presented the moderate and severe form of the disease. The main risk condition found was overweight/obesity and pre-gestational diabetes, arterial hypertension, asthma and autoimmune disease were the most prevalent comorbidities in the group. Elevated LDH, CRP and d-Dimer were relevant laboratory findings in this group of patients. The most frequent maternal outcomes were respiratory failure and invasive ventilatory support, thromboembolic events, sepsis and preterm labor. Maternal death occurred in 6.4% of pregnant and postpartum women. Prematurity and need for NICU were important complications for neonates. Stillbirth/neomortality occurred in 11.0%. In the second study, the cohort of pregnant women followed up during prenatal care, the main complications were: premature rupture of the membrane, preterm labor, postpartum hemorrhage and preeclampsia (at the end of pregnancy). The main fetal/neonatal complications were: small for gestational age (SGA), need for an intensive care unit (NICU) and fetal distress. The occurrence of COVID-19 during pregnancy increased the risk of maternal complications by 8.1 times in the second and 11.7 times in the third trimester, compared with the first trimester of pregnancy. For fetal/neonatal outcomes, risk 5.1 times and 18.1 times when COVID-19 occurred in the second and third trimesters, respectively, compared to the first trimester. Another factor associated with maternal and fetal complications was the clinical classification of COVID-19 as moderate/severe. Conclusion: It is concluded that clinical conditions at admission, associated with worse living conditions and lack of access to health care, result in an increase in the chances of severity and worsening of the outcomes of this group of women and neonates. The occurrence of COVID-19 during pregnancy increases the risk of maternal and fetal/neonatal complications, particularly if the infection occurs in the second or third trimester of pregnancy and if the infection progresses to a moderate/severe clinical classification of the disease. Therefore, increased surveillance is needed in pregnant women who have contracted SARS-CoV-2 at any time during pregnancy.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2 infection; Infectious complications in pregnancy; Pregnancy and COVID-19; maternal mortality and COVID-19; Pregnancy Quarters; Prenatal care; premature newborn

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ACR - American College of Radiology (Colégio Americano de Radiologia)
- ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas)
- CD147 - Imunoglobulina CD147
- CYPA - Cyclophilin A (Ciclofilina A)
- ECA2 - Enzima Conversora de Angiotensina II
- ECMO - Extracorporeal membrane oxygenation (ventilação e oxigenação por membrana extracopórea)
- IgG - Imunoglobulinas G
- IgM - Imunoglobulinas M
- IL - Interleucina
- IFN - Interferon
- HIF-1 - Fator 1 induzido por hipóxia
- MERS-CoV - Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio
- mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro
- NK - Natural assassina
- OOBr Covid-19 - Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19
- PaO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio
- pH - potencial Hidrogeniônico
- PIG - Pequeno para a idade gestacional
- TPA - Tempo de ativação da protrombina
- TTPA - Tempo de tromboplastina parcial ativada
- TEV - Tromboembolismo venoso
- TVP - Tromboembolismo venoso profundo
- PCR - Proteína C reativa
- PlGF - Fator de crescimento placentário
- Proteína *Spike* - Proteína *Spike*
- RBD - Domínio de ligação ao receptor
- RCIU - Restrição de Crescimento Intrauterino
- HELLP - H de hemólise, EL enzimas hepáticas elevadas e LP baixa contagem de plaquetas
- RNA - Ácido ribonucleico
- RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real

Royal College of Obstetricians and Gynecologists – Colegio Real de ginecologistas e obstetras

SARS-CoV - Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

SARS-CoV -2 Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

SDRA - Síndrome do desconforto respiratório agudo

SIVEP-Gripe Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe do Brasil

SMFM - Sociedade de Medicina Materno-Fetal

SpO2 - Saturação de oxigênio

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

The Fetal Medicine Foundation – Fundação de Medicina Fetal

TNF - Fator de Necrose Tumoral

TMPRSS2 - Protease Serina Transmembranar 2

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Mecanismo de infecção do vírus SARS-CoV-2 nas células .....	18
FIGURA 2: CD147 como um receptor de ligação direta ao SARS-Cov-2.....	19

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	16
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	20
2.1 Descrição do Vírus SARS-CoV-2 .....	20
2.2 Fisiopatologia da COVID-19 .....	22
2.2.1 Trato respiratório superior .....	24
2.2.2 Trato respiratório inferior .....	25
2.2.3 Sistema cardiovascular .....	26
2.2.4 Sistema renal .....	28
2.2.5 Sistema gastrointestinal .....	28
2.2.6 Sistema hepatobiliar .....	29
2.2.7 Sistema endócrino .....	30
2.2.8 Sistema neurológico .....	32
2.2.9 Sistema tegumentar .....	32
2.3 Quadro clínico e critérios de gravidade .....	33
2.3.1 Estágio I (leve) – infecção inicial .....	34
2.3.2 Estágio II (moderado) - envolvimento pulmonar .....	34
2.3.3 Estágio III (grave) - hiperinflamação sistêmica .....	35
2.4 Alterações nos exames laboratoriais e de imagens pela COVID-19 .....	35
2.4.1 Alterações laboratoriais pela COVID-19 na gestação .....	37
2.4.2 Alterações nos exames de imagens, ultrassonografia e dopplervelocimetria em gestantes com COVID-19 .....	41
2.5 Alterações placentárias .....	47
2.6 Apresentações clínicas e desfechos desfavoráveis na gestação .....	50

2.7	Desfechos da COVID-19 no recém-nascido .....	61
2.8	Desfechos no pré-natal de gestantes pós-COVID-19 .....	65
3.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	70
4.	ANEXOS .....	87
	Anexo 1 – Aprovação do comitê de ética e pesquisa .....	87
	Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido .....	92
5.	APENDICES .....	93
	5.1 - ARTIGO 1. Características clínicas e evolutivas de gestantes e puérperas com COVID-19 internadas em um hospital da Região Central do Brasil.	93
	5.2 - ARTIGO 2. Impact of Clinical Severity on Maternal and Perinatal Outcome Across Trimesters in COVID 19 Pregnancies: A Prospective Cohort Study	111
	5.3 – 1 ARTIGO PUBLICADO	130
	5.4 – 2 ARTIGO PUBLICADO	131

## 1 - INTRODUÇÃO

No final de 2019, um novo coronavírus designado como SARS-CoV-2 surgiu na cidade de Wuhan, na China, e causou um surto de pneumonia viral incomum. Sendo altamente transmissível, esta nova doença de coronavírus, também conhecida como doença de coronavírus 2019 (COVID-19), se espalhou rapidamente por todo o mundo.<sup>1</sup>

A patogênese da infecção por SARS-CoV-2 em humanos se manifesta como sintomas leves a insuficiência respiratória grave. Ao se ligar às células epiteliais no trato respiratório, o SARS-CoV-2 começa a se replicar e migrar para as vias aéreas e entra nas células epiteliais alveolares nos pulmões. A rápida replicação do SARS-CoV-2 nos pulmões pode desencadear uma forte resposta imune. A síndrome da tempestade de citocinas causa síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória, que é considerada a principal causa de morte em pacientes com COVID-19.<sup>2,3</sup>

O SARS-CoV-2 liga-se a um receptor que fica na sua superfície chamado enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), onde existe grande quantidade de uma proteína *Spike* (de *Spike*, espícula) que dá ao vírus sua aparência característica de uma coroa. Essa proteína desempenha um papel primordial para a entrada do vírus nas células, pois é ela que reconhece o receptor ECA2 e interage com ele. A entrada do vírus nas células é facilitada por uma enzima denominada serino protease transmembrana tipo II (TMPRSS2) que parece empregar mecanismos de reconhecimento de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). A co-expressão na superfície celular de ECA2 e TMPRSS2 é necessária para a conclusão deste processo de entrada. Além disso, a eficiência com que o vírus se liga ao ECA2 é um determinante-chave da transmissibilidade.<sup>1,4</sup>

Os principais mecanismos que podem ter um papel na fisiopatologia da lesão de múltiplos órgãos secundários à infecção por SARS-CoV-2 incluem toxicidade viral direta, danos às células endoteliais e tromboinflamação, desregulação da resposta imune e desregulação da renina-angiotensina-aldosterona sistema (SRAA). Embora alguns desses mecanismos, incluindo entrada viral mediada por ECA2 e dano tecidual e desregulação do SRAA, possam ser exclusivos do COVID-19, a patogênese imunológica causada pela liberação sistêmica de citocinas e as disfunções da microcirculação também podem ocorrer secundárias à sepse.<sup>4,5</sup>

Estudos histopatológicos relataram organotropismo do SARS-CoV-2 além do trato respiratório, incluindo tropismo para os tecidos renal, miocárdio, neurológico, faríngeo e

gastrointestinal.<sup>4,6</sup> Esses achados sugerem que a lesão de múltiplos órgãos pode ocorrer, pelo menos em parte, devido ao dano direto do vírus ao tecido.<sup>4,6</sup>

O coronavírus é uma doença pró-inflamatória, o que pode ser um facilitador ação do vírus durante exposição. Por exemplo, durante o primeiro e terceiro trimestre de gravidez as mulheres estão em uma fase pró-inflamatória, que é uma condição favorável para o vírus e, portanto, correm um risco maior de contrair a doença do que no segundo trimestre.<sup>7</sup>

Nas análises laboratoriais, linfocitopenia, neutrofilia, níveis aumentados de reagentes de fase aguda, ferritina, D-dímero, lactato desidrogenase, enzimas hepáticas, enzimas cardíacas e níveis diminuídos de lipídicos são os achados laboratoriais mais comumente relatados para COVID-19.<sup>8</sup> Os exames laboratoriais das gestantes que adquiriram a COVID-19, apresentam maior proporção de leucocitose, trombocitopenia e menor proporção de proteína C reativa elevada em comparação com pacientes não grávidas.<sup>9,10</sup>

Embora a exposição rotineira à radiação ionizante seja desencorajada durante a gravidez, as diretrizes atuais recomendam que a tomografia computadorizada de tórax não seja suspensa quando clinicamente indicada, considerando que a consolidação e o derrame pleural são indicativos de progressão mais grave da doença.<sup>10,11</sup> Estudos de ultrassonografia e dopplervelocimetria fetais em gestantes recuperadas da infecção por COVID-19, demonstraram que os índices de pulsatilidade e resistência das artérias umbilicais e uterinas aumentam, orientando assim que as mesmas devem ser avaliadas para prever o risco de RCIU de início tardio e natimorto, e pode contribuir para a previsão de resultados adversos.<sup>12,13</sup>

Evidências crescentes sugerem que a infecção por COVID-19 deixa sinais indicadores de lesão placentária. Estudos recentes reforçam a existência de uma tríade de características placentárias associadas à infecção: degeneração trofoblástica, intervilosite e depósitos fibrinóides perivilosos maciços.<sup>14,15</sup> Além disso, esses achados são indicativos de uma destruição rápida, progressiva e generalizada do tecido placentário funcional, levando ao sofrimento fetal agudo e ao risco de morte fetal intrauterina (MFIU) dentro de poucos dias após a infecção por COVID-19 na mãe.<sup>16</sup>

Portanto, a gravidez pode piorar o curso da infecção por COVID-19 em comparação com mulheres não-grávidas, e apesar de se apresentarem mais assintomáticas, as gestantes com COVID-19 tem maior probabilidade de complicações fatais associadas a doença, resultando em alta taxa de mortalidade e complicações neonatais importantes.<sup>17,18,19,20,21</sup> Em comparação as mulheres não grávidas, as grávidas com COVID-19 são internadas com maior frequência em UTI, recebem ventilação invasiva e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO - Extracorporeal membrane oxygenation), tromboembolismo venoso, parto iatrogênico,

refletindo em um aumento de 70% no risco de morte associada à gravidez.<sup>22,23,24,25,26</sup> As comorbidades mais frequentemente encontradas são a diabetes pré-gestacional e gestacional, hipertensão, asma, hipotireoidismo, sobrepeso e obesidade.<sup>17,24,27,28,29</sup>

Entre todas as mulheres, tosse, cefaleia, dores musculares e febre são os sinais e sintomas mais relatados, no entanto, a maioria dos sintomas é relatado com menos frequência por mulheres grávidas do que por mulheres não grávidas.<sup>22,30</sup> Além das comorbidades pré-existentes, índice de massa corpórea elevado, condições específicas da gravidez, mulheres pretas e pardas apresentam maior risco de gravidade entre gestantes com COVID-19.<sup>17,31</sup> Grupos raciais e étnicos foram desproporcionalmente afetados pelo COVID-19, que é um padrão relatado anteriormente em outros estudos.<sup>32</sup> Além disso, mulheres preta e pardas recebem menor qualidade e intensidade de cuidados de saúde para serviços preventivos, diagnósticos e terapêuticos, levando a acreditar que há uma relação com a gravidez e fatores contribuintes, incluindo desigualdades nos determinantes sociais da saúde.<sup>31,33,34</sup>

Os resultados adversos mais comuns da gravidez encontrados foram aumento da taxa de cesariana, trabalho de parto prematuro, sofrimento fetal, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, internação na unidade de terapia intensiva neonatal, natimortalidade e neomortalidade.<sup>8, 17, 20, 24, 28, 29</sup> A transmissão vertical ainda está sendo questionada, no entanto, vários estudos apontam positividade em exames de RT-PCR de recém-nascidos, tanto de swab oronasal, como de líquido amniótico, tecido placentário e exames de sangue do cordão.<sup>9, 20, 29, 35, 36, 37, 38, 39</sup>

O Brasil figura com o maior número de óbitos maternos por COVID-19 e uma assustadora taxa de letalidade de 7,2%, ou seja, mais que o dobro da atual taxa de letalidade da população em geral do país, que é de 2,8%.<sup>40</sup> O Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19 (OOBr Covid-19) apontou que a SARS induzida por COVID-19 atingiu em janeiro de 2022 o número de 18.881 casos de gestantes e puérperas, com uma taxa de letalidade superior ao divulgado pela OPAS em 2021 (11,5%), sendo que a mortalidade foi maior no terceiro trimestre (37,8%) e no período puerperal (32,8%). Vale ressaltar que 20,1% das gestantes ou puérperas que morreram não tiveram acesso a unidade de terapia intensiva (UTI), e 32,3% não tiveram acesso a apoio ventilatório invasivo.<sup>41</sup>

A infecção por SARS-CoV-2 apresenta riscos significativos para gestantes e seus bebês, mas a vacinação contra COVID-19 é segura na gravidez. Isso fundamenta a recomendação de que as grávidas recebam a vacina COVID-19, e como esperado, a IgG materna elevada pela vacinação durante a gravidez atravessa a placenta e está presente no sangue do cordão umbilical ao nascimento permanecendo detectável no sangue de mais da metade dos bebês aos 6 meses.<sup>14,</sup>

<sup>42,43</sup> Há fortes evidências da transferência transplacentária de anticorpos para o feto após a vacinação materna contra COVID-19 na gravidez, indicando que as vacinas trazem benefícios tanto para as mulheres quanto para os bebês.<sup>44,45</sup>

Crerios de classificação são instituídos nos serviços de saúde. A hipoxemia e a necessidade de suporte ventilatório são marcadores de gravidade da doença, exigindo protocolos de atendimento padronizados para populações obstétricas. A alta mortalidade das populações obstétricas reforça a necessidade de vacinar esse grupo de risco contra o COVID-19, pois a segurança e a eficácia das vacinas COVID-19 baseadas em mRNA durante a gravidez estão bem estabelecidas.

Este estudo avaliou os desfechos da gravidez, trabalho de parto, parto e pós-parto de mulheres que foram internadas por COVID-19 durante a gestação, e os desfechos dos seus bebês.

## 2 – REVISÃO DA LITERATURA

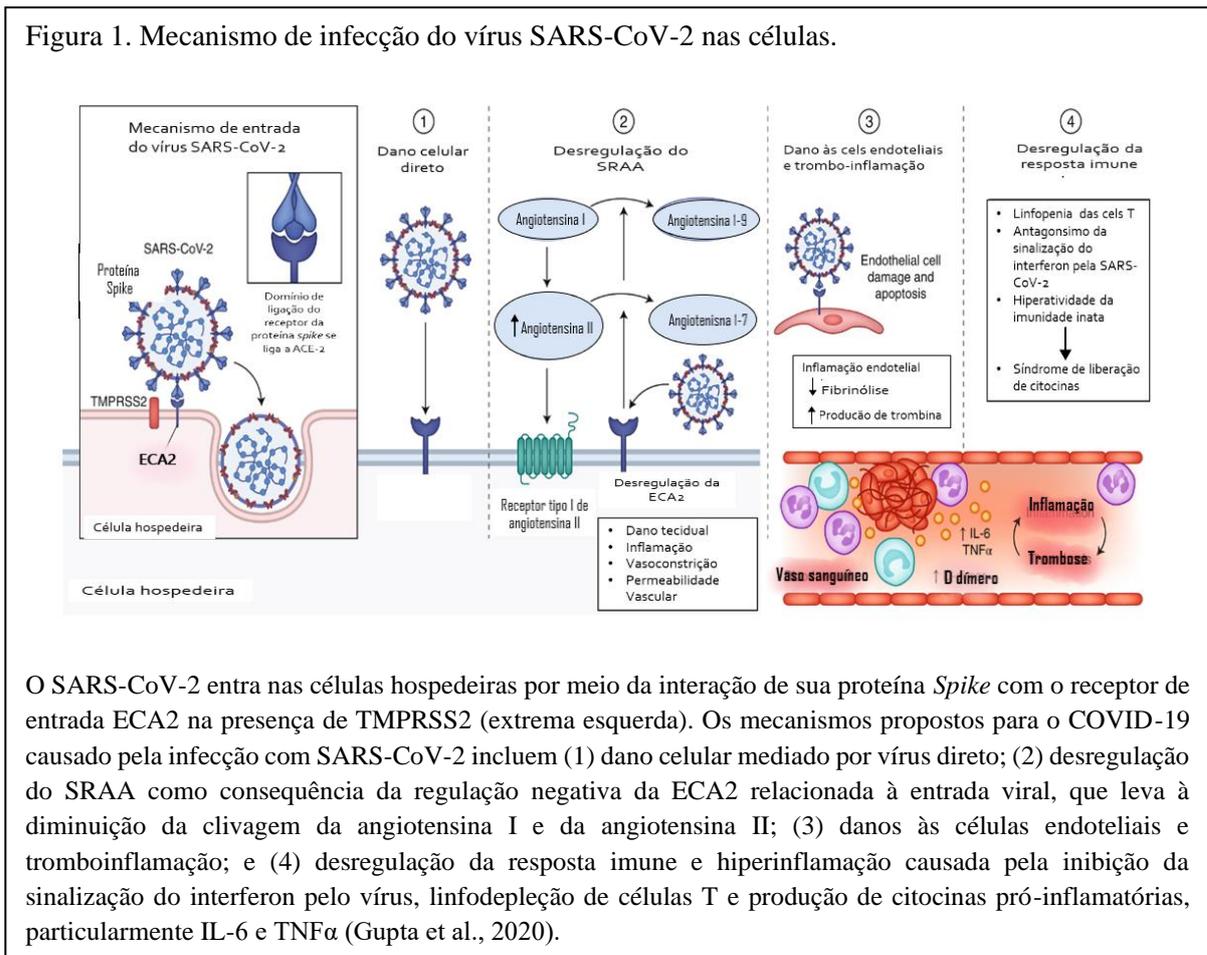
### 2.1 Descrição do Vírus SARS-CoV-2

O Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV -2) é um vírus de RNA fita simples, classificado na família *Coronaviridae*, dentro da ordem *Nidovirales*. Mais precisamente, o SARS-CoV-2 pertence ao subgênero *Sarbecovirus*, dentro dos gêneros *Betacoronavirus* e da subfamília *Orthocoronavirinae*.<sup>46</sup> Como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 mostrou possuir um genoma longo, próximo a 30 kb, que mostrou 80% de semelhança com SARS-CoV, 50% com MERS-CoV e mais identidade com coronavírus relacionados a morcegos (88%).<sup>46,47,48</sup> Entre todas as proteínas virais, o complexo replicase-transcriptase é o único diretamente traduzido do genoma. ORF1a e ORF1b codificam para duas poliproteínas (pp1a e pp1b) processadas autoproteoliticamente para dar as 16 proteínas não estruturais. Já as proteínas estruturais *Spike* (S), envelope (E), membrana (M), nucleocapsídeo (N) e outras acessórias são expressas a partir de mRNAs subgenômicos.<sup>48</sup>

O SARS-CoV-2 é um vírus capaz de se propagar de pessoa para pessoa por meio de gotículas do nariz ou da boca que se espalham quando alguém doente tosse ou espirra. A maioria dessas gotículas cai em superfícies e objetos próximos, e as pessoas também podem se contaminar ao respirarem gotículas provenientes da tosse ou espirro de uma pessoa doente. Posteriormente, o vírus entra em seu alvo. Foram identificadas diferentes estradas de entrada (Figura 1).<sup>4</sup> Primeiro, o mais descrito, como já mencionado, passa pela ECA2 devido ao RBD da proteína S. Essa entrada também implica na clivagem da proteína S, pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2 – *Transmembrane serine protease 2*), que permite a liberação do peptídeo de fusão contido no domínio S2 e aumenta muito a entrada do SARS-CoV-2, à semelhança do que foi demonstrado para SARS-CoV.<sup>4, 21, 48</sup>

Alternativamente, também é possível uma clivagem pela catepsina L durante a endocitose. Curiosamente, assim como o local de clivagem clássico conhecido na proteína SARS-CoV S, o SARS-CoV-2 S apresenta um local de clivagem semelhante à furina, frequentemente observado em vírus influenza altamente virulentos. Isso pode permitir a clivagem no aparelho de Golgi durante a biossíntese e estender o tropismo e a transmissibilidade, devido à expressão quase onipresente da protease tipo furina. Uma abundância de literatura demonstrou a ligação ECA2/RBD, mas recentemente, uma nova via de entrada foi evocada via CD147 (também conhecida como Basigin).<sup>48</sup>

Figura 1. Mecanismo de infecção do vírus SARS-CoV-2 nas células.



Fonte: Gupta et al,2020; modificado por Kubiszkeski, 2022.

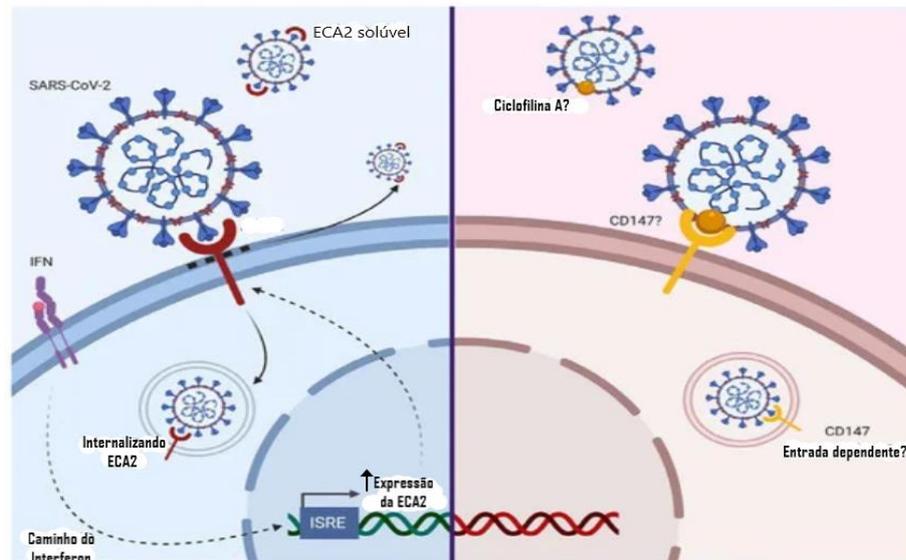
CD147, uma glicoproteína transmembrana de superfície, pode representar um correceptor para a entrada viral, pois pode aumentar a infecção por SARS-CoV, além do que, a proteína N do SARS-CoV ligada à ciclofilina A (CYPA – Cyclophilin A) interage com o CD147. Esta proteína está envolvida na expressão de metalopeptidases de matriz e pode interagir com várias proteínas como integrina, proteínas transportadoras de monocarboxilato, ciclofilinas ou caveolina-1. A interação ciclofilina-CD147 tem sido envolvida na regulação das respostas inflamatórias e na patogênese de várias doenças mediadas por inflamação. No entanto, até o momento, não há evidências de CD147 como um receptor de ligação direta ao SARS-Cov-2, embora o inibidor de ciclofilina A possa inibir o SARS-CoV2 in vitro (Figura 2).<sup>48,49</sup>

Os mecanismos de entrada celular do SARS-CoV-2 têm implicações para a compreensão das características clínicas da COVID-19. O domínio de ligação ao receptor (RBD) oculto pode escapar da vigilância imunológica, levando potencialmente a respostas imunológicas insuficientes e tempo de recuperação prolongado. É importante ressaltar que os

vírus geralmente ocultam seu RBD ou outras partes críticas de suas proteínas *Spikes* das respostas imunes adaptativas do hospedeiro, o que favorece a disseminação viral.<sup>21, 50, 51</sup>

Fonte: Lebeau et al, 2020; modificado por Kubiszkeski, 2022

FIGURA 2. CD147 como um receptor de ligação direta ao SARS-Cov-2



As duas vias de entrada evocadas para SARS-CoV-2 até o momento. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que foi descrita como um gene estimulado por interferon (ISG), é uma via de entrada para o vírus SARS-CoV-2 na célula. Além disso, o CD147 é evocado como uma potencial segunda via de entrada. Com base em um estudo anterior com SARS-CoV, é possível uma interação com a ciclofilina A. O fundo azul corresponde a células expressando ECA2, enquanto o fundo vermelho representa células expressando CD147. As setas sólidas correspondem a uma atividade direta envolvendo ECA2, as setas pontilhadas correspondem a uma atividade promotora indireta (Lebeau et al., 2020).

## 2.2 Fisiopatologia da COVID-19

O SARS-CoV-2 parece empregar mecanismos de reconhecimento de receptores da ECA2. A proteína *Spike* do coronavírus facilita a entrada do vírus nas células-alvo. A co-expressão na superfície celular de ECA2 e TMPRSS2 é necessária para a conclusão deste processo de entrada do vírus na célula. Além disso, a eficiência com que o vírus se liga ao ECA2 é um determinante-chave da transmissibilidade.<sup>1,4</sup>

Dados de sequenciamento de RNA de célula única mostram que TMPRSS2 é altamente expresso em vários tecidos e locais do corpo e é co-expresso com ECA2 em células epiteliais nasais, pulmões e ramos brônquicos, o que explica parte do tropismo tecidual do SARS-CoV-2.<sup>1</sup> Os principais mecanismos que podem ter um papel na fisiopatologia da lesão de múltiplos órgãos secundária à infecção por SARS-CoV-2 incluem toxicidade viral direta, danos às células endoteliais e tromboinflamação, desregulação da resposta imune e desregulação da renina-angiotensina-aldosterona sistema (SRAA). Embora alguns desses mecanismos, incluindo

entrada viral mediada por ECA2 e dano tecidual e desregulação do SRAA, possam ser exclusivos do COVID-19, a patogênese imunológica causada pela liberação sistêmica de citocinas e as disfunções da microcirculação também podem ocorrer secundárias à sepse.<sup>4</sup>

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por exposição direta ou indireta do trato respiratório. Possui tropismo pelo trato respiratório, dada a alta expressão da ECA2, seu receptor de entrada, em vários tipos de células epiteliais da via aérea, incluindo células epiteliais alveolares tipos II no parênquima pulmonar. O vírus SARS-CoV-2 e o mRNA subgenômico viral isolado das vias aéreas superiores podem ser detectados com sucesso por reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase – RT-PCR. Mais tarde no curso da doença, a replicação viral pode ocorrer no trato respiratório inferior, que se manifesta em casos graves como pneumonia e SDRA.<sup>4, 52</sup>

Estudos avaliando a replicação viral do SARS-CoV-2 específica do local do corpo isolaram o RNA viral de amostras fecais em altos títulos e menos comumente, de urina e sangue. Estudos histopatológicos relataram organotropismo do SARS-CoV-2 além do trato respiratório, incluindo tropismo para tecidos renal, miocárdio, neurológico, faríngeo e gastrointestinal.<sup>4,6</sup> Além disso, estudos de sequenciamento de RNA de célula única confirmaram a expressão de ECA2 e TMPRSS2 em células epiteliais alveolares pulmonares do tipo II, células secretoras de cálice nasal, colangiócitos, colonócitos, queratinócitos esofágicos, células epiteliais gastrointestinais, células  $\beta$  pancreáticas e túbulos proximais renais e podócitos. Esses achados sugerem que a lesão de múltiplos órgãos pode ocorrer, pelo menos em parte, devido ao dano direto do vírus no tecido.<sup>4,6</sup>

Danos às células endoteliais em virtude da entrada mediada por ECA2 do SARS-CoV-2, a inflamação subsequente e a geração de um meio pró-trombótico são outros mecanismos fisiopatológicos propostos do COVID-19. A expressão de ECA2 foi demonstrada no endotélio arterial e venoso de vários órgãos, e estudos histopatológicos encontraram evidências microscópicas de partículas virais de SARS-CoV-2 em células endoteliais dos rins e pulmões.<sup>4,53</sup> Lesão endotelial mediada por infecção (caracterizada por níveis elevados de fator de von Willebrand) e endotelite (marcada pela presença de neutrófilos e macrófagos ativados), encontrada em múltiplos leitos vasculares (incluindo pulmões, rim, coração, intestino delgado e fígado) em pacientes com COVID-19, pode desencadear a produção excessiva de trombina, inibir a fibrinólise e ativar as vias do complemento, iniciando a tromboinflamação e, por fim, levando à deposição de microtrombos e disfunção microvascular.<sup>4</sup> A comunicação cruzada de plaquetas-neutrófilos e a ativação de macrófagos nesse cenário podem facilitar uma variedade de efeitos pró-inflamatórios, como a liberação de citocinas, a formação de armadilhas

extracelulares de neutrófilos (AENs) e a formação de fibrina e/ou microtrombo. Os AENs danificam ainda mais o endotélio e ativam as vias de coagulação extrínsecas e as vias de coagulação intrínsecas. A hiperviscosidade mediada por hipóxia e a regulação positiva da via de sinalização HIF-1 (fator 1 induzido por hipóxia) subsequente à lesão pulmonar aguda também podem contribuir para o estado pró-trombótico.<sup>54</sup>

A resposta imune desregulada e a síndrome de liberação de citocinas, devido à superativação da imunidade inata no cenário de linfodepleção de células T, caracterizam as apresentações de COVID-19 grave. Estudos pré-clínicos e humanos anteriores com coronavírus humanos patogênicos propuseram rápida replicação viral, antagonismo da sinalização do interferon e ativação de neutrófilos e monócitos-macrófagos como mediadores de hiperinflamação.<sup>4,55</sup> A elevação de marcadores inflamatórios séricos, como proteína C reativa, ferritina, velocidade de hemossedimentação, dímero D, fibrinogênio e lactato desidrogenase é preditiva de doença crítica subsequente e mortalidade em pacientes com COVID-19.<sup>56,57</sup> Esses padrões de anormalidades laboratoriais foram comparados com a síndrome hemofagocítica linfo-histiocitose-ativação de macrófagos, previamente demonstrada em amostras patológicas de pacientes que morreram de infecção por SARS-CoV. Níveis mais altos da citocina IL-6 no soro também foram associados a um pior prognóstico e correlacionaram-se com os níveis de fibrinogênio em pacientes com COVID-19.<sup>4,56</sup>

As funções desadaptativas do SRAA constituem outro mecanismo fisiopatológico plausível de dano tecidual relacionado à infecção por SARS-CoV-2. O SRAA é composto por uma cascata de peptídeos reguladores que participam dos principais processos fisiológicos do organismo, incluindo equilíbrio hidroeletrólítico, regulação da pressão arterial, permeabilidade vascular e crescimento tecidual. A ECA2, uma aminopeptidase ligada à membrana, surgiu como um potente contrarregulador da via SRAA. A ECA2 cliva a angiotensina I em angiotensina 1-9 inativa e cliva a angiotensina II em angiotensina 1-7, que possui propriedades vasodilatadoras, antiproliferativas e antifibróticas.<sup>4,58</sup>

### 2.2.1 Trato respiratório superior

O trato respiratório superior é o local inicial da infecção por SARS-CoV-2 e é a primeira barreira contra patógenos invasivos. O vírus é restrito na maioria dos pacientes assintomáticos e leves com COVID-19, e a pneumonia grave ocorre à medida que a situação se deteriora quando o vírus atinge o trato respiratório inferior após a infecção se espalhar para além do local nasofaringe. O SARS-CoV-2 visa principalmente as células ciliadas no trato respiratório

superior e esgota as células epiteliais maduras, mas expande a proliferação de células secretoras com fenótipos diversificados. Notavelmente, a diminuição da imunidade antiviral epitelial, com atraso na produção de interferon (IFN) e respostas induzidas por IFN enfraquecidas, foi observada na mucosa nasal de pacientes com COVID-19 gravemente doentes, sugerindo que as respostas locais prejudicadas do IFN estão envolvidas na infecção viral descontrolada.<sup>59</sup> Possivelmente as respostas imunes no trato respiratório superior são reforçadas em portadores assintomáticos infectados com SARS-CoV-2, provavelmente ajudando a eliminar o vírus, impedindo o vírus de infectar os pulmões e causar doenças.<sup>60</sup>

Do ponto de vista clínico, a infecção nasal por SARS-CoV-2 está associada a disfunções olfativas e gustativas, que devem ser reconhecidas como importantes sintomas de infecção, observadas em mais de 50% dos pacientes.<sup>48</sup> Mesmo que a fisiopatologia subjacente à anosmia e disfunção gustativa não seja claramente elucidada, três mecanismos são evocados. Em primeiro lugar, a inflamação local devido à infecção das células vasculares e de suporte do bulbo olfatório, provoca efeito a jusante bloqueando a condução do odor. Em segundo lugar, danos nas células de suporte, responsáveis pelo equilíbrio hídrico e iônico, podem influenciar a sinalização dos neurônios sensoriais olfativos. Terceiro, danos às células sustentaculares e das glândulas de Bowman podem levar à morte dos neurônios sensoriais olfatórios e à ruptura de todo o epitélio olfatório.<sup>61</sup>

### 2.2.2 Trato respiratório inferior

A infecção por SARS-CoV-2 do trato respiratório inferior contribui para resultados clínicos graves, incluindo lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo e até morte. A sintomatologia mais comum da COVID-19 está relacionada ao envolvimento pulmonar e do trato respiratório: tosse seca, produção de escarro e falta de ar.<sup>62</sup> No entanto, a pneumonia por COVID-19 é uma pneumonia viral atípica, com dissociação frequentemente observada entre a mecânica pulmonar bem preservada dos pacientes e a gravidade da hipoxemia. Essa discrepância pode ser explicada principalmente pela lesão vascular pulmonar e indução de trombose levando à hipoperfusão pulmonar.<sup>48</sup> No contexto da infecção por SARS-CoV-2, diferentes padrões histopatológicos de lesão pulmonar aguda foram descritos até o momento: dano alveolar difuso, que está intimamente associado à síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonia fibrinosa aguda e em organização e pneumonia linfocítica.<sup>63</sup> No entanto, a frequência, o contexto e a implicação clínica de vários padrões histopatológicos ainda não foram elucidados. O dano alveolar difuso, caracterizado por numerosas membranas

hialinas, é frequentemente relatado, associado a infiltração de linfócitos e poucos macrófagos, e congestão dos capilares alveolares.<sup>48</sup>

Respostas imunes durante os estágios iniciais de pacientes com COVID-19 revelam a ruptura das barreiras epiteliais broncoalveolares, extensa infiltração imune, hipercitocinemia e um aumento respostas induzidas pelo interferon.<sup>62</sup> Notavelmente, monócitos/macrófagos pulmonares de pacientes graves/críticos apresentaram alta expressão de FCN1e, enquanto pacientes com COVID-19 grave/crítico expressaram níveis mais altos de citocinas inflamatórias, incluindo interleucina (IL) -1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, nos pulmões. Níveis extremamente altos de quimiocinas, pequenas proteínas solúveis que foram descobertas pelas suas capacidades de controlo da adesão, quimiotaxia e ativação leucocitária, responsáveis por ativar linfócitos, eosinófilos e basófilos, detentoras de um papel importante nos processos de inflamação crónica, foram encontradas em macrófagos e neutrófilos pulmonares, especialmente em pacientes criticamente enfermos.<sup>64, 65</sup>

Além disso, interações aprimoradas entre células epitélio-imunes foram observadas em pacientes criticamente enfermos com COVID-19, especialmente entre monócitos altamente ativadas, macrófagos derivados de monócitos e linfócitos T citotóxicos.<sup>65</sup> Consistentemente, a regulação positiva da mucina 5AC (MUC5AC), um componente importante das mucinas secretadas, também foi encontrada nas células pulmonares de pacientes com COVID-19. Coletivamente, esses resultados indicam aumento do recrutamento de monócitos e neutrófilos inflamatórios para os pulmões de pacientes com COVID-19 grave, o que posteriormente leva a danos epiteliais imunomediados e disfunção epitelial broncoalveolar.<sup>62</sup>

### 2.2.3 Sistema cardiovascular

O SARS-CoV-2 pode causar sequelas cardiovasculares diretas e indiretas, incluindo lesão miocárdica, síndromes coronarianas agudas, cardiomiopatia, *cor pulmonale* agudo, arritmias e choque cardiogênico, além das complicações trombóticas. A lesão miocárdica, com elevação dos biomarcadores cardíacos acima do percentil do limite superior de referência, ocorreu em 20-30% dos pacientes hospitalizados com COVID-19, com taxas mais altas (55%) entre aqueles com doença cardiovascular pré-existente.<sup>66</sup> Biomarcadores como troponinas (responsáveis pela contração do músculo cardíaco), trombinas (responsáveis pela formação de coágulos) e peptídeo natriurético cerebral (marcador de resposta ao estresse do miocárdio devido a altos estiramentos e sobrecarga cardíaca) são encontrados em níveis elevados em pacientes graves de COVID-19.<sup>67</sup> A cardiomiopatia biventricular, insuficiência ventricular

direita isolada com e sem embolia pulmonar confirmada, arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial de início recente, bloqueio cardíaco e arritmias ventriculares, também são prevalentes em pacientes hospitalizados com COVID-19.<sup>4, 62</sup> Na Itália, um estudo mostrou aumento de quase 60% na taxa de parada cardíaca fora do hospital durante a pandemia de COVID-19 de 2020 em relação a um período semelhante em 2019, o que sugere que a etiologia seja COVID-19 ou outra patologia não tratada devido à relutância dos pacientes em procurar atendimento.<sup>68</sup>

A miocardite é uma etiologia presumida de disfunção cardíaca, e o desenvolvimento de miocardite pode estar relacionado à carga viral. Além disso, o achado de infecção viral direta do endotélio e inflamação concomitante, como relatado em um paciente com insuficiência circulatória e infarto do miocárdio, dá credibilidade à possibilidade de danos às células endoteliais mediado por vírus como mecanismo subjacente.<sup>53</sup> A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (tempestade de citocinas) é outro mecanismo putativo de lesão miocárdica.<sup>7</sup>

Além disso, pacientes com doença cardiovascular pré-existente podem ter níveis mais altos de ECA2, o que potencialmente os predispõe a COVID-19 mais grave.<sup>35</sup> Estudos sugerem a importância vital da ECA-2 na regulação dos níveis locais de Ang II (vasoconstritora) e Ang 1-7 (vasodilatadoras, anti-inflamatórias e antioxidantes), contribuindo para a homeostasia cardíaca e vascular. A ligação da glicoproteína *Spike* viral ao receptor ECA-2 resulta na diminuição de sua expressão, pois a interação desencadeia sinalização intracelular que culmina na endocitose do receptor, ocorrendo, ainda, a diminuição da produção de ECA-2 à níveis genômicos, resultando na perda da função catabólica da enzima.<sup>67, 70</sup>

Por conseguinte, o equilíbrio fisiológico do SRAS é afetado, desencadeando perda de sensibilidade de barorreceptores, responsáveis pelo controle fino da frequência cardíaca e pressão arterial; aumento da vasoconstrição, promovendo incremento da resistência vascular periférica e consequente aumento da pressão arterial sistêmica (PAS); retenção de sódio, que favorece a retenção hídrica, com subsequente aumento do volume sanguíneo e da PAS. Estas alterações resultam em quadros de hipertensão e arritmias, agregando-se ao maior estresse oxidativo e injúria inflamatória do tecido cardiovascular.<sup>67, 71</sup>

#### 2.2.4 Sistema renal

A lesão renal aguda é uma complicação frequente da COVID-19 e está associada à mortalidade. Pacientes hospitalizados com COVID-19 devido à lesão renal aguda apresentarem

hematúria, proteinúria, hipercalemia, acidose e, cerca de 31% de hospitalizados em UTI em Nova Iorque necessitaram de terapia renal substitutiva.<sup>72, 73</sup> Devido a SARS-CoV-2, danos cardiovasculares relevantes e o desbalanço de angiotensinas são dois fatores que juntos acarretam uma sobrecarga renal, na tentativa de diminuir a pressão periférica. Porém, pelos efeitos da angiotensina II esse mecanismo compensatório será inibido e haverá retenção de sódio e água agravando os efeitos cardiovasculares e aumentando a demanda de filtração glomerular renal. Ademais, os efeitos teciduais da angiotensina II sobre os rins causam sérios processos inflamatórios que comprometerão o processo de filtração uma vez que a permeabilidade celular estará alterada.<sup>67</sup>

Os achados histopatológicos incluem lesão tubular aguda proeminente e agregação e obstrução eritrocitária difusa nas alças capilares peritubulares e glomerulares.<sup>6</sup> Também foi encontrado endotelite linfocítica no rim, além de partículas de inclusão viral nas células endoteliais capilares glomerulares, e sugere que a disfunção microvascular é secundária ao dano endotelial.<sup>53</sup> A lesão glomerular mediada por imunocomplexos de antígeno viral ou mecanismos efetores imunológicos específicos induzidos por vírus também é plausível, e isso se reflete no desenvolvimento de glomerulosclerose segmentar focal colapsante em pessoas infectadas com SARS-CoV-2. É possível que o padrão de lesão tubular proximal grave leve a um defeito na endocitose mediada por receptor, o que resulta nos casos observados de proteinúria. Outras etiologias potenciais de lesão renal agudam comuns a apresentações de doenças críticas, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo, rabdomiólise, depleção de volume e nefrite intersticial, permanecem relevantes em pacientes com COVID-19.<sup>4</sup>

#### 2.2.5 Sistema gastrointestinal

A prevalência combinada de sintomas individuais foi relatada, incluindo anorexia, náusea e/ou vômito, diarreia e dor abdominal. Apesar da presença de sintomas gastrointestinais estar associada a um aumento de 70% no risco de detecção de SARS-CoV-2, sintomas gastrointestinais podem estar associados a uma duração mais longa da doença, mas não foram associados ao aumento da mortalidade.<sup>74, 75</sup> RNA viral foi detectado nas fezes de alguns pacientes mesmo após a resolução dos sintomas respiratórios e até 35 dias após o início dos sintomas, levando a uma forma prolongada da doença caracterizada por sintomas de gastroenterite que requerem readmissão ao hospital.<sup>76</sup> Sangramento gastrointestinal foi raramente observado, apesar da presença de fatores de risco tradicionais, incluindo ventilação mecânica prolongada, trombocitopenia ou anticoagulação sistêmica.<sup>74</sup>

A fisiopatologia do dano gastrointestinal no COVID-19 é provavelmente multifatorial. O dano tecidual direto mediado por vírus é plausível, dada a presença de ECA2 nas células glandulares intestinais bem como a visualização da proteína do nucleocapsídeo viral em células epiteliais gástricas, duodenais, retais e enterócitos glandulares.<sup>4,77</sup> A histopatologia indicou infiltração de plasmócitos e linfócitos e edema intersticial na lâmina própria, no contexto da infecção por SARS-CoV-2. Além disso, em alguns relatos, a infecção no trato gastrointestinal está associada à degeneração epitelial parcial, necrose, descamação da mucosa gástrica e intestinal e em outros, sem dano do epitélio mucoso.<sup>48</sup> A evidência histopatológica de inflamação endotelial difusa nos vasos submucosos do intestino delgado de pacientes com COVID-19 e isquemia mesentérica sugere lesão microvascular do intestino delgado.<sup>53</sup> O suporte para dano tecidual mediado por inflamação é fornecido pela presença de plasmócitos e linfócitos infiltrantes e de edema intersticial na lâmina própria do estômago, duodeno e reto dos pacientes.<sup>4</sup>

#### 2.2.6 Sistema hepatobiliar

Em pacientes críticos com COVID-19, anormalidades da função hepática e a bilirrubina elevada na admissão hospitalar também foram associadas à gravidade da doença e progressão para doença crítica em alguns estudos.<sup>4, 78</sup> É amplamente relatado que os níveis de aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e bilirrubina aumentam durante o COVID-19, esses três marcadores atestam lesão hepática. Além disso, muitas vezes são acompanhados por um aumento dos marcadores de inflamação de fase aguda (procalcitonina e proteína C-reativa). Esta lesão hepática é geralmente leve e transitória.<sup>76, 79</sup>

Esses achados foram corroborados para SARS-CoV-2, com esteatose microvesicular leve, atividade lobular e portal leve e dilatação sinusoidal centrolobular.<sup>80</sup> O SARS-CoV-2 pode danificar diretamente os ductos biliares ao se ligar ao ECA2 nos colangiócitos. A hiperinflamação observada com tempestade de citocinas e distúrbios metabólicos associados à hipóxia são outros mecanismos potenciais de dano hepático.<sup>7,81</sup> Outras alterações histopatológicas no fígado incluíram esteatose hepática, fibrose portal, infiltrados linfocitários e proliferação ductular, colestase lobular e necrose hepática aguda, juntamente com trombose da veia central.<sup>81</sup> Seus efeitos citopatogênicos podem explicar em parte os danos hepáticos observados em pacientes com COVID-19, devido ao acúmulo de ácido biliar que resultam em lesão direta de colangiócitos e consequente acúmulo de ácidos biliares induzido por infecção viral.<sup>82</sup> Além dos efeitos diretos virais, outros mecanismos não podem ser excluídos, como a

toxicidade de drogas, particularmente secundária a agentes em investigação, como remdesivir, lopinavir e tocilizumabe, também pode ocorrer.<sup>48, 81</sup>

### 2.2.7 Sistema endócrino

Vários mecanismos podem explicar o curso mais grave da doença, incluindo piora da hiperglicemia e cetose, observada em pacientes com COVID-19 e diabetes. Os fatores relacionados ao SARS-CoV-2 incluem níveis substancialmente elevados de citocinas, que podem levar a deficiências na função das células  $\beta$  pancreáticas e apoptose e, conseqüentemente, diminuição da produção de insulina e cetose.<sup>4</sup> Além disso, a expressão de ECA2 foi relatada no pâncreas endócrino. Isso levanta a possibilidade de que a ligação direta do SARS-CoV-2 ao ECA2 nas células  $\beta$  possa contribuir para a deficiência de insulina e hiperglicemia, como foi demonstrado anteriormente para a infecção por SARS-CoV.<sup>83</sup> Fatores não específicos para COVID-19 em pacientes com diabetes e infecções incluem uma resposta imune alterada e um aumento nos hormônios contrarreguladores que promovem a produção hepática de glicose, diminuição da secreção de insulina, cetogênese e resistência à insulina.<sup>4</sup> As principais manifestações extrapulmonares da COVID-19 também podem estar interligadas a complicações diabéticas, desde função renal reduzida a estados pró-trombóticos e coagulopatias, até disfunção cardíaca e lesão de hepatócitos.<sup>84</sup>

Em um relatório do Centro de Controle de Doenças dos EUA, 24% dos pacientes hospitalizados e 32% dos pacientes admitidos na UTI tinham diabetes subjacente.<sup>85</sup> Além disso, pacientes hospitalizados com COVID-19 exibiram uma série de anormalidades no metabolismo da glicose, incluindo hiperglicemia agravada, cetose euglicêmica e cetoacidose diabética. O COVID-19 é frequentemente associado a cetoacidose diabética, principalmente em pacientes com diabetes melitos tipo 2 não controlada, mas também pode se apresentar como diabetes de início recente.<sup>86</sup> Pacientes com COVID-19 e cetoacidose diabética apresentam hospitalizações um pouco mais longas e maior risco de mortalidade, provavelmente devido ao aumento da gravidade da doença por COVID-19.<sup>86</sup>

O diabetes não é apenas uma das comorbidades mais frequentes de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, mas estudos recentes, sugerem que possa existir uma relação bidirecional entre diabetes e COVID-19. De fato, como as células  $\beta$  pancreáticas expressam abundantemente o receptor ECA2, elas podem ser danificadas pelo SARS-CoV-2 com conseqüente piora da hiperglicemia em pacientes com diabetes conhecido, muitas vezes complicada por cetoacidose ou hiperosmolaridade com necessidade de altas doses de insulina.<sup>87</sup>

Além disso, também o aparecimento de diabetes em pacientes com COVID-19 anteriormente não diabéticos foi consistentemente relatado, revelando uma potencial ação diabetogênica do SARS-CoV-2.<sup>87, 88</sup>

Uma ligação entre a obesidade e a gravidade do COVID-19 pode estar relacionada ao tecido adiposo. O tecido adiposo pode ser um alvo direto do SARS-CoV-2, pois o receptor ECA2 é encontrado nas células do músculo liso dos adipócitos e nas células endoteliais dentro desse tecido.<sup>48</sup> A obesidade está associada ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo como IL-6, IL-1 e TNF- $\alpha$  e à diminuição de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10. O tecido adiposo “pré-ativado” pode participar do estado pró-inflamatório explosivo em caso de infecção extensa. Formas graves de COVID-19 estão associadas a uma “tempestade de citocinas”, muitas das citocinas relatadas são secretadas em outras condições inflamatórias pelo tecido adiposo.<sup>89</sup> A disfunção de linfócitos e macrófagos é comum na obesidade com diminuição de *Treg* e linfócitos T supressores/auxiliares. As mesmas características foram encontradas em pacientes gravemente doentes com SARS-CoV-2.<sup>89</sup> A obesidade também está associada à disfunção pulmonar, hipercoagulabilidade e aumento do risco de trombose, que surgiu como um fator importante que leva a um curso clínico mais grave em pacientes com COVID-19.<sup>87</sup>

#### 2.2.8 Sistema neurológico

Várias manifestações neurológicas de COVID-19 foram descritas, incluindo sintomas neurológicos leves em pacientes hospitalizados com COVID-19, como dor de cabeça, tontura, mialgia e/ou fadiga, anorexia, anosmia e ageusia (5%).<sup>62</sup> As apresentações mais graves de COVID-19 se manifestam com acidente vascular cerebral agudo de mecanismos arteriais e venosos variados e confusão ou consciência prejudicada.<sup>90</sup> Polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (síndrome de Guillain-Barré) também foi verificada em alguns pacientes.<sup>91</sup> Além disso, meningoencefalite, síndrome de encefalopatia hemorrágica posterior reversível e encefalopatia necrosante aguda, incluindo o tronco encefálico e os gânglios da base, foram descritos em relatos de casos.<sup>92-93</sup> Manifestações oculares, como congestão conjuntival isolada, conjuntivite e alterações retinianas, também foram relatadas em pacientes com COVID-19.<sup>4</sup>

Alguns estudos relatam que mais de um terço dos pacientes com COVID-19 desenvolveram um amplo espectro de sintomas neurológicos que afetam o sistema nervoso central, o sistema nervoso periférico e os músculos esqueléticos.<sup>94</sup> Por ativação direta da resposta imune e neurotoxicidade, o SARS-CoV-2 causa danos no corpo do hospedeiro. A

invasão viral direta do parênquima neural é uma possibilidade, pois o SARS-CoV-2 pode acessar o sistema nervoso central através da mucosa nasal, lâmina cribrosa e bulbo olfatório ou via transporte axonal retrógrado.<sup>4</sup> As células epiteliais nasais apresentam a maior expressão de ECA2 na árvore respiratória, isso pode explicar os sintomas de alteração do paladar ou olfato frequentemente relatados retrospectivamente na maioria dos pacientes ambulatoriais com COVID-19.<sup>91</sup>

A miopatia pode ser causada por múltiplas vias que incluem a invasão viral via receptores ECA2, danos nas membranas das células musculares por toxinas virais circulantes e por uma tempestade de citocinas fortemente gerada. Doenças hepáticas e renais também podem ser fatores de risco para miopatia.<sup>95</sup> Além disso, a infecção por SARS-CoV-2 leva a uma lesão vascular cerebral que aumenta o risco de dano cerebral crônico, devido ao efeito prejudicial coletivo de hemorragia cerebral ou multifocal, disfunção endotelial e regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias no cérebro.<sup>95-96</sup>

#### 2.2.9 Sistema tegumentar

As manifestações cutâneas incluíram erupção cutânea eritematosa, urticária e vesículas semelhantes à varicela. Foram encontradas lesões acrocutâneas (pérmio ou frieiras) como a manifestação cutânea mais comumente relatada. Outros achados cutâneos incluíram exantema maculopapular, lesões vesiculares e lesões livedoides e/ou necróticas, sendo o padrão maculopapular a manifestação cutânea mais frequentemente associada ao SARS-CoV-2.<sup>97 - 98</sup> Relatos de casos também descreveram erupções cutâneas exantemáticas e petéquias em pacientes com COVID-19.<sup>4, 99</sup>

Quanto ao momento de início, as lesões cutâneas geralmente ocorrem concomitantemente aos sintomas gerais e raramente podem precedê-los, como nos casos de urticária e lesões vesiculares. O eritema tipo pérmio pode aparecer tardiamente ou até ser a única manifestação clínica da COVID-19. Condições vasculares como livedo, púrpura e necrose são manifestações igualmente tardias, mas associadas a maior gravidade e pior prognóstico.<sup>100</sup>

Foi observado também alterações capilares e ungueais fazem parte do espectro das manifestações da COVID-19: Alopecia areata, eflúvio telógeno e eflúvio anágeno são os padrões de queda de cabelo relatados; ao contrário, as lesões ungueais descritas na literatura médica são bastante multiformes. As manifestações ungueais e capilares relacionadas à COVID-19 parecem ser mais comuns em pacientes do sexo feminino. isso pode ser devido à subnotificação, mas também a diferenças imunológicas e hormonais relacionadas ao sexo.<sup>101</sup>

A via androgênica tem sido associada à gravidade do COVID-19. Surpreendentemente, a menor expressão do receptor androgênico em mulheres foi proposta como um possível fator implicado na menor incidência de alopecia androgênica em pacientes do sexo feminino com COVID-19.<sup>102</sup> Podemos conjecturar que a tempestade de citocinas, os processos autoimunes e o dano capilar induzido pelo novo coronavírus podem ser a causa das múltiplas manifestações ungueais associadas ao COVID-19.<sup>101</sup>

Os mecanismos potenciais para manifestações cutâneas relacionadas ao COVID-19 incluem uma resposta de hipersensibilidade imune ao RNA SARS-CoV-2, síndrome de liberação de citocinas, deposição de microtrombos e vasculite.<sup>4</sup> A dermatite perivascular superficial e os queratinócitos têm sido mais comumente descritos a partir do exame histopatológico de erupções cutâneas.<sup>4</sup> A biópsia de lesões acrocutâneas mostrou infiltrados linfóides difusos e densos, juntamente com sinais de inflamação endotelial. Pequenos trombos em vasos da derme têm sido observados ocasionalmente. Acredita-se que o eritema pérmio associado à COVID19 também resulte de uma reação imune exagerada com sinalização via interferon tipo I, importante para a erradicação viral, mas com resposta generalizada e altamente inflamatória. Em pacientes críticos com púrpura, a trombose vascular na pele e em outros órgãos estaria associada a uma resposta mínima do interferon, permitindo replicação viral excessiva, com liberação de proteínas virais que se localizam no endotélio extrapulmonar e desencadeiam extensa ativação do complemento.<sup>100</sup>

### 2.3 Quadro clínico e critérios de gravidade

Inicialmente conceituada como uma doença viral principalmente respiratória que representa risco adicional para pacientes idosos com comorbidades, a COVID-19 agora é reconhecida como uma doença mais complexa, multiorgânica e heterogênea do que o inicialmente previsto. Os pacientes com COVID-19 apresentam uma gama diversificada de sintomas e complicações, incluindo um estado hiperinflamatório, disfunção endotelial e doença tromboembólica, sintomas neuropsiquiátricos e um curso clínico que pode ser complicado por deterioração abrupta e inesperada durante a recuperação aparente.<sup>103</sup>

#### 2.3.1 Estágio I (leve) – infecção inicial

A fase inicial ocorre no momento da inoculação e estabelecimento precoce da doença. Para a maioria das pessoas, isso envolve um período de incubação associado a sintomas leves

e muitas vezes inespecíficos, como mal-estar, febre e tosse seca. Durante esse período, o SARS-CoV-2 se multiplica e estabelece residência no hospedeiro, focando principalmente no sistema respiratório. Como resultado do método de transmissão aéreo e da afinidade pelos receptores pulmonares da enzima conversora de angiotensina 2, a infecção geralmente se apresenta com sintomas respiratórios e sistêmicos leves. O diagnóstico nesta fase inclui reação em cadeia da polimerase de amostra respiratória, teste de soro para SARS-CoV-2 IgG e IgM, imagem do tórax, hemograma completo e testes de função hepática. O tratamento nesta fase é direcionado principalmente para o alívio sintomático. Caso uma terapia antiviral viável, como o remdesivir, seja comprovadamente benéfica, direcionar pacientes selecionados durante esse estágio pode reduzir a duração dos sintomas, minimizar o contágio, e prevenir a progressão da gravidade. Em pacientes que conseguem manter o vírus limitado a esta fase da COVID-19, o prognóstico e a recuperação são excelentes.<sup>104</sup>

### 2.3.2 Estágio II (moderado) - envolvimento pulmonar

No segundo estágio da doença pulmonar estabelecida, a multiplicação viral e a inflamação localizada no pulmão são a norma. Durante esta fase, os pacientes desenvolvem uma pneumonia viral, com tosse, febre e possivelmente hipóxia (definida como  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mm Hg). A imagem com radiografia de tórax ou tomografia computadorizada revela infiltrados bilaterais ou opacidades em vidro fosco. Os exames de sangue revelam linfopenia crescente, juntamente com transaminite. Os marcadores de inflamação sistêmica podem estar elevados, mas não notavelmente. É nessa fase que a maioria dos pacientes com COVID-19 precisaria ser hospitalizada para observação e gerenciamento de perto. O tratamento consiste principalmente em medidas de suporte e terapias antivirais disponíveis. No estágio II inicial (sem hipóxia significativa), o uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19 pode ser evitado. No entanto, se ocorrer hipóxia, é provável que os pacientes evoluam para a necessidade de ventilação mecânica e, nessa situação, o uso de terapia anti-inflamatória, como com corticosteroides, pode ser útil e pode ser empregado criteriosamente (Russell et al., 2020). Assim, a doença em estágio II deve ser subdividida em estágio IIa (sem hipóxia) e estágio IIb (com hipóxia).<sup>104</sup>

### 2.3.3 Estágio III (grave) - hiperinflamação sistêmica

Uma minoria de pacientes com COVID-19 fará a transição para o terceiro e mais grave estágio da doença, que se manifesta como uma síndrome de hiperinflamação sistêmica extrapulmonar. Nesse estágio, os marcadores de inflamação sistêmica parecem estar elevados. A infecção por COVID-19 resulta em uma diminuição nas contagens de células T auxiliares, supressoras e reguladoras. Estudos revelaram que citocinas inflamatórias e biomarcadores como IL-2, IL-6, IL-7, fator estimulador de colônia de granulócitos, proteína inflamatória de macrófagos 1- $\alpha$ , fator de necrose tumoral- $\alpha$ , proteína C-reativa, ferritina e D-dímero são significativamente elevados naqueles pacientes com doença mais grave.<sup>56</sup> Nesse estágio, choque, vasoplegia, insuficiência respiratória e até colapso cardiopulmonar são discerníveis. O envolvimento de órgãos sistêmicos, até mesmo a miocardite, se manifestaria nessa fase. A terapia personalizada no Estágio III depende do uso de agentes imunomoduladores para reduzir a inflamação sistêmica antes que ela resulte esmagadoramente em disfunção de múltiplos órgãos. Nessa fase, o uso de corticosteroides pode ser justificado em conjunto com o uso de inibidores de citocinas como tocilizumabe (inibidor de IL-6) ou *anakinra* (antagonista do receptor de IL-1).<sup>3</sup> A imunoglobulina intravenosa também pode desempenhar um papel na modulação de um sistema imunológico que está em estado hiperinflamatório. No geral, o prognóstico e a recuperação desse estágio crítico da doença são ruins, e o rápido reconhecimento e implantação dessa terapia pode ter um melhor resultado.<sup>104</sup>

#### 2.4 Alterações nos exames laboratoriais pela COVID-19

Durante o período de incubação, geralmente variando de 1 a 14 dias, e durante a fase inicial da doença, quando há sintomas inespecíficos, as contagens de leucócitos e linfócitos no sangue periférico são normais ou discretamente reduzidas. Após a viremia, o SARS-CoV-2 afeta principalmente os tecidos que expressam altos níveis de ECA2, incluindo pulmões, coração e trato gastrointestinal. Aproximadamente 7 a 14 dias após o início dos sintomas iniciais, há um aumento nas manifestações clínicas da doença. Isso ocorre com um aumento sistêmico pronunciado de mediadores inflamatórios e citocinas, que podem até ser caracterizados como uma “tempestade de citocinas”. Neste ponto, linfopenia significativa torna-se evidente.<sup>105</sup>

Os potenciais mecanismos propostos a linfopenia incluem ação citotóxica direta do vírus relacionada à entrada dependente ou independente de ECA2 nos linfócitos, depleção de linfócitos mediada por apoptose e efeitos inibitórios do ácido láctico na proliferação de linfócitos.<sup>106, 107</sup> Além disso, a atrofia do baço e a destruição generalizada dos tecidos linfoides

foram descritas tanto para SARS quanto para COVID-19.<sup>108</sup> Acredita-se que a leucocitose (especialmente a neutrofilia) seja uma consequência de uma resposta hiperinflamatória à infecção por SARS-CoV-2 e/ou infecções bacterianas.<sup>105</sup> A inflamação não controlada, juntamente com a hipóxia e os efeitos diretos mediados por vírus, provavelmente contribuem para as altas taxas de complicações trombóticas no COVID-19. O aumento da expressão de ECA2 em células endoteliais após infecção por SARS-CoV-2 pode perpetuar um ciclo vicioso de endotelialite que promove tromboinflamação. Coletivamente, as alterações hemostáticas e inflamatórias, que refletem tanto o dano e a ativação endotelial quanto a doença crítica, constituem um meio pró-trombótico, pelo menos semelhante e possivelmente mais grave do que o de outras doenças virais.<sup>4</sup>

Pacientes com COVID-19 hospitalizados em duas filiais do hospital Wuhan Tongji demonstraram que seis características, incluindo gravidade da doença, idade e níveis séricos de proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-PCR), lactato desidrogenase (LDH), ferritina e interleucina-10 (IL-10), foram preditores significativos de morte risco de pacientes com COVID-19.<sup>79</sup> O hs-PCR, mostrou-se um biomarcador crucial para um pior prognóstico na SDRA e, revelou um estado duradouro de inflamação, que pode interagir com a tempestade inflamatória, causando danos pulmonares e edema pulmonar de pacientes com COVID-19. A LDH é considerada uma enzima celular importante e onipresente, e o nível sérico de LDH foi identificado como um biomarcador significativo para fibrose pulmonar e infecção, e também um maior risco de morte por COVID-19. O aumento de IL-10 em pacientes graves pode estar relacionado a uma resposta anti-inflamatória compensatória, que pode levar a uma maior proporção de infecções subsequentes, sepse e aumentar ainda mais o risco de morte.<sup>79</sup>

Pesquisadores da Terceira Universidade Médica Militar em Chongqing, China, em um estudo retrospectivo de pacientes com COVID-19, mediram a porcentagem de linfócitos circulantes, bem como proteína C reativa, interleucina-6, procalcitonina, ácido láctico, carga viral e fatores associados à gravidade da doença. Os autores descobriram que a porcentagem de linfócitos circulantes é o preditor mais sensível e confiável da gravidade e do desfecho da doença e que os níveis de proteína C reativa e interleucina-6 podem prever o desfecho.<sup>109</sup>

Biguent et al., (2020) buscaram determinar a distribuição das cargas virais respiratórias SARS-CoV-2 durante a fase aguda da infecção e sua correlação com a apresentação clínica e biomarcadores relacionados à inflamação. Neste estudo, foi observado um aumento gradual das concentrações plasmáticas de PCR, LDH e fibrinogênio durante os primeiros 10 dias da doença em pacientes internados, e diminuição das concentrações de pré-albumina, um reagente negativo de fase aguda do processo inflamatório. Curiosamente, o valor mediano de PCR

ultrapassou 80 mg/L a partir do 5º dia da doença, como a PCR está diretamente ligada à expressão da interleucina IL-6, a observação é consistente com relatos anteriores de uma elevação acentuada de IL-6 durante o COVID-19. A elevação concomitante de marcadores inflamatórios e declínio das cargas virais de SARS-CoV-2 observada pode refletir o desencadeamento de uma resposta imune inata eficaz contra o vírus.<sup>110</sup>

A ferritina não tem apenas o papel de armazenamento de ferro, mas também é um conhecido reagente de fase aguda. A ferritina é composta pelas subunidades H e L, e sua síntese é induzida por diferentes estímulos inflamatórios, incluindo citocinas como a IL-6. Notavelmente, a produção da subunidade H foi proposta para ser impulsionada por estímulos inflamatórios, e pode funcionar como uma molécula imunomoduladora com funções pró-inflamatórias e imunossupressoras.<sup>111</sup>

A síntese de procalcitonina extratireoidiana é aumentada como resultado de endotoxinas e citocinas durante infecções bacterianas graves. Em contraste, o TNF- $\gamma$ , que é liberado após a infecção viral, leva à regulação negativa da procalcitonina. Normalmente, os níveis de procalcitonina permanecem no intervalo de referência em pacientes com COVID-19 não complicados.<sup>112</sup>

Os marcadores de função hepática e renal também foram identificados como preditores significativos para o desenvolvimento de doenças graves e mortalidade no COVID-19. Chen et al estudaram uma coorte de 799 pacientes em que as concentrações de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e creatinina ou desenvolvimento de lesão renal aguda foram acentuadamente aumentadas em pacientes que morreram de COVID-19.<sup>112</sup>

A coagulopatia no COVID-19 iniciada por lesão endotelial resulta na geração de trombina e no desligamento da fibrinólise, contribuindo para um estado de hipercoagulabilidade, que causa tempo de protrombina (PTA) e tempo de tromboplastina plasmática ativado (TTPA) prolongados. A contagem de plaquetas pode ser normal a ligeiramente aumentada na doença leve e marcadamente reduzida na doença grave.<sup>113</sup> Elevações leves a acentuadas no D-dímero e fibrinogênio estão relacionadas à forma mais leve e grave da doença. Os níveis anormalmente altos de D-dímero e fibrinogênio no sangue durante os estágios iniciais da infecção são reflexos de inflamação excessiva, em vez de coagulação intravascular disseminada aberta, que é comumente vista apenas em estágios posteriores de COVID-19.<sup>4</sup>

Nos estágios finais da coagulação intravascular disseminada, TAP, PTTA, fibrinogênio e plaquetas estão diminuídos. Níveis elevados de D-dímeros são relatados de forma consistente, enquanto o seu aumento gradual durante o curso da doença está particularmente associado ao

agravamento da doença.<sup>113</sup> Outras anormalidades da coagulação, como prolongamento de TAP e PTTA, aumento dos produtos de degradação da fibrina, com trombocitopenia grave levam à coagulação intravascular disseminada (CIVD) com risco de vida, o que requer vigilância contínua e intervenção imediata.<sup>114</sup>

A imobilização prolongada durante doença, desidratação, estado inflamatório agudo, presença de outros fatores de risco cardiovascular ou doença cardiovascular, história prévia de tromboembolismo venoso e trombofilia genética, como a mutação heterozigótica do Fator V Leiden, são comorbidades comuns em pacientes hospitalizados com COVID-19, que potencialmente aumentam o risco de tromboembolismo venoso.<sup>105</sup> A liberação de grande quantidade de mediadores inflamatórios e a aplicação de hormônios e imunoglobulinas em pacientes graves ou críticos podem levar ao aumento da viscosidade sanguínea. Além disso, a ventilação mecânica, cateterismo venoso central e cirurgia podem induzir dano endotelial vascular. A combinação de todos os fatores acima pode levar à ocorrência de trombose venosa profunda ou mesmo à possibilidade de embolismo pulmonar letal devido à migração do trombo.<sup>115</sup>

#### 2.4.1 Alterações laboratoriais pela COVID-19 na gestação

Os linfócitos são um subtipo de glóbulos brancos que desempenham um papel de proteção do sistema imunológico contra microrganismos infecciosos e outras substâncias estranhas. Essas células incluem células natural assassinas (NK), células T (para adaptação citotóxica mediada por células) e células B (para imunidade adaptativa humoral, dirigida por anticorpos). Ambas as células NK e T são importantes para o controle da infecção.<sup>116</sup> Nos casos de COVID-19, a depleção dessas células tem sido associada à gravidade da doença. Verificou-se uma diminuição acentuada de número total de NK e células linfocitárias CD8+ T em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, e notaram um aumento na expressão de NKG2A, que é um receptor inibitório para células NK. O aumento de NKG2A inibe as células NK de realizar sua função normal.<sup>117</sup>

Linfocitopenia, neutrofilia, níveis aumentados de reagentes de fase aguda, ferritina, D-dímero, lactato desidrogenase, enzimas hepáticas, enzimas cardíacas e níveis diminuídos de níveis lipídicos são os achados laboratoriais mais comumente relatados para COVID-19.<sup>8</sup> Gestantes apresentam maior proporção de leucocitose (27% vs. 14%), trombocitopenia (18% vs. 12,5%) e menor proporção de PCR elevada (52% vs. 81%) em comparação com pacientes não grávidas.<sup>9,10</sup>

Segundo estudo de Tanackan et al (2020), as complicações na gravidez e os marcadores de inflamação foram significativamente maiores em gestantes com infecção por COVID-19. Além disso, TNF $\gamma$  e IL-6 significativamente mais altos, juntamente com níveis significativamente mais baixos de IL-2, IL-10 e IL-17, foram observados em mulheres grávidas com infecção por COVID-19. E a expressão alterada de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 e Tane-a foi associada a maiores taxas de complicações na gravidez, como aborto espontâneo e parto prematuro.<sup>118</sup>

Nas análises laboratoriais, concentrações aumentadas de D-dímero, valores mais elevados da enzima hepática alanina aminotransferase e menor contagem de linfócitos foram encontrados em mulheres com pneumonia em comparação com mulheres que não desenvolveram pneumonia. Linfopenia (< 1500 linfócitos/ml) e menor idade gestacional ao diagnóstico foram potenciais preditores de pneumonia na análise multivariada.<sup>27</sup>

As alterações laboratoriais mais frequentemente incluíram o aumento dos níveis de LDH, creatinina, D-dímero, PCR, anemia e leucopenia. O nível de PCR como principal marcador laboratorial da atividade inflamatória, indicador da necessidade de terapia antibacteriana e critério de eficácia do tratamento.

O SARS-CoV-2 pode induzir lesão hepática e a anormalidade dos testes de função hepática em gestantes criticamente doentes foram três vezes maiores no grupo de testes de função hepática anormais. Testes de função hepática anormais estão associados a tempo de permanência hospitalar prolongados. O uso de drogas foi o fator de risco mais crucial para lesão hepática durante a hospitalização. O uso de lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina foi significativamente maior, e o curso do tratamento desses medicamentos foi significativamente maior nas gestantes com testes da função hepática anormais do que nas pacientes com testes da função hepática normais. Portanto, mulheres grávidas com COVID-19 que receberam tratamento antiviral devem ser monitoradas de perto para avaliar testes de função hepática.<sup>119</sup>

Em uma gravidez normal e saudável, as porcentagens de células NK no sangue periférico tendem a aumentar durante o primeiro trimestre, e diminuir no segundo e no terceiro trimestres. Além disso, as células NK uterinas (uNK) durante o primeiro trimestre tornam-se progressivamente menos granulares e diminuem em número, deixando muito poucas células uNK a termo. As células uKN têm uma capacidade limitada de matar células trofoblásticas e, em vez disso, regulam a invasão trofoblástica produzindo as quimiocinas interleucina IL- 8 e proteína indutível por TNF IP-10.<sup>120</sup>

Além disso, as células uNK induzem o crescimento vascular por meio da secreção de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento

placentário, importantes fatores para a manutenção da gravidez.<sup>120</sup> No entanto, a ativação exagerada de células NK tem sido associada a complicações na gravidez como aborto espontâneo e pré-eclâmpsia.<sup>116</sup>

A gravidez tem sido descrita como um estado anti-inflamatório, uma vez que a inflamação resultaria em complicações maternas e fetais. No entanto, isso pode não ser totalmente preciso, pois alguns estudos afirmam o contrário. Tem sido relatado que o primeiro trimestre é pró-inflamatório e o segundo é anti-inflamatório, e o terceiro trimestre volta para uma fase pró-inflamatória. Durante o primeiro trimestre, quando a implantação e a placentação ocorrem, uma resposta inflamatória é desencadeada para que o blastocisto penetre com sucesso no útero para implantação e para que ocorra a invasão do trofoblasto.<sup>116</sup> Nesta fase, o sistema materno enfraquece e a mãe sofre de enjoos matinais, fadiga e dores de cabeça, indicando uma fase pró-inflamatória. Além disso, no segundo trimestre, um estado anti-inflamatório entra em ação e o feto se desenvolve e cresce rapidamente. A saúde materna também melhora e os enjoos matinais e outros sintomas desaparecem gradualmente.<sup>121</sup>

No terceiro trimestre, o desenvolvimento do feto está completo e o processo de parto começa no sistema materno. A resposta imune é ativada novamente para o parto do bebê e da placenta. Para que isso ocorra, as células imunes invadem o miométrio criando assim uma fase pró-inflamatória que ativa as contrações no útero. Este último é um indício de que a mudança nas citocinas durante a gravidez pode desencadear suscetibilidade a doenças infecciosas.<sup>116, 121</sup>

O COVID-19 é uma doença pró-inflamatória e, portanto, pode desenvolver-se facilmente. Por exemplo, durante o primeiro e terceiro trimestre de gravidez as mulheres estão em uma fase pró-inflamatória, que é um ambiente adequado para o vírus e, portanto, correm um risco maior de contrair a doença do que no segundo trimestre. A placenta cria ativamente proteção contra patógenos estranhos por ação antimicrobiana já no primeiro trimestre da gravidez, e as células trofoblásticas estimulam a expressão de inibidor de protease leucocitária secretora e TNF- $\beta$ , que são conhecidos por sua ação inibitória contra infecção por vírus.<sup>121</sup> Esse mecanismo protege o feto contra infecções virais, mas não necessariamente a mãe. Portanto, a sensibilização da placenta para induzir uma resposta imune cria vulnerabilidade a infecções em mulheres grávidas.<sup>122</sup>

A expressão de ECA2 na placenta foi relatada como sendo maior no citotrofoblasto viloso, nas células do sinciciotrofoblasto e na decídua durante o primeiro trimestre da gravidez. As células sinciciotrofoblásticas estão envolvidas nas trocas gasosas maternas e fetais, bem como no fornecimento de nutrientes.<sup>116</sup> Como o ECA2 é altamente expresso nessa região da

placenta, isso não apenas aumenta o risco de a mãe contrair SARS-CoV-2, mas também é plausível que a transmissão de mãe para filho possa ocorrer.<sup>122</sup>

Servante et al (2021) reiteram que para diagnosticar a coagulopatia em uma mulher grávida com COVID-19, recomendam verificar um hemograma completo, produtos de degradação do D-dímero/fibrina, tela de coagulação e fibrinogênio e usar esses parâmetros para calcular o escore CIVD (coagulação intracelular disseminada) relacionado à gravidez. Esses parâmetros são úteis se a mulher precisar de parto e podem orientar o suporte de produtos sanguíneos. Os achados desses autores sugerem que as complicações hematológicas são mais comumente observadas em gestantes com infecção por COVID-19 (1,26%) do que em gestantes sem (0,45%) e apoiam o conselho atual do RCOG que recomenda que todas as gestantes admitidas com SARS-CoV-2 confirmado ou suspeito recebam heparina profilática de baixo peso molecular (HBPM), a menos que o nascimento seja esperado dentro de 12 h, e continuem recebendo por 10 dias após a alta.<sup>123</sup>

Há relação entre os tipos sanguíneos ABO e o curso do COVID-19. Os tipos sanguíneos A e B foram associados a taxas mais altas de positividade para SARS-CoV-2 em comparação com o grupo sanguíneo O.<sup>124</sup> No presente estudo, os tipos sanguíneos A+ e O+ foram os mais comuns, seguidos dos tipos sanguíneos B+ e AB+.<sup>8</sup>

#### 2.4.2 Alterações nos exames de imagens, ultrassonografia e dopplervelocimetria em gestantes com COVID-19

Embora a exposição rotineira à radiação ionizante seja desencorajada durante a gravidez, as diretrizes atuais recomendam que a tomografia computadorizada de tórax não seja suspensa quando clinicamente indicada, pois a dose de radiação de um único exame permanece abaixo do limite para causar efeitos teratogênicos quando as precauções apropriadas são tomadas.<sup>10,11</sup> Embora a gravidez seja um fator de risco conhecido para derrame pleural, Oshay et al (2021) em uma revisão sistemática sugerem que há uma prevalência 3 vezes maior de derrame pleural em pacientes grávidas com COVID-19, considerando que a consolidação e o derrame pleural são indicativos de progressão mais grave da doença. Esses resultados sugerem que pacientes grávidas podem ser mais propensas à apresentação de complicações em estágios avançados da doença.<sup>10</sup>

Uma teoria sobre por que as pacientes grávidas podem ser mais suscetíveis à progressão grave do COVID-19 é que elas podem apresentar uma diminuição da expansão da caixa torácica e redução da capacidade residual funcional devido ao volume expansivo do útero gravídico.

Essas mesmas mudanças podem teoricamente aumentar o risco de desenvolver complicações graves do COVID-19, reduzindo a capacidade de limpar as secreções, o que pode levar a uma maior probabilidade de desenvolver pneumonia consolidada.

Outra teoria é que a alteração da funcionalidade imunológica durante a gravidez predispõe à lesão pulmonar aguda.<sup>10, 125</sup> Isso poderia explicar o menor número de ocorrências de opacidades em vidro fosco e maiores ocorrências de consolidação observadas em nossa coorte. Os pulmões dessas pacientes particularmente suscetíveis podem estar compensando com uma resposta inflamatória mais forte, que por sua vez pode predispor à progressão da lesão para consolidação na TC.<sup>10</sup>

Ao contrário de outras infecções virais do trato respiratório inferior, a descompensação respiratória na pneumonia por COVID-19 ocorre mais tarde na doença. A hipoxemia relacionada à insuficiência respiratória aguda na gravidez manifesta-se com pressão parcial de oxigênio (PaO<sub>2</sub>) <60 mmHg em ar ambiente, que corresponde à saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) <90 mmHg em ar ambiente ou nível do mar.<sup>126</sup>

Nos primeiros estudos sobre a uso das tomografias computadorizadas para diagnósticos de pneumonia em gestantes mostraram imagens tomográficas em estágios iniciais e progressivos da doença. Algumas apresentavam espessamento intersticial intralobular com consolidação e faixas fibrosas, enquanto outras manifestavam opacidade em vidro fosco de esferas simétricas e hidropericárdio e/ou hidrotórax concomitantes, o que geralmente é semelhante a pacientes não gestantes com pneumonia por COVID-19.<sup>127</sup>

Os principais achados de imagens nas gestantes hospitalizadas foram opacificações em vidro fosco, consolidações mistas, espessamento dos septos pleural/interlobular e broncogramas aéreos. Esses achados radiológicos mais comuns, condizem com achados de Sahin et al., 2021. Radiografias de tórax apresentavam sinais compatíveis com pneumonia em 61,5% das gestantes.<sup>8</sup>

As lesões de consolidação foram mais prevalentes nos casos de gestantes. As características tomográficas mais comuns no grupo de gestantes incluíram opacificações em vidro fosco pura, opacificações em vidro fosco com consolidação ou reticulação e consolidação completa com distribuição predominantemente periférica e envolvimento pulmonar bilateral.<sup>9</sup> Outros achados incluíram edema pulmonar e infiltrado inflamatório mononuclear intersticial. Os casos do grupo de gestantes diagnosticadas clinicamente foram vulneráveis a maior acometimento pulmonar na TC principalmente a demora obter o resultado laboratorial positivo para SARS-CoV-2 e pelo resultados falsos-negativos. Portanto, é comumente especulado que algum atraso no manejo é preocupante para aguardar um diagnóstico confirmado. Para limitar

a epidemia, a TC de tórax vem desempenhando um papel indispensável na seleção dos candidatos à quarentena em Wuhan e outros locais da China.<sup>9, 128</sup>

A declaração de posição do American College of Radiology não recomenda o uso da tomografia computadorizada como investigação de primeira linha ou para acompanhamento para avaliar a progressão da COVID-19.<sup>129</sup> A Sociedade *Fleischner* defende a tomografia computadorizada apenas em pacientes com comprometimento funcional, hipoxemia ou após recuperação de infecção. A The Fetal Medicine Foundation, American College of Obstetricians and Gynecologists e o Royal College of Obstetricians and Gynecologists recomendam que a TC de tórax não seja suspensa em pacientes grávidas quando clinicamente indicado.<sup>126, 130</sup> Assim, em gestantes, a TC de tórax deve ser realizada apenas nos casos em que houver comprometimento funcional, hipoxemia ou ambos.

Embora a TC de tórax não exponha diretamente a pelve ou o útero gravídico à radiação ionizante e possa ser realizada na gravidez após a justificativa dos benefícios, os radiologistas devem estar atentos aos descritores de redução de dose e estratégias durante a realização de TC de tórax ou angiotomografia pulmonar para pacientes grávidas com COVID-19. A redução dos parâmetros de exposição a um certo nível é possível com troca na qualidade da imagem sem alterar a precisão do diagnóstico das imagens. As estratégias de redução de dose não relacionadas aos parâmetros de imagem de TC incluem a redução da duração da varredura com colimação estrita dos ápices pulmonares ao diafragma para minimizar a dose materna e fetal e o uso de cobertura de escudo de chumbo sobre o abdome materno e escudo de bismuto para os seios maternos.<sup>126</sup>

O diagnóstico por imagem com angiografia pulmonar por TC é considerado uma investigação clinicamente justificada em pacientes grávidas com suspeita de embolia pulmonar com COVID-19.<sup>126</sup> No entanto, a investigação inicial deve se concentrar em técnicas de imagem não ionizantes, como ultrassonografia com dopplervelocimetria colorido de membros inferiores. Embora a prevalência de trombose venosa profunda de membros inferiores com suspeita clínica de embolia pulmonar na COVID-19 seja incerta, a ultrassonografia é considerada suficiente para justificar o uso de terapia anticoagulante, eliminando assim a necessidade de mais Angiografia pulmonar por TC.<sup>131</sup> Se os exames iniciais não forem diagnósticos, a angiotomografia pulmonar deve ser realizada como investigação de segunda linha. Em um cenário de COVID-19, a angiografia pulmonar por TC é preferível à cintilografia V/Q, pois também pode ser usada para avaliar a gravidade das alterações pulmonares para COVID-19.<sup>126</sup>

O uso da ultrassonografia com dopplervelocimetria foi um marco para obstetrícia através do estudo da função placentária e da circulação fetal, analisando a velocidade do fluxo pelo índice de resistência, índice de pulsatilidade e relação sístole/diástole, principalmente das artérias uterinas, umbilicais e cerebral média fetal, refletindo a perfusão placentária, circulação feto-placentária e oxigenação fetal. A ultrassonografia com dopplervelocimetria é indicada em pacientes com síndromes hipertensivas e fetos com restrição de crescimento intrauterino (RCIU).<sup>132</sup>

Para avaliação do crescimento e desenvolvimento fetal, a ultrassonografia com dopplervelocimetria avalia a velocidade do fluxo diastólico nas artérias umbilicais. Caso a resistência da artéria uterina continue elevada, haverá impacto na circulação fetoplacentária devido à redução no número de unidades funcionais da placenta, chegando a um nível de resistência máxima que será mostrado no dopplervelocimetria por diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais.<sup>133</sup>

A consequência dessas alterações é uma restrição de crescimento fetal e uma redistribuição do fluxo sanguíneo, conhecida como centralização. Na centralização ocorre uma diminuição na resistência da artéria cerebral média e aumento da resistência na artéria umbilical, diminuição do volume de líquido amniótico e aumento da ecogenicidade intestinal.<sup>132</sup> Se a hipóxia persistir, o mecanismo de centralização falha, evoluindo com anoxia, acidose e sofrimento fetal e a USG com dopplervelocimetria mostra pulsações na veia umbilical e fluxo retrógrado na onda atrial do ducto venoso, associado a um alto risco de mortalidade fetal.<sup>134</sup> Sabe-se que o diagnóstico de centralização fetal é um sinal de alerta para a hipóxia fetal, porém, ainda existem dúvidas sobre o momento certo de interromper a gestação, já que o tempo entre seu início e a situação de hipóxia fetal é variável. Assim, os estudos mostram que a alteração hemodinâmica no feto tem maior impacto em gestações que apresentam insuficiência placentária.<sup>133</sup>

Revisões mais recentes mostraram que a dopplervelocimetria das artérias umbilicais e fetais em gestações de alto risco leva a uma redução de 29% na mortalidade perinatal. Confirmaram também que o uso da ultrassonografia com dopplervelocimetria diminuiu a necessidade da admissão hospitalar, de intervenções obstétricas desnecessárias e a mortalidade perinatal em gestações de alto risco.<sup>135</sup>

Na prática atual, dopplervelocimetria das artérias uterinas é medido no primeiro e segundo trimestre da gravidez para a previsão de complicações posteriores da gravidez. O aumento da resistência pode estar associado à disfunção placentária, como pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal. Além disso, estudos recentes mostraram que a

dopplervelocimetria da artéria uterina no terceiro trimestre foi significativamente associada ao risco de natimorto e morte perinatal.<sup>136</sup> Além disso, o aumento do índice de pulsatilidade médio da artéria uterina está associado a um peso ao nascer significativamente menor e RCIU fetal no terceiro trimestre.<sup>137</sup>

As primeiras diretrizes relacionadas a diagnósticos e terapias fetais foram para gestantes baixo risco, onde realizam uma ultrassonografia de 12 a 13 semanas, para datar a gravidez, confirmar a viabilidade, rastrear múltiplos e cronicidade, excluir grandes anormalidades estruturais e avaliar a translucência.<sup>138, 139</sup> E, a ultrassonografia morfológica a partir de 20-22 semanas para otimizar sua conclusão precisa. E como amplamente estava sendo discutido sobre infecção por SARS-CoV-2 na gravidez poder aumentar o risco de parto prematuro ou restrição de crescimento fetal, alguns autores recomendam o monitoramento com US em intervalos de 4 semanas para crescimento, volume de líquido amniótico e dopplervelocimetria da artéria umbilical conforme indicado.<sup>12, 140</sup>

Favre et al (2020) em seu guia de orientação para mulheres grávidas com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório, que mesmo as que são assintomáticas, e aquelas em recuperação de doença leve devem ser avaliadas com ultrassonografia e dopplervelocimetria para restrição de crescimento intrauterino.<sup>12</sup> Khalil et al. (2021) compararam as taxas de natimortos entre o período pandêmico e pré-pandêmico e descobriram que a incidência de natimortos foi significativamente maior durante a pandemia.

O primeiro estudo que apresentou alterações dopplervelocimetria fetais em gestantes recuperadas da infecção por COVID-19, demonstrou que os índices de pulsatilidade e resistência de umbilical e artérias uterinas aumentaram em gestantes recuperadas da infecção por COVID-19 do que em gestantes saudáveis.<sup>13</sup> Recomendando que a medida da artéria uterina no terceiro trimestre, é importante para prever o risco de RCIU de início tardio e natimorto, e pode contribuir para a previsão de resultados adversos quando avaliada com medidas biométricas seriadas.

Um estudo de Ayhan et al., (2021) não encontrou diferenças nos resultados da dopplervelocimetria fetal entre gestantes infectadas com COVID-19 e gestantes não infectadas por COVID-19 ou outro de risco definido.<sup>141</sup> A infecção por COVID-19 pareceu não ter efeito sobre os parâmetros dopplervelocimetria em gestantes com sintomas leves/moderados. Soto-Torres et al (2021) não observaram diferenças nos achados de ultrassonografia e dopplervelocimetria entre gestantes que testaram positivo SARS-CoV-2 e aquelas que foram negativas, no entanto, houve uma maior prevalência de parto prematuro de recém-nascidos PIG.<sup>142</sup> O que levou a sugestão de aumentar a frequência de exames ou o uso de dopplervelocimetria,

somente seja quando o feto apresentar RCIU ou gestantes com comorbidades (gestação de alto risco).<sup>142</sup>

Apesar de não observar diferenças nas avaliações ultrassonográficas e dopplervelocimetria em gestantes pós-COVID-19 e o grupo controle, na coorte de Soto-Torres et al (2021) havia um feto com contrações atriais prematuras cuja mãe testou positivo para SARS-CoV-2 no mesmo dia da ultrassonografia. Até a conclusão do estudo, foi verificado mais três casos semelhantes, em que contrações atriais prematuras foram observadas com um teste simultâneo positivo para SARS-CoV-2. Se este é um achado esporádico ou uma complicação relacionada não está claro e requer mais investigação.<sup>142</sup>

Um estudo observacional prospectivo, conduzido por Cosma et al (2021) na Itália, não encontrou resultados adversos em gestantes que foram infectadas por SARS-CoV-2 durante o primeiro trimestre de gravidez, durante o acompanhamento para verificar anomalias fetais congênitas. Os autores acreditam que a interpretação dos resultados favoráveis ao feto pode seguir duas considerações fisiopatológicas: primeiro, baixa co-expressão dos receptores SARS-CoV-2 da ECA2 e transmembrana serina protease 2 (TMPRSS2) em interface materno-fetal e em órgãos-alvo fetais durante o início da gravidez; segundo, a apresentação clínica assintomática ou leve resulta em baixa probabilidade de viremia.<sup>143</sup> Mas, embora não tenham sido observadas evidências de marcadores bioquímicos e ultrassonográficos pré-natais desfavoráveis de anomalias fetais em pacientes positivos para COVID-19, a malformação cardíaca fetal representa um dilema na história de infecção viral materna.<sup>143</sup>

Evidências crescentes sugerem que a infecção por COVID-19 deixa sinais indicadores de lesão placentária. Durante o exame de ultrassonografia e avaliação placentária de gestações infectadas por COVID-19, Sotiriou et al (2022) registraram sinais de envolvimento placentário, com achados indicando má perfusão, corangiase, decidueite e subcorionite. E, portanto, acreditam que detecção precoce de danos placentários por meio do uso de achados específicos de ultrassonografia pode indicar quais gestações estão em maior risco de complicações.<sup>144</sup>

Já Turgut et al (2022) em um estudo de caso-controle concluiu que a COVID-19 pode afetar a função placentária em mulheres grávidas e pode deteriorar a circulação fetal e os parâmetros Doppler. Em particular, as alterações no fluxo dopplervelocimetria do istmo aórtico, indicando circulação fetal e oxigenação cerebral, que ajudam a refletir os efeitos fetais do COVID-19. Além disso, o grupo de estudo registrou um alto índice de prematuridade e baixos escores de APGAR.<sup>145</sup>

## 2.5 Alterações placentárias

Os primeiros estudos envolvendo avaliação das placentas de gestantes com COVID-19 mostraram uma prevalência aumentada de microcalcificações e trombos de fibrina, o que poderia refletir um estado de hipercoagulabilidade subjacente induzido pela infecção por COVID-19 ou devido à lesão excessiva do sinciciotrofoblasto. E, ainda não havia evidências de piores resultados fetais ou neonatais devido ao status positivo de COVID-19 da mãe.<sup>146</sup>

Zaigham et al (2022), em uma série nacional de casos suecos demonstrou os resultados clínicos e a patologia placentária em uma série única de mulheres com infecção por SARS-CoV-2 na gravidez apresentaram comprometimento fetal. A maioria das mulheres apresentou redução dos movimentos fetais no terceiro trimestre. Nos casos de fetos vivo no momento da apresentação, os sinais de sofrimento fetal incluíam padrões patológicos da cardiocotografia ou alterações no fluxo sanguíneo umbilical que levaram à interrupção imediata das gestações por cesárea. A infecção por SARS-CoV-2 foi o agente causador associado ao comprometimento fetal em todos os casos, levando à disfunção placentária rápida e morte intrauterina em 5 dos 14 casos relatados, com duas mortes neonatais. Uma tríade de características placentárias foi associada à infecção: degeneração trofoblástica, intervilosite e depósitos fibrinóides perivilosos maciços.<sup>15</sup>

Movimentos fetais reduzidos foram associados a uma taxa mais alta de lesões placentárias e resultados adversos da gravidez, além disso, a aceleração do crescimento fetal no terceiro trimestre exige mais da função placentária ideal. O feto pode, portanto, ser mais vulnerável à disfunção placentária aguda nessas semanas. As alterações patológicas da cardiocotografia observadas incluíam diminuição da variabilidade, episódios repetidos de desacelerações tardias ou bradicardia e ausência de acelerações, todas associadas a função uteroplacentária prejudicada e hipóxia fetal intrauterina. Da mesma forma, baixos índices de Apgar, pH arterial e venoso do cordão umbilical anormal e lactato confirmaram hipóxia antes do nascimento.<sup>15, 147</sup>

Ainda no estudo sueco, Zaigham et al (2022) ajudaram elucidar o momento do comprometimento fetal após o primeiro aparecimento dos sinais e sintomas maternos da infecção por COVID-19. Observaram que, em média, o sofrimento fetal foi identificado 6 dias e a morte fetal intrauterina foi diagnosticada 11 dias após o início dos sintomas maternos de COVID-19. Isso indicaria que a disfunção placentária pode ser desencadeada em questão de alguns dias após a infecção por COVID-19, da mesma forma, as placentas de natimortos e nascidos vivos exibiram extensos depósitos de fibrinóides acompanhados de necrose vilosa característica de deposição fibrinóide perivilosa maciça e intervilosite.<sup>15</sup> De fato, as lesões de

deposição fibrinóide perivilosa maciça têm sido fortemente associadas à RCIU e natimortos como os depósitos de fibrina obstruem os espaços intervilosos, de modo que o sangue materno não pode mais perfundir as vilosidades coriônicas, resultando em isquemia e necrose das vilosidades.<sup>16</sup> Assim, as características patológicas observadas nas placentas explicam bem os resultados clínicos dos natimortos e nascidos vivos. Além disso, esses achados são indicativos de uma destruição rápida, progressiva e generalizada do tecido placentário funcional, levando ao sofrimento fetal agudo e ao risco de morte fetal intrauterina dentro de poucos dias após a infecção por COVID-19 na mãe.<sup>16</sup>

Todas as sessenta e oito placentas apresentaram aumento da deposição de fibrina e necrose trofoblástica vilosa e sessenta e seis tiveram intervilosite histiocítica crônica, os três achados constituindo placentite por SARS-CoV-2. Sessenta e três placentas apresentaram deposição maciça de fibrina perivilosa. A doença placentária destrutiva grave da placentite por SARS-CoV-2 teve uma média de 77,7% de envolvimento tecidual. Outros achados incluíram múltiplos trombos intervilosos (37%; 25/68) e vilosite crônica (32%; 22/68). A maioria (19, 63%) das 30 autópsias não revelou anormalidades fetais significativas, exceto hipóxia e asfixia intrauterina. Entre todos os 68 casos, o SARS-CoV-2 foi detectado em uma amostra corporal em 16 dos 28 casos testados, mais frequentemente em swabs nasofaríngeos. Quatro natimortos autopsiados tiveram SARS-CoV-2 identificado em órgãos internos.<sup>148</sup>

Na revisão sistemática realizada por Alontey et al (2022), além de testar bebês para SARS-CoV-2, foram encontradas evidências de positividade para SARS-CoV-2 em amostras biológicas maternas e perinatais adicionais testadas em estudos de coorte de tecidos placentários, líquido amniótico, fluido vaginal e leite materno. Quando os estudos de todos os desenhos foram incluídos, a positividade de RT-PCR foi encontrada em 89 amostras de placenta (n=538 testadas), 14 amostras de líquido amniótico (n=390), cinco amostras de fluido vaginal materno (n=182).<sup>149</sup>

Em um estudo de caso onde a gestante estava no terceiro trimestre, Guan et al (2022) sugerem que a infiltração excessiva de células imunes e tempestade de citocinas na placenta devido à variante Delta causou grave inflamação e dano placentário, o que provavelmente resultou em descolamento prematuro da placenta e morte do feto.<sup>150</sup> Com resultados semelhantes, Shook et al (2022), em todas as 3 placentas testadas revelaram achados macroscópicos e microscópicos característicos da placentite por SARS-CoV-2, reforçando a tríade de: intervilosite histiocítica, fibrina perivilosa aumentada e necrose trofoblástica vilosa.<sup>14</sup> As semelhanças nos 3 casos incluíram infecção no terceiro trimestre, gravidade leve da doença COVID-19, momento do desfecho da gravidez dentro de 14 dias após o diagnóstico COVID-

19, sexo neonatal feminino, peso placentário pequeno para a idade gestacional (apenas nos casos de natimortos), e estado não vacinado.<sup>14</sup>

Shook et al (2022) reforçam que embora características de má perfusão vascular materna, intervilosite e necrose trofoblástica tenham sido descritas em casos de resultados ruins da gravidez e doença materna grave ou crítica por COVID-19, os mesmos achados também foram relatados em casos de doença leve de COVID-19 não resultando em morte fetal ou comprometimento e, portanto, a gravidade da doença materna pode não se correlacionar bem com o risco de resultados fetais adversos.<sup>14, 151</sup>

Estudos recentes e revisões sistemáticas relataram que uma grande proporção de gestações complicadas por infecção por SARS-CoV-2 apresenta anormalidades histopatológicas placentárias consistentes com inflamação e hipoperfusão placentária. Embora não haja uma definição padrão de infecção placentária por SARS-CoV-2 e nenhuma alteração placentária específica para COVID-19 definida, a associação entre infecção e sinais placentários da doença levanta a questão se essas gestações devem ser submetidas a uma vigilância mais intensiva para identificar a placenta complicações relacionadas, como pré-eclâmpsia ou restrição de crescimento fetal. De fato, deve ser recomendado o envio de tecido placentário para histopatologia em todas as mulheres grávidas com SARS-CoV-2.<sup>25</sup>

## 2.6 Apresentações clínicas e desfechos desfavoráveis na gestação

Uma coorte de base populacional de todas as gestantes e puérperas internadas com COVID-19 notificadas ao Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe do Brasil (SIVEP-Gripe), descreveram os principais desfechos relacionados a mortalidade materna por COVID-19.<sup>31</sup> A taxa de mortalidade materna intra-hospitalar estimada foi de 12,3% (7,5 por 1.000 pacientes-dia), com probabilidade de morte aumentando com o tempo de internação. Nesta coorte, as maiores taxas de mortalidade foram encontradas entre as mulheres internadas na região Norte (15%), região com os menores indicadores socioeconômicos e de infraestrutura. Os casos e óbitos por COVID-19 na população obstétrica têm distribuições geográficas heterogêneas, com aglomerados espaciais com altas taxas de mortalidade localizados no interior e áreas com alta carência socioeconômica.<sup>31</sup>

Siqueira et al (2022) demonstram também um risco aumentado de morte entre a etnia preta/parda.<sup>31</sup> Grupos raciais e étnicos foram desproporcionalmente afetados pelo COVID-19, que é um padrão relatado anteriormente por outros.<sup>32</sup> Gestantes negras/pardas também são propensas a ter comorbidades pré-existentes e desfechos adversos, incluindo pré-eclâmpsia, perda fetal e morte. Além disso, mulheres negras/pardas recebem menor qualidade e intensidade de cuidados de saúde para serviços preventivos, diagnósticos e terapêuticos.<sup>31,33</sup> Tanto o racismo estrutural quanto o estresse pandêmico foram associados a maior risco de trabalho de parto prematuro.<sup>152</sup>

A taxa de mortalidade entre as mulheres no pós-parto com COVID-19 foi de 21% (12,8 por 1.000 pessoas-dia), com risco 1,5 vezes maior de morte do que as mulheres grávidas. As características clínicas que aumentam o risco de morte incluíam diabetes pré-existente, doença cardiovascular e obesidade. Gestantes e puérperas com hipoxemia e aquelas que necessitavam de suporte ventilatório não invasivo ou invasivo também foram mais propensas a morrer do que aquelas que não necessitavam de suporte de oxigênio. Cerca de 30% das gestantes e puérperas foram internadas na UTI e mais de 60% necessitaram de suporte respiratório. No entanto, cerca de 2% e 5% das mortes ocorreram entre mulheres sem suporte ventilatório e que não foram internadas em unidade de terapia intensiva (UTI), respectivamente. Esses achados expõem a falta de acesso à terapia intensiva, pois apenas 15% das maternidades possuem UTI e sua distribuição é heterogênea entre as regiões.<sup>31</sup>

Os primeiros estudos publicados relatando os desfechos maternos e neonatais em um estudo prospectivo nos cinco países nórdicos mostrou baixo risco de internação hospitalar por COVID-19 entre gestantes.<sup>153</sup> No entanto, Collin et al., 2020 identificaram que o risco de necessitar de cuidados intensivos pode ser maior em mulheres grávidas/pós-parto com SARS-CoV-2 confirmado, em comparação com mulheres não grávidas na mesma faixa etária.<sup>18</sup> As mulheres grávidas hospitalizadas devido à infecção por COVID-19 eram mais frequentemente obesas e hospitalização por COVID-19 foi associada a um risco aumentado de parto prematuro e cesariana. Como principal desfecho em gestantes com COVID-19 21% tiveram a necessidade de cuidados intensivos e 13,7 % de neonatos foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Nos países nórdicos, não foram registradas mortes maternas, fetais ou neonatais entre as gestantes internadas por COVID-19 durante os primeiros 4 meses da pandemia.<sup>153</sup>

Em uma grande coorte nacional de mulheres norte-americanas hospitalizadas para dar à luz, descobriram que as taxas absolutas de morte e eventos adversos naquelas diagnosticadas com COVID-19 foram baixas, como seria de esperar em uma população jovem na qual a doença

pode ter sido detectada incidentalmente. Embora as diferenças de risco absoluto fossem pequenas, morte intra-hospitalar, tromboembolismo venoso e pré-eclâmpsia foram consideravelmente maiores entre as mulheres que deram à luz com COVID-19 do que naquelas sem COVID-19. Os presentes achados confirmam as taxas de mortalidade relatadas anteriormente e indicam um risco maior de tromboembolismo venoso em mulheres diagnosticadas com COVID-19 no cenário do parto.<sup>23</sup>

O estudo multinacional INTERCOVID relatou um risco 22 vezes maior de mortalidade materna entre mulheres grávidas com teste positivo para SARS-CoV-2. No entanto, todas as mortes foram detectadas em países de baixa renda, provavelmente quando as condições hospitalares se tornaram críticas.<sup>29</sup> De fato, o impacto diferente da pandemia observado entre ambientes de alto e baixo recursos exige cautela ao inferir resultados a partir dos desfechos desfavoráveis detectados. Gestantes obesas e com comorbidades tiveram significativamente mais chances de serem hospitalizadas com pneumonia grave, provavelmente por causa de sua condição socioeconômica mais baixa e possíveis atrasos no acesso aos serviços de saúde.<sup>16</sup>

Goyal et al (2021), em demonstraram que o principal motivo de internação na UTI na Índia foi o aumento de morbidades como falência de múltiplos órgãos e insuficiência renal aguda. Também foi observado um aumento na taxa de mortalidade materna. Assim, parece que a pandemia de COVID-19 causará indiretamente um grande retrocesso nos esforços internacionais de alcançar os objetivos de desenvolvimento sustentável. Quase metade dos fatores de alto risco durante a gravidez foram perdidos devido a atrasos na procura de saúde. Dentre estes, a maioria das mulheres apresentava anemia moderada a grave. As mulheres não tomaram suplementos de ferro e ácido fólico de rotina durante a gravidez, levando à anemia e suas complicações relacionadas e aumento do número de transfusões de sangue. As mulheres também não faziam exames; portanto, o diagnóstico precoce e o manejo necessário não foram possíveis. A segunda complicação mais comum foi a hipertensão induzida pela gravidez.<sup>154</sup>

Em duas grandes coortes de mulheres conduzidas por Molteni et al (2021), os sintomas cardiopulmonares foram relatados com maior frequência pelas gestantes que foram hospitalizadas. A doença pulmonar pré-existente foi confirmada como o fator de risco mais relevante para desenvolver sintomas mais graves de COVID-19 na gravidez, pois é fora da gravidez. Doenças cardíacas, renais e diabetes também foram fatores de risco.<sup>155</sup> Tosse, dor torácica e dispneia apresentaram incidência muito maior nas gestantes hospitalizadas versus não hospitalizadas, indicando que os sintomas cardiopulmonares são os principais sintomas da internação.<sup>155</sup>

Khan et al (2021) em um estudo de meta análise, descobriram que, em comparação com as mulheres grávidas, as mulheres não grávidas correm maior risco de apresentar sintomas como dor de cabeça, febre, expectoração, mialgia, aperto no peito, sibilos, diarreia e anosmia, como sintomas primários de COVID-19. Mulheres não grávidas em idade reprodutiva com COVID-19 apresentaram maior frequência de comorbidades, como doenças cardíacas crônicas, doenças renais e neoplasias, em comparação com mulheres grávidas infectadas com COVID-19. As modalidades de tratamento utilizadas em gestantes foram semelhantes às utilizadas em não gestantes, com maior preferência pelo corticoide nas gestantes. Essa revisão revelou maior risco de internação em UTI em gestantes, no entanto, não apresentou piora dos sintomas clínicos em mulheres grávidas em comparação com mulheres não grávidas infectadas com COVID-19.<sup>30</sup>

Entre todas as mulheres, tosse, cefaleia, dores musculares e febre foram os sinais e sintomas mais relatados, no entanto, a maioria dos sintomas foi relatada com menos frequência por mulheres grávidas do que por mulheres não grávidas. No entanto, mulheres grávidas, apresentaram um risco significativamente maior de desfechos graves em comparação com mulheres não grávidas. Esse achado pode estar relacionado a alterações fisiológicas na gravidez, incluindo aumento da frequência cardíaca e consumo de oxigênio, diminuição da capacidade pulmonar, diminuição da imunidade mediada por células e aumento do risco de doença tromboembólica.<sup>22</sup> Entre as gestantes sintomáticas com COVID-19 para as quais a raça/etnia foi relatada, 30% eram hispânicas e 24% eram brancas. Em comparação com as mulheres não grávidas, as grávidas foram internadas com maior frequência em UTI (10,5 versus 3,9 por 1.000 casos; aRR = 3,0; IC 95% = 2,6–3,4), receberam ventilação invasiva (2,9 versus 1,1 por 1.000 casos; aRR = 2,9; IC 95% = 2,2–3,8) e recebeu ECMO (0,7 versus 0,3 por 1.000 casos; aRR = 2,4; IC 95% = 1,5–4,0). Trinta e quatro mortes (1,5 por 1.000 casos) foram relatadas entre 23.434 gestantes sintomáticas e 447 (1,2 por 1.000 casos) foram relatadas entre 386.028 mulheres não grávidas, refletindo um aumento de 70% no risco de morte associada à gravidez (aRR = 1,7; 95 % CI = 1,2–2,4).<sup>22</sup>

Wang et al., 2021, reafirmaram que mulheres grávidas com COVID-19 são mais propensas a progredir para doenças graves e, posteriormente, resultar em morte relacionada à COVID-19 em comparação com mulheres não grávidas.<sup>60</sup> Além do risco significativamente aumentado de morbimortalidade materna, os desfechos perinatais e neonatais nascidos de gestantes com COVID-19 também são significativamente piores, como um aumento de três vezes na admissão na UTIN do que em gestantes sem COVID-19. Alontey et al (2020) em uma revisão sistemática nos primórdios da pandemia referiu que grávidas ou recém-grávidas com

covid-19 tinham maior risco de precisar de internação em unidade de terapia intensiva e ventilação invasiva em comparação com mulheres não grávidas em idade reprodutiva acometidas pela COVID-19.<sup>17</sup> Idade materna aumentada, índice de massa corporal elevado, etnia não branca, comorbidades pré-existentes e condições específicas da gravidez, como pré-eclâmpsia e diabetes gestacional, estão associados à doença grave. Comparadas às gestantes sem covid-19, as gestantes com covid-19 apresentam risco aumentado de óbito, internação na unidade de terapia intensiva, natimorto, parto prematuro e internação de seus bebês na unidade neonatal. tempo de internação foi significativamente menor nas gestantes. Embora a taxa de doença de base em ambos os grupos tenha sido significativa, a morte em ambos os grupos foi semelhante. Metade dos óbitos no grupo de gestantes ocorreu no puerpério. Os resultados adversos mais comuns da gravidez foram aumento da cesariana, sofrimento fetal, trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascer e internação na unidade de terapia intensiva neonatal.<sup>20</sup>

Metz et al 2021, relataram que 12% das pacientes grávidas com COVID-19 tinham doença grave ou crítica e, correm o risco de uma série de complicações perinatais, incluindo cesariana, distúrbios hipertensivos da gravidez e parto prematuro. Estas também apresentaram maior frequência de tromboembolismo venoso em comparação com aqueles com doença menos grave. Fatores de risco para COVID-19 grave ou crítico incluíram idade avançada, aumento do IMC e comorbidades médicas subjacentes, como asma, hipertensão crônica e diabetes pré-gestacional. Além disso, doença materna grave ou crítica foi associada a maior risco de internação em UTIN e menor peso ao nascer em comparação com neonatos de pacientes assintomáticos. E as taxas de mortalidade materna foi de 0,3% e a taxa de admissão na UTI foi de 4,8%.<sup>24</sup> Outro estudo americano conduzido por Sun et al (2021), demonstrou que as principais complicações na gravidez associadas ao período de pandemia entre gestantes foi um maior risco estatisticamente significativo de diabetes gestacional, hipertensão gestacional, crescimento fetal restrito e pré-eclâmpsia.<sup>28</sup>

Em um estudo de coorte prospectivo Sahin et al (2021) as complicações gestacionais foram observadas em apenas 12% dos casos do presente estudo, sendo o parto prematuro e o aborto espontâneo os mais comuns. Anomalias congênitas estavam presentes em apenas três casos. A grande maioria dos pacientes tinha doença leve (95,5%), com apenas 7 casos de admissão em UTI (1,3%) e ventilação mecânica invasiva foi necessária em 2 (0,4%) pacientes. Suporte respiratório foi dado a 22 (4,1%) pacientes e 2 (0,4%) foram intubados. A mortalidade materna foi observada em 2 (0,4%) casos. Anomalias congênitas estavam presentes em apenas três casos. Dois terços dos partos foram por cesariana, e todos recém-nascidos apresentaram exames negativos para SARS-CoV-2.<sup>8</sup>

Em outro estudo de meta análise encontraram como comorbidades mais comuns o diabetes (incluindo diabetes gestacional e não gestacional) e coinfeção bacteriana em gestantes. A média do IMC materno (32,1 kg/m<sup>2</sup>) neste estudo sugere que uns números consideráveis de pacientes grávidas com COVID-19 eram obesos. Seus resultados indicam que as comorbidades provavelmente desempenham um papel na aquisição da infecção e no desenvolvimento de complicações, uma vez que são mais passíveis de internação hospitalar devido a complicações obstétricas.<sup>9</sup> A mortalidade em pacientes grávidas é de 11,3%. Em relação às complicações da gravidez, hemorragia pós-parto, parto cesáreo e parto prematuro são por sua vez as complicações mais prevalentes. As complicações neonatais mais prevalentes são admissão na unidade de terapia intensiva neonatal, sofrimento fetal e baixo peso ao nascer (BPN). A taxa de transmissão vertical é de 5,3%, e a taxa de teste positivo para SARS-CoV-2 para recém-nascidos de mães com COVID-19 é de 8%.<sup>9</sup>

Mulheres grávidas e recentemente grávidas correm maior risco de doença grave e morte por COVID-19 em comparação com mulheres que não estão grávidas. Neste estudo um total de 1.637 infecções por SARS-CoV-2 durante a gravidez e ocorreram 15 (1,1%) mortes associadas ao COVID-19. O intervalo médio desde o início dos sintomas até a morte antes e durante a predominância de Delta foi de 18 dias. Doze dos 15 falecidos eram mulheres negras ou hispânicas, levando a acreditar que há uma relação com a gravidez e fatores contribuintes, incluindo desigualdades nos determinantes sociais da saúde. Apenas uma destas mulheres havia recebido uma dose da vacina, as demais não haviam recebido nenhum tipo de imunização para SARS-CoV-2.<sup>34</sup>

A pneumonia por COVID-19 tem sido associada à idade gestacional ao diagnóstico, quanto maior a idade gestacional, menor o risco de pneumonia, para cada semana que aumenta a idade gestacional, há um risco 21% menor de pneumonia. Gestantes com pneumonia apresentaram risco 5 vezes mais de cesarianas e recém-nascidos prematuros do que aquelas sem pneumonia. Também tem sido associada à linfopenia. Ter linfopenia é 11 vezes mais risco de pneumonia do que não a ter. A taxa de pneumonia grave em gestantes com infecção por SARS-CoV-2 em nosso estudo foi de 33%.<sup>27</sup> Desta coorte espanhola mais da metade (59,6%) eram caucasianos e 28,8% deles eram da América Latina. Nenhuma mulher foi diagnosticada durante o primeiro trimestre, 6,7% das mulheres foram diagnosticadas durante o segundo trimestre de gravidez e 93,3% durante o terceiro trimestre. No geral, 34,3% das mulheres apresentavam alguma comorbidade: 6,7% eram obesas, 1,9% apresentavam hipertensão, 1,9% asma, 6,7% diabetes gestacional, 10,5% hipotireoidismo gestacional, 1,9% imunossupressão e 10,5% apresentavam outras comorbidades.<sup>27</sup>

Villar et al (2022), em estudo multinacional verificou que mulheres com COVID-19 eram mais propensas a estar acima do peso e tinham maior risco de pré-eclâmpsia, infecção grave, parto prematuro, morbidade neonatal grave, internação em unidade de terapia intensiva e mortalidade materna. Nas mulheres que testaram positivo por RT-PCR, 13% dos recém-nascidos também testaram positivo. O parto cesáreo foi associado a um risco aumentado de teste neonatal positivo. Os autores concluíram que o COVID-19 na gravidez foi associado a aumentos substanciais na morbidade e mortalidade materna, bem como complicações neonatais, quando comparado com gestações sem COVID. Embora a taxa de parto prematuro tenha sido maior, quando os autores controlaram o parto prematuro, o risco neonatal aumentado permaneceu, sugerindo um efeito direto no recém-nascido da COVID-19. É de algum interesse que os autores descobriram que 12% dos recém-nascidos nascidos de mulheres com teste positivo também apresentaram resultado positivo, uma taxa maior do que em outros estudos.<sup>156</sup>

Vousden et al (2022), compararam os desfechos maternos e fetais durante a pandemia pelas 3 (três) principais variantes do SARS-CoV-2 (tipo selvagem, alfa e delta), e encontrou desfechos diferenciados. A proporção de gestantes admitidas com infecção moderada a grave aumentou durante os períodos subsequentes de dominância alfa e delta, em comparação com o período de dominância do tipo selvagem. Em comparação com o período de dominância do tipo selvagem, as mulheres admitidas durante o período de dominância alfa eram significativamente mais propensas a ter pneumonia, necessitar de suporte respiratório e ser internadas em terapia intensiva; esses três riscos foram ainda maiores durante o período de dominância delta. E, a maioria das mulheres admitidas com sintomas relacionados ao SARS-CoV-2 não foi vacinada.<sup>157</sup>

Na Itália, em um estudo de coorte nacional prospectivo de base populacional ItOSS (*Italian Obstetric Surveillance System – Sistema italiano de vigilância obstétrica*) recrutou 3.306 mulheres grávidas com infecção confirmada por SARS-CoV-2 dentro de 7 dias após a admissão hospitalar.<sup>158</sup> No momento do diagnóstico, 64,3% da coorte era assintomática, enquanto a pneumonia por COVID-19 afetou 12,8% das mulheres. A admissão na UTI e a mortalidade materna entre a coorte ItOSS foram menores em comparação com os mesmos números detectados entre a população de base de mulheres infectadas com idades entre 15 e 49 anos. No geral, 3,3% necessitaram de suporte ventilatório mecânico e/ou internação em UTI. Durante o período da variante Alfa, a necessidade de suporte ventilatório e/ou internação em UTI entre mulheres afetadas por pneumonia por COVID-19 foi duas vezes maior do que no período selvagem. Comparado com o período pré-pandemia, a taxa de natimortos e óbitos maternos e neonatais manteve-se estável. Ao todo, os resultados mostraram um risco absoluto

baixo de desfechos adversos graves.<sup>16</sup> A menor taxa de incidência de SARS-CoV-2 detectada durante o período da variante Alfa em comparação com o período do tipo selvagem provavelmente se deve ao início da campanha de vacinação. Na Itália, a vacina foi indicada principalmente para mulheres grávidas com alto risco de exposição viral (ou seja, profissionais de saúde, cuidadores) ou com condições subjacentes que aumentam o risco de COVID-19 grave.<sup>158</sup>

Apesar de aventar-se a maior chance de desenvolver pré-eclâmpsia em gestantes com COVID-19, Mendoza et al (2020), mostraram que 11,9% das gestantes com COVID-19 desenvolvem características de PE (Pré-eclâmpsia) que só apareceram em casos de COVID-19 complicados por pneumonia grave. Nessa situação, os critérios diagnósticos de PE/HELLP foram encontrados em cinco (62,5%) dos casos; entretanto, estado angiogênico anormal, aumento de LDH e hipoperfusão placentária só puderam ser confirmados em um deles, o que indica que este caso provavelmente foi um PE verdadeira. A hipótese mais aceita é que, as causas fisiopatológicas dessas condições incluem vasoespasmo, ativação ou destruição plaquetária, trombose microvascular, disfunção das células endoteliais e redução da perfusão tecidual. Alguns desses distúrbios incluem hipertensão gestacional, doença renal crônica, fígado gorduroso agudo da gravidez, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, exacerbação aguda de lúpus eritematoso sistêmico, hipotireoidismo grave e sepse. Concluindo que mulheres grávidas com COVID-19 grave podem desenvolver uma síndrome semelhante à PE, mas que se apresenta dessa forma devido o processo inflamatório causado pela COVID-19.<sup>147</sup>

A associação entre acidentes vasculares cerebrais e a COVID-19 estão sendo amplamente estudados, e Nannoni et al (2021), em uma revisão sistemática descobriram que 1,4% dos indivíduos com COVID-19 sofreram doenças cerebrais agudas. Esse risco foi maior naqueles mais gravemente infectados e naqueles com fatores de risco vascular pré-existent. A maioria dos acidentes vasculares cerebrais foi isquêmica, e houve um aumento na oclusão de grandes vasos e infartos de múltiplos territórios, sugerindo que o aumento da trombose e do tromboembolismo pode ser importante.<sup>5</sup>

A associação de COVID-19 com complicações hemostáticas e tromboembólicas é bem reconhecida na população em geral. A gravidez é um estado pró-trombótico, e é provável que o COVID-19 exacerbe o risco já aumentado de complicações tromboembólicas na gravidez.<sup>159</sup> Em uma revisão sistemática realizada por Servante et al (2021) incluindo 1.630 gestantes com COVID-19 confirmada, relatou que 15 mulheres foram diagnosticadas com coagulopatia, doença tromboembólica, trombose venosa profunda ou coagulação intravascular disseminada,

sugerindo que a COVID-19 aumenta o risco dessas patologias (Se Da mesma forma, outro estudo relatou que as taxas de tromboembolismo venoso e infarto do miocárdio foram maiores em gestantes com COVID-19 do que em gestantes sem COVID-19 (Jerig et al., 2021). Isso pode explicar o possível aumento da taxa de mortalidade materna associada à COVID-19 e destaca a importância da trombopprofilaxia precoce.<sup>123</sup>

Um estudo comparando desfechos maternos e fetais na Suíça, demonstrou que dentre os casos positivos para SARS-CoV-2 em gestantes, os fatores de risco para doença materna grave foram doenças pulmonares, hipertensão e diabetes. Um terço das mulheres eram assintomáticas (31,9%), enquanto tosse (40,4%), febre (32,4%) e anosmia/ageusia (17,8%) foram os sintomas mais relatados. Os desfechos maternos graves foram relatados em 9,9%, onde 7,3% necessitando de suporte avançado de oxigênio e 4,0% necessitando de internação na UTI. Foram registrados 6 óbitos maternos (0,6%).<sup>38</sup>

Recentemente publicado por Di Girolamo et al (2022), em uma revisão sistemática de vinte oito diretrizes de práticas clínicas para o manejo da infecção por SARS-CoV-2 na gravidez, e os principais pontos de concordância entre estas foram: A gravidez representa um fator de risco independente para infecção grave por SARS-CoV-2 e as mulheres infectadas correm maior risco de desfecho materno adverso, incluindo ventilação mecânica, admissão em unidade de terapia intensiva e até morte em comparação com mulheres infectadas não grávidas. Vários fatores de risco têm sido associados a um risco aumentado de infecção sintomática, incluindo obesidade, hipertensão, distúrbio respiratório subjacente e raça negra ou asiática.<sup>25</sup>

Na presente revisão, houve um acordo geral sobre os critérios de admissão hospitalar materna naqueles com infecção por SARS-CoV-2, todas as diretrizes praticas clínicas incluídas, recomendando hospitalização apenas por doença grave. Além disso, embora as mulheres grávidas ainda demonstrem hesitação em relação à vacina COVID-19, todas diretrizes de práticas clínicas já declararam a segurança e eficácia das vacinas de mRNA disponíveis contra a infecção por SARS-CoV-2, e a utilidade da dose de reforço também na redução da taxa de complicações durante a gravidez.<sup>25</sup> A trombopprofilaxia com heparina de baixo peso molecular foi recomendada em mulheres sintomáticas por 77,1% das diretrizes de práticas clínicas. Nenhuma das diretrizes de práticas clínicas recomendou administrar corticosteroides apenas para a presença de infecção por SARS-CoV-2 em gestação pré-termo, a menos que exista indicação obstétrica específica.<sup>25</sup>

A associação entre variantes de COVID-19 e desfechos maternos ou perinatais representa outra questão peculiar, pois o risco de desfecho adverso pode variar de acordo com as variantes do vírus, afetando assim a recomendação fornecida pelos DPCs. A maioria dos

dados relatados sobre a associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e os resultados maternos vem dos estágios iniciais da pandemia, quando predominava o SARS-CoV-2 de tipo selvagem.<sup>25</sup> Também relataram que mulheres grávidas totalmente vacinadas infectadas com SARS-CoV-2 durante a onda Omicron tiveram doença mais leve e eram menos propensas a exigir suplementação de oxigênio e cuidados intensivos em comparação com suas contrapartes não vacinadas (Di Girolamo et al., 2022). Por último, a gravidez representa um fator de risco independente para resultados adversos na infecção por SARS-CoV-2, e as mulheres com resultado positivo para COVID-19 devem ser cuidadosamente acompanhadas, pois o curso da infecção pode ser imprevisível.<sup>25</sup>

Outro dilema importante no manejo da infecção por SARS-CoV-2 na gravidez é o momento do nascimento. Desde o início da pandemia, o parto eletivo de mulheres com infecção assintomática ou não grave por SARS-CoV-2 em 39 semanas tem sido sugerido por vários autores para diminuir o risco de piora do estado materno antes do início do trabalho de parto espontâneo. A indução eletiva do trabalho de parto com 39 semanas de gestação foi sugerida apenas por duas diretrizes de práticas clínicas, por outro lado, em mulheres gravemente sintomáticas, o parto pode ser indicado pela piora das condições clínicas maternas e o parto pode ser considerado entre 32-34 semanas de gestação.<sup>25</sup> Nesse cenário, as mulheres com esses fatores de risco adicionais devem ser acompanhadas mais de perto. Uma varredura de crescimento dentro de um mês após a infecção é aconselhável devido à associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e distúrbios relacionados à placenta, principalmente a restrição do crescimento fetal.

Mulheres com infecção sintomática por COVID-19 estão em aumento do risco de parto cesáreo e sofrimento fetal durante trabalho de parto ativo, Szczygiol et al (2022) relatou que a taxa de cesárea em hospital universitário polonês atingiu 68,7%, sendo que cesárea eletiva foi realizada em 10,5%, urgência/emergência por indicação materna ou fetal 89,5%; devido ao agravamento da doença COVID-19, 19,3%. Principais desfechos adversos entre gestantes positivas foram parto prematuro (18,1%), ruptura prematura da membrana (RPM) (12%), internação em UTI em (7,2%), ventilação invasiva em 4,8% e 2 óbitos maternos (2,4%) por COVID-19.<sup>26</sup>

Embora muitos dos rumores de que as vacinas COVID-19 possam danificar o centro de fertilidade especificamente na plataforma de mRNA, provavelmente porque surgiram pela primeira vez no contexto da vacina Pfizer/BioNTech, a alegação específica é que os anticorpos que reconhecem a proteína *Spike* SARS-CoV-2 pode reagir de forma cruzada com a proteína placentária humana sincitina 1 e, assim, danificar a placenta. Se tal reatividade cruzada

ocorresse, as vacinas em todas as plataformas, bem como as infecções naturais, estariam associadas à doença placentária. Imunologistas também adotaram abordagens formais para abordar a alegação de que os anticorpos para a proteína *Spike* podem reagir de forma cruzada com a sincitina1, onde afirmam que não há semelhança significativa entre as sequências de aminoácidos da proteína *Spike* SARS-CoV-2 e a sincitina1 e o soro convalescente de pacientes com COVID-19 não reagem com sincitina 1.<sup>43</sup> No Reino Unido, durante um ensaio clínico, apesar de ser solicitado que as participantes evitassem engravidar, 57 gestações ocorreram nos ensaios das três vacinas. E os resultados dessas gestações foram que, não houve diferença significativa na taxa de gravidezes acidentais nos grupos vacinados em comparação com os grupos controle, o que indica que as vacinas não previnem a gravidez em humanos. Da mesma forma, as taxas de aborto são comparáveis entre os grupos, indicando nenhum efeito prejudicial da vacinação no início da gravidez.<sup>43</sup>

Recentemente publicado, uma revisão sistemática e meta-análise resumiram os dados atuais sobre a eficácia e segurança da vacina COVID-19 durante a gravidez. As vacinas de mRNA parecem altamente eficazes contra SARS-CoV-2 na gravidez. A incidência de resultados adversos na gravidez não foi aumentada entre as vacinadas em comparação com as não vacinadas. De fato, a incidência de natimortos e, possivelmente, de nascimentos prematuros, foi menor entre a população de gestantes vacinadas. É importante ressaltar que não houve aumento do risco de aborto espontâneo após a vacinação contra COVID-19, com base em dados de grandes registros nacionais e relatórios de exposições inadvertidas no início da gravidez durante os ensaios clínicos randomizados.<sup>44</sup>

A infecção por SARS-CoV-2 apresenta riscos significativos para gestantes e seus bebês, mas a vacinação contra COVID-19 é segura na gravidez. Por exemplo, a eficácia da vacina contra SARS-CoV-2 confirmado em  $\geq 28$  dias após a primeira vacinação foi de 78%, de acordo com os ensaios clínicos e estudos observacionais em populações não grávidas, e a eficácia em gestantes é semelhante. Isso fundamenta a recomendação de que as grávidas recebam a vacina COVID-19, e como esperado, a IgG materna elevada pela vacinação durante a gravidez atravessa a placenta e está presente no sangue do cordão umbilical ao nascimento permanecendo detectável no sangue de mais da metade dos bebês aos 6 meses.<sup>14, 42, 43</sup> As estimativas iniciais sugerem que a vacinação após 20 semanas de gravidez é 80% eficaz (IC 95%, 55-91%) e a vacinação antes de 20 semanas é 32% eficaz (IC 95%, 43-68%) na prevenção da hospitalização de bebês com menos de 6 meses com COVID-19.<sup>43, 161</sup> Com fortes evidências de que a transferência transplacentária de anticorpos para o feto após a vacinação materna

contra COVID-19 na gravidez, indicando que as vacinas trazem benefícios tanto para as mulheres quanto para os bebês.<sup>45</sup>

## 2.7 Desfechos da COVID-19 no recém-nascido

Um estudo nacional no Reino Unido, durante a primeira onda da pandemia da COVID-19, em um centro único demonstrou aumento significativo na taxa de natimortos, sugerindo que este foi um resultado adverso. Não está claro se isso estava relacionado aos efeitos diretos do COVID-19 ou indiretamente devido à redução de consultas pré-natais ou atendimentos de urgência. A orientação do Colégio Real de Obstetrícia e Ginecologia e o Colégio Real de Parto aconselhavam que as frequências das consultas pré-natais deveriam ser reduzidas de forma estruturada, quando a falta de pessoal impedir a oferta do cronograma padrão do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados, e o risco de mortalidade perinatal aumenta se o número de consultas pré-natais for inferior a seis.<sup>162</sup> Não foi aconselhado que os atendimentos de emergência pré-natal aos hospitais fossem minimizados, mas isso foi também relatado nos primórdios da pandemia. Isso levanta preocupações sobre as mulheres atrasarem a procura de cuidados durante a pandemia.<sup>162</sup>

Em estudo de coorte (uma coorte pré-COVID-19 e uma coorte COVID-19) realizado na China por Du et al (2021), com uso de métodos bem estabelecidos para detectar os impactos da pandemia da COVID-19 nos resultados da gravidez, observaram que o risco de ruptura prematura de membranas durante a pandemia de COVID-19 aumentou em 11% em comparação com a coorte pré-COVID-19. A ruptura prematura de membranas também pode estar associada ao aumento da ansiedade materna, à medida que a gravidade da pandemia aumentava, o nível de ansiedade entre as gestantes também aumentava e, que a ansiedade e a depressão materna estavam associadas à ruptura prematura de membranas e risco de sofrimento fetal aumentou durante a pandemia (Corbett et al., 2020, Wang et al., 2020). A associação pode estar relacionada a alterações psicológicas, neuroendócrinas e neuroquímicas aprimoradas causadas pelo estresse de isolamento social durante a pandemia de COVID-19.<sup>163</sup>

Jafari et al (2021), relataram que a proporção combinada de SARS-CoV-2 positivo em amostras placentárias foi quase duas vezes maior do que em outras amostras. Portanto, pode-se supor que o vírus pode invadir e danificar a placenta e aumentar a permeabilidade placentária. Possivelmente, pode levar à insuficiência placentária e a algumas das complicações obstétricas relatadas em mulheres com COVID-19, como aborto, BPN ou parto prematuro. Com base nas evidências sugestivas de invasão direta da placenta, a cesariana pode não diminuir

significativamente o risco de transmissão vertical. Nesse sentido, os neonatos das mães com COVID-19 foram avaliados para adquirir a infecção. Foi relatado que o risco foi baixo e que o parto cesáreo e a amamentação não aumentaram o risco. Além disso, na maioria dos estudos, os bebês com resultados de teste positivos para SARS-CoV-2 eram assintomáticos ou desenvolveram sintomas leves.<sup>9, 35</sup>

O índice de Apgar em 1 e 5 min variou de 1 a 9 com mediana de 9,0 (IQR: 9,0–9,0) e 3 a 10 com mediana de 10,0 (IQR: 10,0–10,0). A taxa de prematuridade foi de 20,2%. De todos os recém-nascidos, 16,8% necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva neonatal com duração média de 3,0 (IQR: 1,0–8,0) dias. Nenhum dos recém-nascidos apresentou qualquer sintoma de infecção por SARS-CoV-2. As complicações mais comuns foram devido à prematuridade. Nenhum recém-nascido apresentou exame positivo para SARS-CoV-2.<sup>27</sup>

Sentilhes et al (2021), comparando resultados entre gestantes sintomáticas e as assintomáticas para COVID-19, mostraram que o risco aumentado de parto prematuro < 37 semanas (62,7%) em comparação com 36,3% e < 34 semanas 51,9% em comparação com 20,5%, sendo a maioria iatrogênica 81,3% e 85,7% respectivamente. Recém-nascidos nascidos de mães com desfechos adversos graves na gravidez foram admitidos com mais frequência na UTIN (risco absoluto 41,3%) comparado a 11,6% das assintomáticas. Os motivos de internação mais frequentes foram prematuridade (71,0%) desconforto respiratório (48,5%). Testes positivo para SARS-CoV-2 ao nascimento foi observado em 2,9% dos recém-nascidos.<sup>38</sup>

Uma meta-análise com objetivo avaliar os desfechos maternos e neonatais em gestações de covid-19 e identificar fatores associados à transmissão viral perinatal, identificou que a taxa de transmissão neonatal não diferiu entre mulheres com e sem doença grave, a febre foi o sintoma neonatal mais comum (40%), seguido de falta de ar (28%) e vômitos (24%), enquanto 20% dos neonatos eram totalmente assintomáticos. A transmissão do SARS-CoV-2 foi confirmada em 17 casos. A maioria dos recém-nascidos nasceu por cesariana (83,5%), com parto prematuro (<37 semanas) ocorrendo em 29,7% dos casos. A idade gestacional mediana no parto foi de 38 semanas, enquanto a mediana do peso ao nascer foi estimada em 3.120 g, com 7,9% dos neonatos sendo pequenos para a idade gestacional. Nenhum recém-nascido de mães positivas para SARS-CoV-2 foi amamentado, devido a preocupações de possível transmissão. No entanto, a presença de SARS-CoV-2 no leite materno foi testada em 27 casos e todas as amostras foram negativas. Portanto, o leite materno de uma mãe com COVID-19 não pode ser considerado um veículo de transmissão.<sup>36</sup>

Perlman et al (2022) listaram os possíveis métodos de transmissão materna para recém-nascidos, um seria a transmissão intrauterina por viremia materna oculta e disseminação

hematogênica para o feto pela placenta ou pela ingestão de partículas virais presentes no líquido amniótico (LA). A transmissão intraparto através do contato com secreções maternas infectadas, sejam gotículas respiratórias ou secreções vaginais, no momento do nascimento. E ainda, a transmissão pós-natal através do contato com secreções infectadas de qualquer cuidador infectado, que pode ser pai, equipe médica ou outro membro da família. Como o SARS-CoV-2 é um vírus respiratório, esse parece ser o mecanismo de transmissão mais prevalente para recém-nascidos.<sup>39</sup>

No mesmo estudo, os autores encontraram poucos casos de infecção neonatal precoce por SARS-CoV-2 indicam que a transmissão vertical intraparto de SARS-CoV-2 da mãe para o bebê, embora rara, ocorre. Os bebês infectados com SARS-CoV-2 podem ser sintomáticos ou assintomáticos. Os sinais incluem febre precoce, bem como sintomas respiratórios e neurológicos. Melhorar o acesso a testes moleculares de LA, sangue do cordão umbilical, urina, fezes e leite materno, bem como testes de anticorpos no sangue do cordão umbilical devem ser uma prioridade para permitir que os investigadores descrevam melhor a epidemiologia das doenças congênitas e neonatais no cenário de SARS- Infecção por CoV-2.<sup>39</sup>

No Irã, oito recém-nascidos foram positivos para SARS-CoV-2, dos quais dois eram de gestações gemelares. A avaliação da transmissão vertical da infecção por meio do exame de amostras de aborto, amostras de leite materno, líquido amniótico ou sangue do cordão umbilical não é realizada. Abordagens rigorosas de prevenção foram implementadas durante o parto de mães infectadas para minimizar a possibilidade de infecção neonatal, e o primeiro teste de PCR é realizado 2 horas após o nascimento.<sup>20</sup>

Os recém-nascidos com resultados positivos do teste SARS-CoV-2 no estudo de Angelidou et al (2021) pareciam ter uma carga mínima de doença diretamente associada a uma infecção viral, e foram uma proporção de 2,2 % de casos. Acredita-se que aqueles que nasceram no contexto de parto motivado pelo agravamento dos sintomas maternos de COVID-19 tiveram maior probabilidade de serem partos prematuros, o que levou à necessidade de reanimação na sala de parto, CPAP ou ventilação mecânica e maior tempo de internação. Esses resultados indicam que a infecção materna por SARS-CoV-2 tem uma associação com a saúde neonatal, que é provocada não pela transmissão viral da mãe para o neonato, mas pelo impacto do parto prematuro realizado devido ao agravamento da doença da mãe. Encontramos uma taxa de positividade de 2,2% nos resultados do teste em recém-nascidos que foram submetidos ao teste SARS-CoV-2 durante a hospitalização do parto.<sup>166</sup>

Estudos realizados na primeira onda da pandemia por COVID-19, em Indianapolis (EUA), nenhum recém-nascido testou positivo para COVID-19. As taxas do desfecho primário,

morbidade respiratória neonatal composta, não foram significativamente diferentes em pacientes com e sem COVID-19 (21,8% vs 19,6%,  $P = 0,692$ ). Não houve diferença significativa no risco de morbidade respiratória neonatal contabilizando o tempo desde o diagnóstico até o parto e ajustando para a idade gestacional no parto, tipo de parto e diabetes materno (taxa de risco ajustada: 0,62; IC 95% 0,35, 1,09). Não houve diferenças significativas em nenhum dos desfechos secundários em pacientes com COVID-19 que eram assintomáticos ou sintomáticos.<sup>167</sup>

Em estudo polonês, 85,7% dos recém-nascidos pesavam  $\geq 2.500$  e a pontuação média de Apgar em 1, e 5, minutos foi 10. Dos desfechos neonatais adversos observados entre os recém-nascidos de mãe positiva para SARS-CoV-2 foi a necessidade de internação na UTIN, que ocorreu em 18 casos (21,4%). Em todos os recém-nascidos internados na UTIN, foi necessário suporte respiratório. Entre os desfechos adversos síndrome do desconforto respiratório (6%), pneumotórax (1,2%) e um neonato necessitou de reanimação. Nenhum resultado positivo do teste SARS-CoV-2 entre recém-nascidos logo após o parto. Já na Holanda, um estudo mostrou que o risco de trabalho de parto prematuro foi maior em gestantes sintomáticas no momento do nascimento, mas não foi aumentado para todas as gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2.<sup>160</sup>

Alontey et al., 2022, em uma revisão sistemática e meta-análise descobriu que menos de 2% dos bebês nascidos de mães que procuram atendimento hospitalar por qualquer motivo e com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 também apresentam resultado positivo para SARS-CoV-2; as taxas são menores (1%) quando limitadas a bebês com exposição pré-natal ou intraparto ao vírus. Encontramos evidências de transmissão mãe-filho confirmada por exposição in útero, intraparto e pós-natal precoce; mas o risco geral provavelmente será baixo. A gravidade da covid-19 materna e a infecção materna pós-natal parecem estar associadas à positividade do SARS-CoV-2 na prole, e não ao trimestre da infecção materna, gestação ao nascimento, tipo de parto, amamentação ou separação mãe-bebê no nascimento. O RNA do SARS-CoV-2 é detectado no líquido amniótico, placenta, líquido vaginal e leite materno.<sup>149</sup>

Em uma coorte nacional de bebês na Suécia, a infecção materna por SARS-CoV-2 na gravidez foi significativamente associada a pequenos aumentos em algumas morbidades neonatais. A proporção de bebês prematuros foi 8,8% entre Bebês de mães positivas para SARS-CoV-2 e 5,5 % entre bebês do grupo controle. A positividade do teste de SARS-CoV-2 materno foi significativamente associada à admissão para cuidados neonatais (11,7% vs 8,4%) e com morbidades neonatais como como síndrome do desconforto respiratório (1,2% vs 0,5%), qualquer distúrbio respiratório neonatal (2,8% vs 2,0%) e hiperbilirrubinemia (3,6% vs 2,5%).

Apesar da taxa de mortalidade ser de 0,30% vs 0,12%, vinte e um bebês (0,90%) de mães positivas para SARS-CoV-2 testaram positivo para SARS-CoV-2 no período neonatal; 12 não tiveram morbidade neonatal, 9 tiveram diagnósticos com relação incerta ao SARS-CoV-2 e nenhum teve pneumonia congênita.<sup>37</sup>

Um estudo nacional que teve como objetivo comparar as taxas de intervenção obstétrica e resultados de gravidez na Inglaterra durante os períodos pandêmicos e pré-pandêmicos correspondentes, descobriram que, em geral, os resultados da gravidez durante a pandemia de COVID-19 foram semelhantes aos resultados no período do calendário correspondente 1 ano antes.<sup>168</sup> Houve pequenas reduções nas taxas de parto prematuro e PIG e pequenos aumentos nas taxas de indução do trabalho de parto e cesarianas eletivas e de emergência durante o período de pandemia. Por fim, houve alguma evidência de um padrão ligeiramente diferente de resultados em mulheres de minorias étnicas, com um pequeno aumento nas diferenças existentes nas taxas de parto prematuro, cesariana de emergência e parto vaginal não assistido. As taxas de natimortos na Inglaterra permaneceram inalteradas durante a pandemia de COVID-19, além disso, observamos um número menor de nascimentos em geral durante a pandemia.<sup>168</sup>

Durante o período de pandemia, essa mesma população de estudo experimentou taxas mais altas de intervenções, incluindo indução do trabalho de parto e cesariana eletiva e de emergência. Embora seja difícil destrinchar a complexa relação entre todos os fatores que influenciam os cuidados de maternidade durante a pandemia de COVID-19, é provável que nossas descobertas de aumento de intervenções sejam parcialmente atribuíveis à centralização dos serviços de maternidade, incluindo o fechamento de locais de parto conduzidos por parteiras, que estão associados a intervenções reduzidas para mulheres com baixo risco de complicações.<sup>162, 168</sup>

Uma publicação recente de um estudo avaliar os efeitos da pandemia de COVID-19 e da infecção confirmada por SARS-CoV-2 nos resultados da gravidez no Reino Unido, encontraram um efeito significativo do COVID-19 confirmado no parto prematuro em mulheres sintomáticas, embora não tenha havido mudança nas taxas de parto prematuro em geral. O risco de parto prematuro em COVID-19 assintomático foi semelhante ao da população não infectada. O aumento na taxa geral de cesarianas, o número de cesarianas de emergência por indicações maternas e a taxa de parto prematuro iatrogênico em mulheres com COVID-19 sugerem que o aumento do parto prematuro é atribuível à prática obstétrica.<sup>169</sup> Também não foi identificado nenhum efeito do COVID-19 no crescimento fetal, seja em mulheres com infecção confirmada ou na coorte como um todo. Não houve evidência de aumento nas taxas de mortalidade perinatal em contraste com relatos de outras partes do Reino Unido.<sup>169</sup>

## 2.8 Desfechos no pré-natal de gestantes pós-covid-19

No Brasil temos resultados controversos sobre os desfechos maternos, fetais e neonatais. Guida et al (2022), referem que mulheres com COVID-19 não eram mais propensas a ter pré-eclâmpsia ou síndrome HELLP, mas a obesidade aumento o risco para desenvolver pré-eclâmpsia.<sup>170</sup> Já Gomez et al (2022) identificaram que o aumento da gravidade da doença influência nas taxas de resultados adversos obstétricos e neonatais. Tais como, sofrimento fetal, oligodrâmio, trabalho de parto prematuro e admissão em UTIN.<sup>171</sup>

Um estudo conduzido por Dileep et al (2022), nos Emirados Árabes, investigando a relação entre a gravidade da COVID-19 e os resultados obstétricos/neonatais entre gestações, incluiu somente gestantes sem comorbidades para evitar viés durante avaliação. Na amostra estudada, gestações com forma grave de COVID-19 apresentaram maior probabilidade de apresentar desfechos maternos e neonatais adversos, que foram definidos por parto prematuro, baixo peso ao nascer neonatal, infecção neonatal e/ou internação em UTIN. No entanto, o estudo mostrou 35,0% de partos prematuros, 33% de admissão em UTIN e 30,5% de baixo peso ao nascer entre as gestações com COVID-19, independentemente da gravidade da doença. Recém-nascido com swab de garganta positivo para SARS-COV-2, usando teste de PCR dentro de 48 h após o parto, manifestou em mais da metade dos casos (58,5%).<sup>172</sup> Em Israel, Fallach et al (2022) observaram que gestantes infectadas com SARS-CoV-2 no terceiro trimestre correm maior risco de complicações maternas, principalmente o trabalho de parto prematuro em comparação a gestantes não infectadas.<sup>173</sup>

Estudo americano recentemente publicado por Regan et al (2022) observaram que a incidência de infecção por SARS-CoV-2 diminuiu à medida que a idade materna aumentou. A infecção por COVID-19 foi maior entre indivíduos negros não hispânicos e indivíduos hispânicos em comparação com não hispânicos indivíduos brancos. Aqueles com asma (RR, 1,17; IC 95%, 1,03–1,31), hipertensão crônica (RR, 1,20; IC 95%, 1,04–1,36) ou um distúrbio imunológico (RR, 2,42; IC 95%, 1,90–2,94) eram mais propensos a ter uma infecção por SARS-CoV-2. A gravidade proporcional do COVID-19 foi maior para aqueles com asma em comparação com aqueles sem (RR, 3,12; IC 95%, 2,62-3,62).<sup>174</sup>

Após cálculo de risco ajustado, observaram que o risco aumentado de ruptura de membranas antes do trabalho de parto (taxa de risco ajustada [aHR], 1,54; IC 95%, 1,27-1,87), parto prematuro espontâneo (aHR, 1,79; IC 95%, 1,37-2,34), restrição de crescimento fetal (aHR, 2,04; IC 95%, 1,72-2,43) e hemorragia pós-parto (aHR, 1,98; IC 95%, 1,53-2,57) foram

associadas à infecção pré-natal por SARS-CoV-2 (Regan et al., 2022). As estimativas de efeito foram semelhantes para infecções por SARS-CoV-2, independentemente de terem sido identificadas no primeiro, segundo ou terceiro trimestre de gestação. Como desfechos fetais, 88,6% terminaram em nascidos vivos, 9,4% gestações resultaram em aborto espontâneo, 1,5% em aborto induzido e 0,5% em natimortos.<sup>174</sup>

Outro estudo no EUA comparando fatores de risco para COVID-19 na gravidez incluíram etnia hispânica, raça negra, ser solteira, estar com sobrepeso ou obesidade pré-gravidez e fatores relacionados ao menor status socioeconômico. A COVID-19 durante a gravidez foi associada a parto prematuro, parto cesáreo e internação em UTI neonatal e materna. Mulheres com COVID-19 durante a gravidez tiveram mais de três vezes mais chances de serem internadas em uma UTI em comparação com mulheres grávidas sem COVID-19 e esse risco foi maior quando a infecção ocorreu no terceiro trimestre. Mulheres infectadas durante qualquer trimestre apresentaram risco aumentado de parto prematuro. Não foi encontrada associação com risco aumentado de óbito perinatal ou fetal.<sup>175</sup>

Buscando fazer um estudo de coorte retrospectivo para avaliar o impacto da infecção materna por SARS-CoV-2 nos resultados do parto, Piekos et al (2022), descobriu que a infecção materna por SARS-CoV-2 no primeiro e no segundo trimestre foi um fator de risco para parto prematuro e natimorto, independente da gravidade da infecção das gestantes. Houve aumento das taxas de bebês PIG nascidos de pessoas que tiveram um resultado positivo do teste SARS-CoV-2 durante a gravidez, sugerindo que o parto prematuro é induzido por meio de um mecanismo que pode afetar o crescimento fetal. O maior preditor da idade gestacional no parto após uma infecção materna por SARS-CoV-2 foi a idade gestacional na infecção. Nesta coorte de pacientes com COVID-19 leve ou moderado, não houve correlação entre a gravidade da COVID-19 e a idade gestacional no parto.<sup>176</sup>

Um grande estudo canadense, demonstraram que independente da gravidade da COVID-19 o parto prematuro foi associado às complicações maternas de gestantes afetadas pelo SARS-CoV-2 em comparação às gestantes não infectadas. A taxa de parto prematuro entre gestações afetadas pelo SARS-CoV-2 foi de 11,1% vs 6,8% entre as gestantes não infectadas (diferença de 4,29% [IC 95% 3,48;5,10].<sup>177</sup> Já na Alemanha, o aumento dos desfechos fetais e neonatais aumentaram com a gravidade da doença. Oligodrâmnio, trabalho de parto prematuro e internações na UTIN aumentaram progressivamente conforme a gravidade.<sup>179</sup> O risco de todos os eventos específicos de COVID-19 definidos foi baixo entre as mulheres que adoeceram com COVID-19 durante o primeiro trimestre e aumentou com o aumento da idade gestacional no início do terceiro trimestre. Por exemplo, a razão de chances de hospitalização por infecção

por COVID-19, comparando 32 versus 22 semanas de gestação, foi de 1,4 (intervalo de confiança de 95% [1,2; 1,7]). Esse risco foi menor no segundo período de aquisição de dados do que no primeiro e ainda menor se a gestante tivesse sido vacinada contra COVID-19.<sup>180</sup>

Um estudo realizado na Dinamarca para avaliar os possíveis desfechos no primeiro trimestre de gestação, não encontraram diferenças significativas na espessura da translucência nuchal no exame do primeiro trimestre entre mulheres grávidas com infecção anterior por SARS-CoV-2 no início da gravidez em comparação com mulheres sem infecção anterior por SARS-CoV-2. Além disso, não encontramos risco significativamente aumentado de perda de gravidez em mulheres com infecção por SARS-CoV-2 no primeiro trimestre.<sup>181</sup>

Um estudo mostrando o impacto da infecção por coronavírus da SARS-CoV-2 na gravidez na África Subsaariana (SSA), relatou que entre as mulheres com infecção por SARS-CoV-2, a gravidez foi associada ao aumento do risco de internação na UTI, suplementação de oxigênio e risco de morte hospitalar. Os sintomas relatados mais comuns foram em mulheres grávidas (vs não grávidas) infectadas com SARS-CoV-2: tosse (318/489 [65%] vs 229/396 [58%]; P = 0,028), história de TB anterior (21/510 [4%] vs 6/403 [2%]; P = 0,02), infecção por HIV (107/510 [21%] vs 30/403 [7%]; P < 0,001) e aguda malária (15/510 [3%] vs 2/403 [1%]; P = 0,017). Mulheres grávidas e não grávidas com infecção por SARS-CoV-2 que viviam com HIV ou tinham histórico anterior de TB tiveram um risco quase 2 vezes maior de admissão na UTI em comparação com aquelas sem essas infecções crônicas. Entre as mulheres grávidas com resultados de gravidez conhecidos em nossa coorte, as taxas de natimorto, aborto espontâneo, parto prematuro e baixo peso ao nascer não diferiram com base no status de infecção por SARS-CoV-2.<sup>182</sup>

No México, em um estudo de coorte prospectivo, buscando a associação de comorbidades e características socioeconômicas com a morte materna, Torres-Torres et al (2021), encontrou 176 (1,35%) mortes maternas por COVID-19. Os desfechos secundários foram pneumonia grave, internação na UTI e intubação. A idade materna, como variável contínua ou categórica, foi associada à morte materna por COVID-19, onde mulheres com idade entre 35-39 anos ou 40 anos ou mais apresentaram maior risco de mortalidade, em comparação com aquelas de idade < 35 anos. Outros fatores de risco clínicos associados à mortalidade materna foram diabetes pré-existente, hipertensão crônica e obesidade. Vulnerabilidade social muito alta, vulnerabilidade social alta, ser pobre ou extremamente pobre forma fatores de risco para mortalidade.<sup>183</sup>

Em outro estudo realizado mexicano, Cardona-Perez et al (2022), descreveram que 86% das gestantes foram assintomáticas, com IMC de 28,6 kg/m<sup>2</sup> em média. Na análise de regressão

logística gestantes infectadas por SARS-CoV-2 foram 2,2 vezes mais propensas a apresentar pré-eclâmpsia. No entanto, não observaram associação em rotura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro e hemorragia pós-parto.<sup>24</sup> Achados semelhantes foram encontrados na Índia, onde os distúrbios hipertensivos na gravidez foram associados a gestantes com COVID-19, a incidência de parto prematuro, baixo peso ao nascer e admissão em unidade de terapia intensiva neonatal.<sup>146, 184</sup>

Simon et al (2022) em um estudo de coorte francês para determinar o impacto da prematuridade, peso ao nascer e complicações maternas, mostrou que o risco de trabalho de parto prematuro é 2 vezes maior em gestantes com COVID-19, após ajuste para fatores associados a prematuridade. A pré-eclâmpsia e a diabetes foram associadas a COVID-19, quando comparadas as gestantes com COVID-19 e as gestantes sem a doença.<sup>185</sup> Em um estudo com gestantes japonesas, Shoji et al (2022), mostraram que quando infectadas no segundo ou terceiro trimestre, aumenta o risco de desenvolver COVID-19 moderada a grave, quando comparadas a não gestantes.<sup>186</sup>

Durante um estudo de coorte multicêntrico realizado na Espanha, não foi evidenciado viremia no leite materno, reiterando que a transmissão vertical pelo aleitamento é improvável. Todos os recém-nascidos que testaram positivo para SARS-CoV-2 as mães estavam na fase de infecção aguda da doença. Os recém-nascidos considerados/confirmados de infecção intrauterina foram encontrados a presença de carga viral para SARS-CoV-2 na urina e mecônio.<sup>187</sup>

No estudo internacional conduzido por Villar et al (2022), independente da gravidade da COVID-19, houve risco aumentado nas gestantes para desenvolver pré-eclâmpsia (8,4%), síndrome HELLP, trabalho de parto prematuro (22,5%), sofrimento fetal (12,3%) e baixo peso ao nascer.<sup>156</sup> No Reino Unido, um estudo comparando os resultados britânicos com de outros centros de pesquisa, sugerem que pode estar associada a COVID-19 e a manifestação da eclâmpsia. O nascimento prematuro afetou 10,9% e, a natimortalidade foi associada a infecção por SARS-CoV-2 quando recentemente adquiridas, em torno de duas semanas antes do parto.<sup>188</sup>

Outro estudo de coorte multinacional, mostrou que a infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação influenciou os resultados perinatais e neonatais, como aumento de taxas de prematuridade e pequenos para idade gestacional ao nascer. Também foram mais admitidos na UTIN, mesmo após ajuste para a prematuridade, o que sugere um efeito direto da infecção por SARS-CoV-2 na morbidade neonatal. Outro achado importante foi que o tempo de exposição intrauterina foi significativamente maior nos neonatos que testaram positivo para SARS-CoV-2 ao nascer.<sup>189</sup>

### 3 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19:141–154. doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, 1Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506. Erratum in: *Lancet.* 2020; 395:496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Collaboration HL. Across Speciality. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
4. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine.* 2020; 26:1017-32. doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3.
5. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021;16(2):137-149. doi:10.1177/1747493020972922.
6. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med .* 2020; 383:590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
7. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet.* 2020; 395(10235), 1517-1520. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
8. Sahin D, Tanacan A, Erol SA, Anuk AT, Yetiskin FD, Keskin HL, et al. Updated experience of a tertiary pandemic center on 533 pregnant women with COVID-19 infection: a prospective cohort study from Turkey. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;152(3):328-334. doi: 10.1002/ijgo.13460.
9. Jafari M, Pormohamma A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammad S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021; 31(5):1-16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>.
10. Oshay RR, Chen MYC, Fields BKK, Demirjian NL, Lee RS, Mosallaei D, Gholamrezanezhad A. COVID-19 in pregnancy: a systematic review of chest CT findings and associated clinical features in 427 patients. *Clin Imaging.* 2021; 75:75-82. doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.01.004.
11. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology.* 2020; 296(2): e113-E114. doi: 10.1148/radiol.2020200527.

12. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20: 652-653. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30175-4
13. Anuk AT, Tanacan A, Yetiskin FD, Buyuk GN, Senel SA, Keskin HL, et al. Doppler assessment of the fetus in pregnant women recovered from COVID-19. *J Obst Gynaecol Res*. 2021; 47: 1757-1762. doi:10.1111/jog.14726.
14. Shook LL, Atyeo CG, Yonker LM, Fasano A, Gray KJ, Alter G, et al. Durability of Anti-Spike Antibodies in Infants After Maternal COVID-19 Vaccination or Natural Infection. *JAMA*. 2022;327:1087–89. doi:10.1001/jama.2022.1206.
15. Zaigham M, Gisselsson D, Sand A, Wikström A-K, von Wowern E, Schwartz DA, et al. Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV-2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission. *BJOG*. 2022; 129:1361-1374. doi: 10.1111/1471-0528.17132.
16. Donati S, Corsi E, Maraschini A, Salvatore MA, Arena MG, Boldrini R, et al. ItOSS-COVID-19 Working Group. SARS-CoV-2 infection among hospitalised pregnant women and impact of different viral strains on COVID-19 severity in Italy: a national prospective population-based cohort study. *BJOG*. 2022;129(2):221-31. doi.org/10.1111/1471-0528.16980.
17. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370. doi.org/10.1136/bmj.m3320.
18. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99: 819 – 822. doi.org/10.1111/aogs.13901.
19. Ko JY, DeSisto CL, Simeone RM, Ellington S, Galang RR, et al. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations with and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2021;15;(73 Suppl 1): S24-S31. doi:10.1093/cid/ciab344.
20. Vizheh M, Muhidin S, Aghajani F, Maleki Z, Bagheri F, Hosamirudsari H, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 pneumonia in pregnancy compared with infected nonpregnant women. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;153: 462-468. doi.org/10.1002/ijgo.13697.
21. Wang X, Xu G, Liu X, Liu Y, Zhang S, Zhang Z. Multiomics: unraveling the panoramic landscapes of SARS-CoV-2 infection. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18: 2313–2324. doi.org/10.1038/s41423-021-00754-0.
22. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR*. 2020; 69:1641–1647. dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3.

23. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181 (5), 714-717. doi:10.1001/jamainternmed.2020.9241.
24. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021; 137:571-580. doi:10.1097/AOG.0000000000004339.
25. Di Girolamo R, Khalil A, Rizzo G, Capannolo G, Buca D, Liberati M, et al. Systematic review and critical evaluation of quality of clinical practice guidelines on the management of SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022; 4:100654. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100654.
26. Szczygiol P, Baranska K, Korczak I, Zimmer-Stelmach A, Rosner-Tenerowicz A, Zimmer M, Krolak-Olejnik B. COVID-19 in pregnancy, management and outcomes among pregnant women and neonates—results from tertiary care center in Wroclaw. *Ginekologia Polska.* 2022; 93:47-53. doi: 10.5603/GP. a2021.0201.
27. Carrasco I, Muñoz-Chapuli M, Vigil-Vázquez S, Aguilera-Alonso D, Hernández C, Sánchez-Sánchez C, et al. SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021; 21:1-10. doi.org/10.1186/s12884-021-03784-8.
28. Sun S, Savitr DA, Willene's GA. Changes in Adverse Pregnancy Outcomes Associated With the COVID-19 Pandemic in the United States. *JAMA Net Open.* 2021;4(10): e2129560. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.29560.
29. Villar J, Riff S, Gunfire RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kohli A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women with and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
30. Khan DSA, Pirzada AN, Ali A, Salam RA, Das JK, Lassi ZS. The Differences in Clinical Presentation, Management, and Prognosis of Laboratory-Confirmed COVID-19 between Pregnant and Non-Pregnant Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5613. doi.org/10.3390/ijerph18115613.
31. Siqueira TS, Souza EKG, Martins-Filho PR, Silva JRS, Gurgel RQ, et al. Clinical characteristics and risk factors for maternal deaths due to COVID-19 in Brazil: A nationwide population-based cohort study. *J Travel Med.* 2022, 29(3): 1-8. doi.org/10.1093/jtm/taab199.
32. De Souza Santos D, de Oliveira Menezes M, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Knobel R, Katz L, Salgado HO, et al. Disproportionate Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Among Pregnant and Postpartum Black Women in Brazil Through Structural Racism Lens. *Clin Infect Dis.* 2021;1;72(11):2068-2069. doi: 10.1093/cid/ciaa1066.

33. Leal MDC, Gama SGND, Pereira APE, Pacheco VE, Carmo CND, Santos RV. A cor da dor: iniquidades raciais na atenção pré-natal e ao parto no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2017; 33: e00078816. doi.org/10.1590/0102-311X00078816>.
34. Kasehagen L, Byers P, Taylor K, et al. COVID-19–Associated Deaths After SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy — Mississippi, March 1, 2020–October 6, 2021. *MMWR*. 2021; 70:1646–1648. doi.org/10.15585/mmwr.mm7047e2external icon.
35. Walker KF, O’Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG*. 2020; 127:1324–1336. doi.org/10.1111/1471-0528.16362.
36. Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021; 256:194-204. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.038.
37. Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Askling HH, Aronsson B, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy with Neonatal Outcomes. *JAMA*. 2021;325(20):2076–2086. doi:10.1001/jama.2021.5775.
38. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223(6): 914.e1-914.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.022.
39. Perlman JM & Salvatore C. Coronavirus Disease 2019 Infection in Newborns. *Clin Perinatol*. 2022; 49(1), 73–92. doi.org/10.1016/j.clp.2021.11.005.
40. OPAS - Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 18 de mayo de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021.
41. Francisco RPV, Lacerda L and Rodrigues, AS. Obstetric Observatory BRAZIL - COVID-19: 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services. *Clinics* [online]. 2021; 6 [Accessed 20 june 2022], e3120. Available from: <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3120>.
42. Beharier O, Mayo RP, Raz T, Sacks KN, Schreiber L, Suissa-Cohen Y, et al. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e150319. doi.org/10.1172/JCI150319.
43. Male, V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol*. 2021; 21, 200–201. doi.org/10.1038/s41577-021-00525-y.
44. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O’Brien P, Morris E, et al. A Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun*. 2022; 13(1), 1-8. doi.org/10.1038/s41467-022-30052-w\.

45. Reynolds RM, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HO. Pregnancy and the SARS-CoV-2 pandemic. *Physiol reviews*. 2022;102(3), 1385-1391. doi.org/10.1152/physrev.00003.2022.
46. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(Issue 10224): 565–574. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
47. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 265-269. doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3.
48. Lebeau G, Vagner D, Frumence É, Ah-Pine F, Guillot X, Nobécourt E, et al. Deciphering SARS-CoV-2 Virologic and Immunologic Features. *Inter J Mol Sci*. 2020; 21(16):5932. dx.doi.org/10.3390/ijms21165932.
49. Hackbart M, Deng X & Baker SC. Coronavirus endoribonuclease targets viral polyuridine sequences to evade activating host sensors. *PNAS*. 2020; 117(14), 8094-8103. doi.org/10.1073/pnas.1921485117.
50. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *PNAS*. 2020; 117(21): 11727-11734. doi.org/10.1073/pnas.2003138117.
51. Softic L, Brillet R, Berry F, Ahnou N, Nevers Q, Morin-Dewaele M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infection by the Cyclophilin Inhibitor Alisporivir (Debio 025). *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64: e00876-20. doi:10.1128/AAC.00876-20.
52. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020; 581: 465–469. doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x.
53. Varga Z, Flammer A J, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395 :1417-1418. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
54. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019; 181, 77-83. doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013.
55. Channappanavar R, & Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017; 39(5): 529–539. doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x.
56. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
57. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus

- disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
58. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA & Solomon SD. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Eng J Med*. 2020; 382(17): 1653-1659. doi: 10.1056/NEJMSr2005760.
59. Lieberman NA, Peddu V, Xie H, Shrestha L, Huang ML, Mears MC, et al. In vivo antiviral host transcriptional response to SARS-CoV-2 by viral load, sex, and age. *PLoS biology*. 2020; 18(9): e3000849. doi.org/10.1371/journal.pbio.3000849.
60. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021;18: 763-767. doi: 10.7150/ijms.49923.
61. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science advances*. 2020; 6(31), eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801.
62. Wang D, 1B, 1C, Z1F, Liu X, Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
63. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D; Lille COVID-19 ICU and Anatomopathology Group. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1124-1126. doi: 10.1007/s00134-020-06057-8.
64. Guerreiro R, Santos-Costa Q & Azevedo-Pereira JM. As quimiocinas e os seus receptores. *Acta Med Port*. 2011; 24: 967-976.
65. Chua RL, Lukassen S, Trump S, Hennig BP, Wendisch D, Pott F, et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium–immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol*. 2020; 38: 970–979. doi.org/10.1038/s41587-020-0602-4.
66. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T. Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
67. De Almeida JO, de Oliveira VRT, Avelar JLS, Moita BS, Lima LM. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. *Rev Virtual Quim*. 2020; ISSN, 12(6), 1464-1497. DOI: 10.21577/1984-6835.20200000.
68. Baldi E, Sechi G, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R. et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020; 383:496-498. doi: 10.1056/NEJMc2010418.
69. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin

converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace*. 2017;19(8):1280-1287. doi: 10.1093/europace/euw246.

70. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020; 41(19):1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.

71. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020; 318(5):H1084-H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020.

72. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020; 97(5), 829-838. doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005.

73. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020; 98(1):209-218. doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006.

74. Nobel YR, Phipps M, Zucker J, Lebwohl B, Wang TC, Sobieszczyk ME, et al. Gastrointestinal Symptoms and Coronavirus Disease 2019: A Case-Control Study From the United States. *Gastroenterology*. 2020;159(1): 373-375.e2. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.017.

75. Livanos AE, Jha D, Cossarini F, Gonzalez-Reiche AS, Tokuyama M, Aydilto T, et al. Intestinal host response to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes in patients with gastrointestinal symptoms. *Gastroenterology*. 2021; 160(7), 2435- 2450. doi.org/10.1053/j.gastro.2021.02.056.

76. Wang X, Zhou Y, Jiang N, Zhou Q, Ma W-L. Persistence of intestinal SARS-CoV-2 infection in patients with COVID-19 leads to re-admission after pneumonia resolved. *Int J Infect Dis*. 2020; 95:433–435. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.063.

77. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020; 69(6):1010-1018. dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953.

78. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1081–1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.

79. Guan X, Zhang B, Fu M, Li M, Yuan X, Z1Y, et al. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study. *Ann Med*. 2021; 53:1, 257-266. doi:10.1080/07853890.2020.1868564

80. Mao R, Qiu Y, He JS, Tan JY, Li XH, Liang J, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and

meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(7):667-678. doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6.

81. McConnell MJ, Kondo R, Kawaguchi N and Iwakiri Y. Covid-19 and Liver Injury: Role of Inflammatory Endotheliopathy, Platelet Dysfunction, and Thrombosis. *Hepatol Commun.* 2022; 6: 255-269. doi.org/10.1002/hep4.1843.

82. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang W, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell.* 2020; 11: 771–775. doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6.

83. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta diabetologica.* 2010; 47:193-199. DOI 10.1007/s00592-009-0109-4.

84. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020; 8: e21. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

85. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR.* 2020;69(13), 382-6. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.

86. Stevens JS, Bogun MM, McMahon DJ, Zucker J, Kurlansky P, Mohan S, et al. Diabetic ketoacidosis and mortality in COVID-19 infection. *Diabetes Metab.* 2021; 47(6): 101267. doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101267.

87. Puig-Domingo M, Marazuela M, Yildiz BO, Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine.* 2021; 72: 301-316. doi.org/10.1007/s12020-021-02734-w.

88. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl Med.* 2020; 383(8):789-790. doi: 10.1056/NEJMc2018688.

89. Ryan PM, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation, and Cytokine Amplification in Coronavirus Disease 2019? *Obesity.* 2020; 28: 1191-1194. doi.org/10.1002/oby.22843.

90. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Grory BC, Eytan Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020; 51(7): 2002-2011. doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335.

91. Dietmann A, Ripellino P, Humm AM, Hundsberger T, Schreiner B, Théaudin M, et al. Hot Topics on COVID-19 and Its Possible Association with Guillain-Barré Syndrome. *Clin. Transl. Neurosci.* 2022; 6:7. doi.org/10.3390/ctn6010007.

92. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a Manifestation of COVID-19 Infection. *Am J Neuroradiol.* 2020;41(7):1173-1176. doi.org/10.3174/ajnr. A6595.

93. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):383-384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
94. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R., Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl Med.* 2020; 382:2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
95. Khatoon F, Prasad K, Kumar V. COVID-19 associated nervous system manifestations. *Sleep Med.* 2022; 91:231-236. doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.005.
96. Tsivgoulis G, Palaiodimou L, Katsanos AH, Caso V, Köhrmann M, Molina C, et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13: 1–14. doi.org/10.1177/1756286420932036.
97. Navarro-Bielsa A, Abadías-Granado I, Morales-Callaghan AM, Suso-Estívallez C, Povar-Echeverría M, Rello L, et al. Experience with Cutaneous Manifestations in COVID-19 Patients during the Pandemic. *J Clin Med.* 2022;11(3):600. dx.doi.org/10.3390/jcm11030600.
98. Vázquez JB, Menchén DA, Lloréns MMM, Moreno JS. Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2022; 13(55): 3235-3245. doi.org/10.1016/j.med.2022.05.004.
99. Diaz-Guimaraens B, Dominguez-Santas M, Suarez-Valle A, Pindado-Ortega C, Selda-Enriquez G, Bea-Ardebol S, et al. Petechial Skin Rash Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Dermatol.* 2020;156(7):820–822. doi:10.1001/jamadermatol.2020.1741.
100. Seque CA, Porro AM, Tomimori J. Skin manifestations associated with COVID-19. *An Bras Dermatol.* 2022; 97:75-88. doi.org/10.1016/j.abd.2021.08.002.
101. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Luzi F, Scarabello A. Hair and nail manifestations of COVID-19. *J Cosmet Dermatol.* 2022; 21: 1339– 1346. doi:10.1111/jocd.14774.
102. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain - A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19 (7):1545-1547. doi:10.1111/jocd.13443.
103. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, Sebra R, Patel G, Firpo-Betancourt A. COVID-19: Staging of a New Disease. *Cancer Cell.* 2020; 38(5): 594-597. doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.006.
104. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.

105. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95(7), 834-847. doi:10.1002/ajh.25829.
106. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med.* 2020; 8: 420-422. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
107. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ECA2receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; 12(1):1-5. doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x.
108. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005 Aug 1;202(3):415-24. doi: 10.1084/jem.20050828.
109. Tan L, Kang X, Ji X, Li G, Wang Q, Li Y, et al. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. *Med.* 2020; 1:128-138.e3. doi.org/10.1016/j.medj.2020.05.002.
110. Biguenet A, Bouiller K, Marty-Quinternet S, Brunel A-S, Chirouze C, Lepiller Q. SARS-CoV-2 respiratory viral loads and association with clinical and biological features. *J Med Virol.* 2021; 93: 1761– 1765. doi.org/10.1002/jmv.26489.
111. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – a systematic review. *Life Sci.* 2020; 254:117788. doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788.
112. Chen X, Yang Y, Huang M, Liu L, Zhang X, Xu J, et al. Differences between COVID-19 and suspected then confirmed SARS-CoV-2-negative pneumonia: a retrospective study from a single center. *J Med Virol.* 2020; 92:1572–1579. doi.org/10.1002/jmv.25810.
113. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, GuTAP R, et al. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hemat.* 2021; 100(2): 309-320. doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y.
114. Al-Saadi EA, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J Clin Lab Analysis.* 2022 Jan;36(1):e24064. doi.org/10.1002/jcla.24064.
115. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood advances.* 2018; 2(22):3257-91. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893.
116. Phoswa WN, Khaliq OP. Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *European J Obstetric Gynecol Reproduc Biol.* 2020; 252: 605-609. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.058.
117. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell mol immunol.* 2020; 17(5), 533-535. doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2.

118. Tanacan A, Yazihan N, Erol SA, Anuk AT, Yetiskin FDY, Biriken D, et al. The impact of COVID-19 infection on the cytokine profile of pregnant women: A prospective case-control study. *Cytokine*. 2021; 140:155431. doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155431.
119. Can E, Oğlak SC, Ölmez F. Abnormal liver function tests in pregnant patients with COVID-19 — a retrospective cohort study in a tertiary center. *Ginekol Pol*. 2022;93(2):151-157. DOI: 10.5603/GP.a2021.0182.
120. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2014; 124:1872–1879. doi.org/10.1172/JCI68107.
121. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reproduc Immunol*. 2010; 63(6), 425-433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>.
122. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ECA2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PloS one*. 2020; 15(4), e0230295. doi.org/10.1371/journal.pone.0230295.
123. Servante J, Swallow G, Thornton JG, Myers B, Munireddy S, Malinowski AK, et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21, 108. doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0.
124. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020; 509:220-3. doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.026.
125. Lam CM, Wong SF, Leung TN, Chow KM, Yu WC, Wong TY, et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG*. 2004; 111(8), 771-774. doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00199. x.
126. Nair AV, Ramanathan S, Venugopalan P. Chest imaging in pregnant patients with COVID-19: Recommendations, justification, and optimization. *Acta Radiol Open*. 2022; 11(2) 1–9 doi:10.1177/20584601221077394.
127. Wu X, Sun R, Chen J, Xie Y, Zhang S, Wang X. Radiological findings and clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 pneumonia. *Int J Gynecol Obstet*. 2020; 150: 58-63. doi.org/10.1002/ijgo.13165.
128. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect*. 2020 May 1;80(5): e7-13. 5ty. doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007.
129. American College of Radiology - ACR. (CT) for Suspected COVID-19 Infection. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography. ACR, [Internet]. 2020. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. [accessed 2022 Jun. 22]

130. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
131. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184:1200–1208. DOI: 10.1164/rccm.201108-1575ST.
132. Melo ASO; Souza ASR; Amorim MMR. Additional biophysical evaluation of fetal surveillance. *Femina.* 2011; 39(6): 303-12.
133. Nomura RMY, Miyadahira S, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal anteparto. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(10): 513-26. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032009001000008>.
134. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Dopplervelocimetria ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6(CD007529). doi.org/10.1002/14651858.CD007529.pub4.
135. Cantarelli EM, Falcão DN, Oliveira BA, Lyra MG, Sobra CSMC, Martins JAM. "A importância da avaliação da vitalidade fetal através do Dopplervelocimetria em gestações de alto risco." *SBUS.* 2018: 36-39. ISSN: 1679-8953.
136. Monaghan C, Binder J, Thilaganathan B, Morales, Roselló J, Khalil A. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Dopplervelocimetria assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):72–7. doi: 10.1002/uog.17500.
137. Khalil A, Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Dopplervelocimetria in identifying fetal growth restriction at term. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 38:38-47. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.003.
138. Abu-Rustum RS, Akolekar R, Sotiriadis A, Salomon LJ, Costa FDS, Wu Q, et al. ISUOG Consensus Statement on organization of routine and specialist obstetric ultrasound services in context of COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55: 863-870. doi.org/10.1002/uog.22029.
139. Deprest J, Choolani M, Chervenak F, Farmer D, Lagrou K, Lopriore E, et al. Fetal Diagnosis and Therapy during the COVID-19 Pandemic: Guidance on Behalf of the International Fetal Medicine and Surgery Society. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47:689-698. doi: 10.1159/000508254.
140. Dashraath P, Wong JL, Lim MX, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Pandemia e gravidez da doença de coronavírus 2019 (COVID-19). *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222: 521-531. doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021.
141. Ayhan S, Tanacan A, Atalay A, Sinaci S, Tokalioglu E, Sahin D, Tekin O. Assessment of fetal Dopplervelocimetria parameters in pregnant women with COVID-19 infection: a prospective case-control study. *J Perinat Med.* 2021;49(6): 697-701. doi.org/10.1515/jpm-2020-0512.

142. Soto-Torres E, Hernandez-Andrade E, Huntley E, Mendez-Figueroa H, Blackwell SC. (2021). Ultrasound and Dopplervelocimetria findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrass Obst Gynecol.* 2021; 58:111-120. doi.org/10.1002/uog.23642.
143. Cosma S, Carosso AR, Borella F, Cusato J, Bovetti M, Bevilacqua F, et al. Prenatal biochemical and ultrasound markers in COVID-19 pregnant patients: a prospective case-control study. *Diagnostics.* 2021;11(3): 398. doi.org/10.3390/diagnostics11030398.
144. Sotiriou S, Samara AA, Tsiamalou IA, Donoudis C, Seviloglou E, Skentou C, et al. Placental ultrasonographical findings during SARS-CoV-2 infection. *Diagnostics.* 12: 974. dx.doi.org/10.3390/diagnostics12040974.
145. Turgut E, Ayhan SG, Tokalioglu EO, Oluklu D, Tanacan A, Tekin O. Fetal Dopplervelocimetria Assessment After Covid-19 Maternal Illness: How Does Fetal Aortic Isthmus Dopplervelocimetria Change? *Med Sci Discov.* 2022; 9: 39-43. doi.org/10.36472/msd.v9i1.653.
146. Singh V, Choudhary A, Datta MR, Ray A. Maternal and neonatal outcomes of COVID-19 in pregnancy: a single-center observational study. *Cureus.* 2021; 13: e13184. doi:10.7759/cureus.13184.
147. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, Lopez-Martinez RM, Balcells J, Fernandez-Hidalgo N, Carreras E, Suy A. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020; 127:1374-80. doi.org/10.1111/1471-0528.16339.
148. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns, Marie Blomberg M, Bouachba A, et al. Placental Tissue Destruction and Insufficiency from COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death from Hypoxic-Ischemic Injury: A Study of 68 Cases with SARS-CoV-2 Placentitis from 12 Countries. *Arch Pathol Lab Med.* 2022; doi.org/10.5858/arpa.2022-0029-SA.
149. Allotey J, Chatterjee S, Kew T, Gaetano A, Stallings E, Fernandez-García S et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022; 376: 376: e067696. doi.org/10.1136/bmj-2021-067696.
150. Guan M, Johannesen E, Tang CY, Hsu AL, Barnes CL, Burnam M, et la. Intrauterine Fetal Demise in the Third Trimester of Pregnancy Associated with Mild Infection With the SARS-CoV-2 Delta Variant Without Protection from Vaccination. *JID.* 2022; 225:748–753, doi.org/10.1093/infdis/jiac007.
151. Meyer JA, Roman AS, Limaye M, Grossman TB, Flaifel A, Vaz MJ, et la. Association of SARS-CoV-2 placental histopathology findings with maternal–fetal comorbidities and severity of COVID-19 hypoxia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 20:1-7. doi: 10.1080/14767058.2021.1977791.
152. Janevic T, Lieb W, Ibroci E, Lynch J, Lieber M, Molenaar NM, et al. The influence of structural racism, pandemic stress, and SARS-CoV-2 infection during pregnancy with adverse birth outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022; 4:100649. dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100649

153. Engjom H, Aabakke AJ, Klungsøyr K, Svanvik T, Äyräs O, Jonasdottir E, et al. COVID-19 in pregnancy—characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital because of SARS-CoV-2 infection in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021; 100: 1611-1619. doi.org/10.1111/aogs.14160.
154. Goyal M, Singh P, Singh K, Shekhar S, Agrawal N, Misra, S. The effect of the COVID-19 pandemic on maternal health due to delay in seeking health care: Experience from a tertiary center. *Int J Gynecol Obstet.* 2021; 152: 231-235. doi.org/10.1002/ijgo.13457.
155. Molteni E, Astley CM, Ma W, Sudre CH, Magee LA, Murray B, et al. Symptoms and syndromes associated with SARS-CoV-2 infection and severity in pregnant women from two community cohorts. *Sci Rep.* 2021; 11: 6928. doi.org/10.1038/s41598-021-86452-3.
156. Villar J; Shabina A; Robert BG.; Ramachandran T; Stephen R; Alexey K; et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Obstet Gynecol Surv.* 2022; 77: 80-82. doi: 10.1097/01.ogx.0000816508.60579.d5.
157. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Quigley M, Kurinczuk J, and Knight M. Severity of Maternal Infection and Perinatal Outcomes during Periods in Which Wildtype, Alpha and Delta SARS-CoV-2 Variants Were Dominant: Data from the UK Obstetric Surveillance System National Cohort. *BMJ Medicine.* 2022; 1(1): e000053. doi:10.1136/bmjmed-2021-000053.
158. EpiCentro – Epidemiology for Public Health – Istituto Superiore di Sanità (ISS) – Italian National Institute of Health. The Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS). Interim Guidance “The use of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating patients” – Updated on January 31st, 2021. [https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/ItOSS%20Vaccination%20against%20COVID-19%20in%20pregnancy\_feb.09.2021.pdf]. Access: Jun. 2022.
159. Elsaddig M & Khalil A. Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021; 73:125-136. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.03.004.
160. Overtoom EM, Rosman AN, Zwart JJ, Vogelvang TE, Schaap TP, van den Akker T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy during the first wave of COVID-19 in the Netherlands: a prospective nationwide population-based cohort study (NethOSS). *BJOG.* 2022; 129: 91-100. doi.org/10.1111/1471-0528.16903.
161. Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Boom JA, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Effectiveness of Maternal Vaccination with mRNA COVID-19 Vaccine During Pregnancy Against COVID-19-Associated Hospitalization in Infants Aged < 6 Months > -17 States, July 2021-January 2022. *MMWR.* 2022; 71(7), 264. doi: 10.15585/mmwr.mm7107e3.
162. Jardine J, Relph S, Magee LA, von Dadelszen P, Morris E, Ross-Davie M, et al. Maternity services in the UK during the coronavirus disease 2019 pandemic: a national survey of modifications to standard care. *BJOG.* 2021; 128: 880–889. doi.org/10.1111/1471-0528.16547.

163. Du M, Yang J, Han N, Liu M, Liu J. Association between the COVID-19 pandemic and the risk for adverse pregnancy outcomes: a cohort study. *BMJ Open*. 2021;11: e047900. doi:10.1136/bmjopen-2020-047900.
164. Corbett GA, Milne SJ, Hehir MP, Lindow SW, O'connell MP. Health anxiety and behavioural changes of pregnant women during the COVID-19 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 249:96-97. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.04.022.
165. Wang L, Nabi G, Zhang T, Wu Y, Li D. Potential neurochemical and neuroendocrine effects of social distancing amidst the COVID-19 pandemic. *Front. Endocrinol*. 2020; 11:1-4. doi.org/10.3389/fendo.2020.582288.
166. Angelidou A, Sullivan K, Melvin PR, Shui JE, Goldfarb IT, Bartolome R, et al. Association of maternal perinatal SARS-CoV-2 infection with neonatal outcomes during the COVID-19 pandemic in Massachusetts. *JAMA network open*. 2021; 4: e217523-e217523. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.7523.
167. Izewski J, Boudova S, Rouse CE, Ibrahim SA, Shanks AL, Reinhardt JC, et al. 786 Neonatal outcomes in pregnant women with diagnosis of COVID-19. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 224(2), S489-S490. doi.org/10.1016/j.ajog.2020.12.809.
168. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225:522. e1-11. doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016.
169. Wilkinson M, Johnstone ED, Simcox LE, Myers JE. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes in a diverse cohort in England. *Sci Rep*. 2022; 12(1), 1-10. doi.org/10.1038/s41598-022-04898-5.
170. Guida JP, Cecatti JG, Souza RT, Pacagnella RC, Ribeiro-do-Valle CC, Luz AG, et al. Preeclampsia among women with COVID-19 during pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcomes: Results from a national multicenter study on COVID in Brazil, the REBRACO initiative. *Pregnancy Hypertension*. 2022; 28: 168-173. doi.org/10.1016/j.preghy.2022.05.005.
171. Gomez UT, Francisco RPV, Baptista FS, Gibelli MAB, Ibid SM, Carvalho WBD, et al. Impact of SARS-CoV-2 on pregnancy and neonatal outcomes: An open prospective study of pregnant women in Brazil. *Clinics*. 2022; 77: 100073. doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100073.
172. Dileep A, Zain A, Abdin S, AbuRuz S. Investigating the association between severity of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal outcomes. *Sci Rep*. 2022; 12:1-7. doi.org/10.1038/s41598-022-07093-8.
173. Fallach N, Segal Y, Agassy J, Perez G, Peretz A, Chodick G, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2022; 17: e0270893. doi.org/10.1371/journal.pone.0270893.

174. Regan AK, Arah OA, Fell DB, Sullivan SG, SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Associated Perinatal Health Outcomes: A National US Cohort Study. *JID*. 2022; 225:759–767. doi.org/10.1093/infdis/jiab626.
175. Doyle TJ, Kiros GE, Schmitt-Matzen EN, Propper R, Thompson A, Phillips-Bell GS. Maternal and perinatal outcomes associated with SARS-CoV-2 infection during pregnancy, Florida, 2020-2021: A retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022; 8: ciac441. doi: 10.1093/cid/ciac441.
176. Piekos SN, Roper RT, Hwang YM, Sorensen T, Price ND, Hood L, et al. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit Health*. 2022; 4: e95-e104. doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00250-8.
178. McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA*. 2022; 327: 1983-1991. doi:10.1001/jama.2022.5906.
179. Mand N, Iannaccone A, Longardt A on behalf of the CRONOS Network, et al. Neonatal outcome following maternal infection with SARS-CoV-2 in Germany: COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS). *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2022; 107: 454 - 456. dx.doi.org/10.1136/archdischild-2021-322100.
180. Pecks U, Mand N, Kolben T, Rüdiger M, Oppelt P, Zöllkau J, et al. SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy-An Analysis of Clinical Data from Germany and Austria from the CRONOS Registry. *Deutsches Arzteblatt International*, (Forthcoming). 2022; arztebl-m2022.
181. La Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod*. 2021; 36: 40–47. doi.org/10.1093/humrep/deaa311.
182. Nachegea JB, Sam-Agudu NA, Machekano RN, Rosenthal PJ, Schell S, Waard L de, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and Pregnancy in Sub-Saharan Africa: A 6-Country Retrospective Cohort Analysis. *Clin Infect Dis*. 2022; ciac294. doi.org/10.1093/cid/ciac294.
183. Torres-Torres J, Martinez-Portilla RJ, Espino-y-Sosa S, Estrada-Gutierrez G, Solis-Paredes JM, Villafan-Bernal JR, et al. Comorbidity, poverty and social vulnerability as risk factors for mortality in pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection: analysis of 13 062 positive pregnancies including 176 maternal deaths in Mexico. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021; 59: 76-82. doi.org/10.1002/uog.24797.
184. Kumari A, Anand S, Vidyarthi A. Effects of COVID-19 during pregnancy on maternal and neonatal outcome: A retrospective observational study in tertiary teaching hospital, India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022; 11:1820-1825. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_1321\_21.
185. Simon E, Gouyon JB, Cottenet J, Bechraoui-Quantin S, Rozenberg P, Mariet AS, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on risk of prematurity, birthweight and obstetric complications: A multivariate analysis from a nationwide, population-based retrospective cohort study. *BJOG*. 2022;129: 1084 – 1094. doi.org/10.1111/1471-0528.17135.

186. Shoji K, Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Asai Y, Suzuki S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pregnant Women: A Propensity Score–Matched Analysis of Data From the COVID-19 Registry Japan. *Clin Infect Dis*. 2022; ciac028. doi.org/10.1093/cid/ciac028.
187. Vigil-Vázquez S., Carrasco-García I, Hernanz-Lobo A, Manzanares Á, Pérez-Pérez A, Toledano-Revenge J et al. Impact of Gestational COVID-19 on Neonatal Outcomes: Is Vertical Infection Possible? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022; 41: 466. doi: 10.1097/INF.0000000000003518.
188. Mullins E, Perry A, Banerjee J, Townson J, Grozeva D, Milton R, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes of COVID-19: the PAN-COVID study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022; 276:161-167. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.07.010
189. Giuliani F, Oros D, Gunier RB, Deantoni S, Rauch S, Casale R, et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022. doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.019.

## 4 – ANEXOS

## 4.1 Aprovação do comitê de ética e pesquisa



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Repercussões maternos, fetais e neonatais da COVID-19 em Mato Grosso/BR.

**Pesquisador:** ELOÍSA HELENA KUBISZESKI

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 44693621.0.0000.5541

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO

**Patrocinador Principal:** INSTITUTO FEDERAL DE MATO GROSSO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.622.295

**Apresentação do Projeto:**

Os primeiros estudos publicados relacionados a COVID-19, não apresentaram risco aumentando de morbimortalidade na população obstétrica, no entanto, estudos mais recentes mostraram que estas informações necessitam ser urgentemente revisadas, pois apresentaram um aumento na taxa de mortalidade materna no pós-parto, e complicações neonatais importantes. Explicações para risco elevado podem ser devido a

alterações associadas à gravidez e função imune, que pode impactar o curso e/ou resultado clínico de COVID-19 em mulheres grávidas. Não há evidências de que o COVID-19 possam ser transmitidos verticalmente para o feto, no entanto, infecções maternas têm sido associadas a retardo de crescimento intrauterino, parto prematuro, baixo peso ao nascer, natimortos e mortes perinatais. Outras complicações neonatais incluíram dificuldade respiratória ou pneumonia, coagulação intravascular disseminada, asfixia e mortes perinatais. O insuficiente conhecimento científico

sobre o novo coronavírus, sua alta velocidade de disseminação e capacidade de provocar mortes em populações vulneráveis, geram incertezas quanto à escolha das melhores estratégias a serem utilizadas para o enfrentamento da epidemia em diferentes partes do mundo. O Brasil atualmente não tem uma política universal de testagem para a população obstétrica. Uma vez que apenas as mulheres que apresentam sintomas graves são testadas, é certo que o número de infecções por COVID-19 nesta população é subnotificado. Acredita-se também que pela demora em

**Endereço:** Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n

**Bairro:** Alvorada

**UF:** MT

**Município:** CUIABA

**CEP:** 78.048-902

**Telefone:** (65)3615-7254

**E-mail:** cepujm@ufmt.br



Continuação do Parecer: 4.622.295

diagnosticar, utilizar as medicações recomendadas, e acompanhar a evolução destas gestantes, as mesmas quando são hospitalizadas, já se encontram em estágios avançados da doença, levando a um pior prognóstico. Lembrando que mesmo após o controle da infecção viral, o desenvolvimento intrauterino do feto deve ser monitorado de perto, uma vez que faltam dados sobre o início da gestação e a inflamação placentária pode persistir por um período prolongado. Acreditamos que estudos mais robustos necessitam acontecer, pois pouco se sabe sobre as implicações COVID-19 na gravidez e no parto, bem como na vertical transmissão e mortalidade neonatal. Os achados até o presente momento sugerem o aumento da vigilância pré-natal para mulheres diagnosticado com COVID-19.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Descrever os desfechos maternos, fetais e neonatais da COVID-19 em Mato Grosso/BR.

Objetivo Secundário:

1. Identificar a incidência da mortalidade materna, fetal e neonatal associada a COVID-19 em Mato Grosso;
2. Descrever as condições clínicas na internação das gestantes que se recuperaram e as que morreram após contaminação com o COVID-19;
3. Descrever os desfechos maternos durante o pré-natal das pacientes COVID-19;
4. Acompanhar com exames de imagens os desfechos fetais das gestantes COVID-19 durante o pré natal;
5. Descrever os desfechos neonatais de pacientes acometidas pela COVID-19 na gestação;
6. Verificar e comparar as alterações anatomopatológicas da placenta das pacientes que se contraíram a COVID-19 na gestação;
7. Verificar a presença do COVID-19 no sangue do cordão;
8. Verificar e comparar a presença do vírus no tecido placentário, nas gestantes que confirmaram a COVID-19, em todos trimestres da gestação.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Riscos inerentes a simples punção venosa, quando necessário coleta de sangue, e desconforto pós-coleta de swab nasofaríngeo. Os tecidos placentários e sangue do cordão umbilical serão realizados pós-parto, não acarretando nenhum desconforto.

Benefícios:

Reconhecer e registrar fielmente todas as complicações maternas, fetais e neonatais da COVID-19,

Endereço: Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n  
 Bairro: Alvorada CEP: 78.048-902  
 UF: MT Município: CUIABA  
 Telefone: (65)3615-7254 E-mail: cepujm@ufmt.br



Continuação do Parecer: 4.622.295

e somente será possível através de estudos robusto como os de Coorte. Com a testagem universal das gestantes, o acompanhamento pré-natal rigoroso, conseguiremos identificar mais prontamente as complicações que levam a morbimortalidade materna devido o COVID-19.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de coorte aberta, retrospectiva (período de janeiro de 2020 – agosto de 2020) e prospectiva, que acontecerá de setembro de 2020 a setembro de 2021. As gestantes e puérperas que tiverem confirmado positivo para COVID-19 tanto por RT-PCR ou teste rápido, serão encaminhadas ambulatório de pré-natal para pacientes COVID-19 do HUJM, este atenderá todas as quartas-feiras das 7:00 as 12:00. Pacientes que apresentarem complicações durante o acompanhamento ambulatorial, havendo vaga de leitos serão internadas no HUJM, e em caso de ausência de leitos disponíveis serão devidamente reguladas.

O tamanho da amostra foi calculado a partir do número de mulheres gestantes no município de Cuiabá-MT no ano de 2018, de acordo com o DATASUS/SINASC/2018 (10.427) e a porcentagem de contaminação pelo COVID-19 nesta população, sendo que o número foi 385 mulheres, com um acréscimo 30% de exclusões que poderão ocorrer durante o estudo, chegamos ao número de 500 mulheres.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos de apresentação obrigatória adequados.

**Recomendações:**

-

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa na forma proposta.

Ressaltamos as seguintes atribuições do pesquisador: Desenvolver o projeto conforme delineado; Elaborar e apresentar os relatórios parcial (is) e final (como notificação); Apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; Manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 (cinco) anos

**Endereço:** Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n  
**Bairro:** Alvorada **CEP:** 78.048-902  
**UF:** MT **Município:** CUIABA  
**Telefone:** (65)3615-7254 **E-mail:** cepujm@ufmt.br



Continuação do Parecer: 4.622.295

após o término da pesquisa; Encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto, citando o nome do HUJM.

Justificar fundamentadamente, perante o CEP, qualquer modificação (emenda) ou interrupção do projeto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1704952.pdf	17/03/2021 21:10:39		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAcep.pdf	17/03/2021 21:06:46	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autoriazacaoUGI.pdf	17/03/2021 20:58:08	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	broxurapesquisador.pdf	03/03/2021 13:22:11	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AprovacaoGEP.pdf	03/03/2021 13:06:55	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoCEP.pdf	03/03/2021 13:06:29	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEplacenta.pdf	22/02/2021 08:00:15	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID.pdf	22/02/2021 08:00:02	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Outros	formulariogestanteCOVID19.pdf	22/02/2021 07:59:46	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	22/02/2021 07:56:41	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaonaorettecCao.pdf	22/02/2021 07:56:07	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodeesperaCep.pdf	22/02/2021 07:55:49	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de	Compromissodivulgacao.pdf	22/02/2021	ELOISA HELENA	Aceito

**Endereço:** Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n

**Bairro:** Alvorada

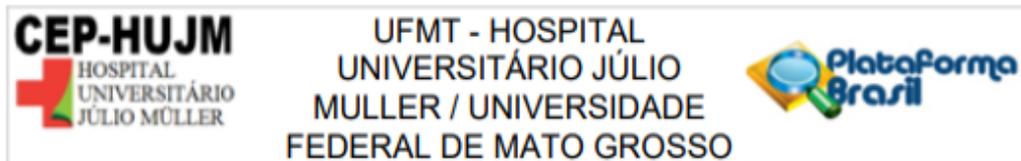
**CEP:** 78.048-902

**UF:** MT

**Município:** CUIABA

**Telefone:** (65)3615-7254

**E-mail:** cepujm@ufmt.br



Continuação do Parecer: 4.622.295

Pesquisadores	Compromissodivulgacao.pdf	07:53:59	KUBISZESKI	Aceito
Declaração do Patrocinador	parceriaFMT.pdf	22/02/2021 07:53:34	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AberturaPNgestanteCOVID19.pdf	22/02/2021 07:53:08	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacaohospitalsantahelena.pdf	22/02/2021 07:51:35	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacaogestaointernacao.pdf	22/02/2021 07:50:25	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AutorizacaoUASM.pdf	22/02/2021 07:48:31	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacaogestaoambulatorial.pdf	22/02/2021 07:47:08	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAcep21.pdf	22/02/2021 07:45:16	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito
Brochura Pesquisa	PROJETOCOVID19.pdf	22/02/2021 07:45:02	ELOISA HELENA KUBISZESKI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CUIABA, 30 de Março de 2021

---

**Assinado por:**  
**MARCO ANDREY PEPATO**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Luis Philippe Pereira Leite s/n

**Bairro:** Alvorada

**CEP:** 78.048-902

**UF:** MT

**Município:** CUIABA

**Telefone:** (65)3615-7254

**E-mail:** cepujm@ufmt.br

## 4.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

	<p>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE 1</p>
<p>Você está sendo convidada para participar, como voluntária, da pesquisa “As repercussões maternas, fetais e neonatais associadas ao COVID-19 em Mato Grosso/Brasil.” Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não terá nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que recebe assistência. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller- UFMT- Rua Luis Philippe Pereira Leite S/N, Bairro Alvorada. Cuiabá - MT. CEP 78048-902 / (65) 3615.7254. e-mail: cepujm@cpd.ufmt.br. O objetivo deste estudo é escrever os desfechos maternos, fetais e neonatais da COVID-19 em Mato Grosso. Para tanto, acompanharemos ambulatoriamente seu pré-natal, onde serão coletados dados do seu prontuário, realizados todos os exames de sangue, ultrassom e oferecimento da medicação, todos necessários durante a gestação. Utilizaremos também os dados do parto e nascimento, para concluirmos o estudo. Os dados referentes à sua pessoa serão confidenciais e o sigilo de sua participação será garantido durante toda pesquisa, inclusive na divulgação da mesma. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Um registro de sua participação nesta pesquisa será mantido, mas de forma confidencial, através do uso de códigos numéricos e arquivos fechados. Os resultados, em sua totalidade, serão publicados em literatura científica especializada. Os participantes que desejarem poderão ter acesso aos dados da pesquisa em qualquer momento, ou mesmo ter suas informações pessoais removidas deste arquivo bastando para isso um contato com os pesquisadores, Eloísa Helena Kubiszeski, pelo telefone (65)98125-3309. Considerando os dados acima, CONFIRMO estar sendo informada por escrito e verbalmente dos objetivos desta pesquisa.</p> <p>Eu (nome do participante) .....</p> <p>idade:..... Naturalidade:.....portador(a) do documento RG Nº:..... declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.</p> <p>Assinatura do participante: .....</p> <p>Assinatura do pesquisador principal: .....</p> <p>(Data mês e ano) _____ de _____ de 20_____.</p>	

## 5 – APÊNDICES

5.1 ARTIGO 1. Características clínicas e evolutivas de gestantes e puérperas com COVID-19 internadas em um hospital da Região Central do Brasil.

Eloísa Helena Kubiszeski<sup>1,2</sup> – [orcid.org/0000-0003-1046-4530](https://orcid.org/0000-0003-1046-4530)

Maria Aparecida Mazzutti Verlangieri do Carmo<sup>2,3</sup> – [orcid.org/0000-0002-7410-9880](https://orcid.org/0000-0002-7410-9880)

Anselmo Verlangieri do Carmo<sup>2,3</sup> - [orcid.org/0000-0003-0258-5404](https://orcid.org/0000-0003-0258-5404)

Marcial Francis Galera<sup>1,4</sup> – [orcid.org/0000-0002-1624-7572](https://orcid.org/0000-0002-1624-7572)

<sup>1</sup> Universidade Federal do Mato Grosso, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

<sup>2</sup> Unidade de Atenção à Saúde da Mulher, Hospital Universitário Júlio Müller, UFMT, EBSEH, Cuiabá, MT, Brasil

<sup>3</sup> Universidade Federal do Mato Grosso, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina, Cuiabá, MT, Brasil

<sup>4</sup> Universidade Federal do Mato Grosso, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Cuiabá, MT, Brasil

Autor correspondente

Eloísa Helena Kubiszeski, Universidade Federal do Mato Grosso, Hospital Universitário Júlio Müller, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Rua Luis Philippe Pereira Leite S/N bairro Alvorada, Cuiabá, MT, 78048-902, [eloisahelenak@gmail.com](mailto:eloisahelenak@gmail.com) (65) 3615-7343.

### **Resumo**

**Objetivo:** Descrever as características demográficas, clínicas, laboratoriais e evolutivas de gestantes e puérperas com COVID-19 internadas em um hospital de médio porte da Região Central do Brasil no período 2020-2021.

**Método:** Este é um estudo descritivo e retrospectivo das características clínicas e evolutivas de gestantes e puérperas hospitalizadas por COVID-19 no período de março de 2020 a outubro de 2021 em um hospital universitário localizado em Cuiabá (MT). Foram incluídas na análise de prontuários de todas as gestantes e puérperas admitidas no Hospital Universitário Júlio Müller

(HUJM) com RT-PCR reagente para SARS-COV-2 e/ou tomografia de tórax sugestiva de infecção viral por COVID-19.

**Resultados:** Gestantes e puérperas com COVID-19 que necessitaram hospitalização são, em sua maioria, da cor parda, casadas, procedentes da área metropolitana e portadoras das formas moderada e grave da doença. A principal condição de risco encontrada foi o sobrepeso/obesidade e o diabetes pré-gestacional, a hipertensão arterial, asma e doença autoimune foram as comorbidades mais prevalentes no grupo. DHL, PCR e d-Dímero elevados foram achados laboratoriais relevantes nesse grupo de pacientes. Os desfechos maternos mais frequentes foram a insuficiência respiratória e suporte ventilatório invasivo, fenômenos tromboembólicos, sepse e trabalho de parto pré-termo. Morte materna ocorreu em 6,4% das gestantes. Prematuridade e necessidade de UTIN foram complicações importantes para os neonatos. Natimortalidade/neomortalidade ocorreu em 11,0%.

**Conclusão:** As condições clínicas na internação, associadas as piores condições de vida e falta de acesso aos cuidados de saúde, resultam no aumento das chances de gravidade e piora dos desfechos deste grupo de mulheres e neonatos.

**Palavras chaves:** COVID-19; gestação e COVID-19; mortalidade materna e COVID-19

### **Abstract**

**Objective:** To describe the demographic, clinical, laboratory, and evolutionary characteristics of pregnant and postpartum women with coronavirus disease 2019 (COVID-19) admitted to a medium-sized hospital in the Central Region of Brazil from 2020 to 2021.

**Method:** This is a descriptive and retrospective study of the clinical characteristics and evolution of pregnant and postpartum women hospitalized for COVID-19 from March 2020 to October 2021 in a university hospital located in Cuiabá - Mato Grosso (MT). The medical records of all pregnant and postpartum women admitted to the Hospital Universitário Júlio

Müller (HUJM) after the reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test for COVID-19 or computerized tomography (CT) scan for chest were included in the analysis.

**Results:** Pregnant and puerperal women with COVID-19 who needed hospitalization were mixed-race, married, from the metropolitan area, and carriers of moderate and severe forms of the disease. The primary risk condition found was overweight/obesity, and pre-gestational diabetes, hypertension, asthma, and autoimmune disease were the most prevalent comorbidities in the group. Elevated lactate dehydrogenase (LDH), c-reactive protein (CRP), and D-dimer were relevant laboratory findings in this group of patients. The most frequent maternal outcomes were respiratory failure, invasive ventilatory support, thromboembolic phenomena, sepsis, and preterm labor. Maternal death occurred in 6.4% of pregnant women. Prematurity and the need for neonatal intensive care unit (NICU) were significant complications for neonates. Stillbirth/neonatal mortality occurred in 11.0%.

**Conclusion:** The clinical conditions at hospitalization were associated with worse living conditions and lack of access to health care, resulting in increased chances of severity and worsening outcomes in this group of women and neonates.

**Keywords:** COVID-19; pregnancy and COVID-19; maternal mortality and COVID-19

## **Introdução**

Os primeiros estudos publicados relacionados a COVID-19, não apresentaram risco aumentando de morbimortalidade na população obstétrica.<sup>1,2</sup> No entanto, estudos mais recentes indicam que a gravidez pode piorar o curso da infecção por COVID-19 em comparação com mulheres não-grávidas, aumentando a taxa de mortalidade materna e complicações neonatais importantes.<sup>3,4</sup>

Importantes estudos de metanálises identificaram que mulheres grávidas com COVID-19 se apresentam mais assintomáticas do que mulheres não-grávidas da mesma faixa etária com COVID-19, entretanto, estas gestantes com COVID-19 indicaram maior probabilidade de complicações fatais associadas a doença, resultando em alta taxa de mortalidade.<sup>4,5,6</sup>

Além do risco aumentando de morbimortalidade materna, os resultados perinatais e neonatais nascidos de mulheres grávidas com COVID-19 também são significativamente piores, como o aumento de 3 vezes mais internações em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do que mulheres grávidas sem COVID-19.<sup>5,7,8</sup>

A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) também está atenta a esse grupo da população e publicou em meados de maio de 2021 uma atualização acerca da pandemia nas Américas. Informou que entre janeiro e abril do ano corrente houve um aumento importante de casos em gestantes e puérperas e de óbitos maternos por Covid-19 em 12 países. O Brasil figura com o maior número de óbitos e uma assustadora taxa de letalidade de 7,2%, ou seja, mais que o dobro da atual taxa de letalidade do país, que é de 2,8%.<sup>9</sup>

O Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19 (OOBr Covid-19) apontou que a SARS induzidos por COVID-19 em gestantes atingiu em janeiro de 2022 o número de 18.881 casos de gestantes e puérperas, com uma taxa de letalidade superior ao divulgado pela OPAS em 2021 (1948 casos; 11,5%), sendo que mortalidade foi maior no terceiro trimestre (737/1.948; 37,8%) e no período puerperal (639/1.948; 32,8%). Vale ressaltar que 20,1% das gestantes ou puérperas que morreram não tiveram acesso a uma unidade de terapia intensiva (UTI), e 32,3% não tiveram acesso a apoio ventilatório invasivo.<sup>10</sup>

Na comparação dos estados brasileiros, a desigualdade no acesso à saúde foi impressionante. A taxa de mortalidade nas UTIs variou de 19,86% a 73,53%, a falta de acesso a uma UTI variou de 0 a 44,12%, e a falta de ventilação invasiva variou de 0% a 47,62%.<sup>10</sup>

O presente estudo teve como objetivo descrever as características demográficas, clínicas, laboratoriais e evolutivas de gestantes e puérperas com COVID-19 internadas em um hospital de médio porte da Região Central do Brasil no período 2020-2021.

### **Pacientes e método**

Este é um estudo descritivo e retrospectivo das características clínicas e evolutivas de gestantes e puérperas hospitalizadas por COVID-19 no período de março de 2020 a outubro de 2021 em um hospital universitário localizado em Cuiabá (MT). Foram incluídas na análise todas as gestantes e puérperas admitidas no Hospital Universitário Júlio Müller (HUJM) com RT-PCR reagente para SARS-COV-2 e/ou tomografia de tórax sugestiva de infecção viral, posteriormente confirmadas como pacientes com COVID-19.

O HUJM é um hospital de médio porte, que vem funcionando como referência para internação de mulheres com COVID-19 incidente na gestação ou puerpério e procedentes de todo o estado de Mato Grosso. A atenção à saúde em nível secundário e terciário no estado se organiza em macrorregiões de saúde, que contemplam os 141 municípios mato-grossenses. A distribuição do número de municípios, bem como da disponibilidade de leitos em unidades de terapia intensiva (UTI) por macrorregião é muito heterogênea. A Macrorregião Centro-Noroeste, que abrange 17 municípios, possui seis leitos de UTI em um único município; a Macrorregião Leste, contempla 30 municípios e conta com apenas oito leitos de UTI em Barra do Garças; a Norte, que abrange 35 municípios e tem a maior extensão territorial, tem um total de 23 leitos de UTI distribuídos nas cidades de Alta Floresta, Sinop e Sorriso; a Macrorregião Oeste, com oito leitos de UTI em Cáceres; e a Macrorregião Sul com nove leitos de UTI, todos no município de Rondonópolis. Por fim, a Macrorregião Centro-Norte, que abrange toda a área metropolitana da capital, conta com 172 leitos de UTI, sendo 130 em Cuiabá e 42 em Várzea Grande. No entanto, para pacientes gestantes ou puérperas com COVID-19 grave, quase todos

os municípios do interior optam pela transferência à Macrorregião Centro-Norte, onde o HUJM disponibiliza serviço de terapia intensiva específica.<sup>11</sup>

Para este estudo foi elaborado um banco de dados específico para registro dos dados demográficos, clínicos e laboratoriais, assim como dos desfechos maternos e fetais, de todas as gestantes e puérperas hospitalizadas por COVID-19 no período do estudo. Tais dados foram obtidos da revisão de todos os prontuários eletrônicos e/o físicos disponíveis no sistema eletrônico disponibilizado pela instituição.

Os dados foram descritos em suas proporções, se variável qualitativa, ou em suas médias e desvios padrão, se dados quantitativos. As informações sobre a existência prévia de comorbidades e a incidência de complicações no decorrer da hospitalização das pacientes foram baseadas na identificação desses eventos no prontuário médico. A classificação do estado nutricional foi pela pelas faixas de IMC, segundo orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>12</sup> A gravidade da COVID-19 seguiu a orientação da OMS.<sup>13</sup> Suporte respiratório invasivo foi definido pela necessidade de ventilação mecânica da paciente, tanto por tubo orotraqueal como por cânula de traqueostomia.<sup>14</sup> Comprometimentos pulmonar e cardíaco foram definidos pelo registro de alterações compatíveis na tomografia de tórax e no ecocardiograma, respectivamente. Evolução obstétrica, desfecho materno e desfecho fetal seguiram as classificações internacionais para doenças CID-10.<sup>15</sup>

Este estudo é parte de um grande projeto intitulado: “As Repercussões maternas, fetais e neonatais da COVID-19 em Mato Grosso/ Brasil” e, foi aprovado pelo o Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller/Universidade Federal do Mato Grosso, com número de Número do Parecer: 4.622.295 e número do CAAE: 44693621.0.0000.5541.

## **Resultados**

Entre os meses de março de 2020 a outubro de 2021, 126 gestantes e puérperas foram internadas no HUJM, com COVID-19 confirmada por RT-PCR na internação. Nenhuma delas havia recebido imunização contra a COVID-19 por vacina. Predominaram mulheres da cor parda (89,7%) e com estado civil casado (41,3%) ou união estável (26,2%). O local de procedência dessas pacientes foi igualmente distribuído entre a área metropolitana (50,8%) e o interior do estado (49,2%). Apenas 51 (40,5%) não tinham comorbidades. Entre as demais predominaram o diabetes melito (19%), e a hipertensão arterial (17,5%). Sobrepeso e obesidade foram diagnosticados em 20,2% e 44,4% das pacientes, respectivamente. A média (DP) de idade foi de 29,7(6,1) anos. (Tabela 1).

À admissão, os exames laboratoriais realizados demonstraram anemia, com hemoglobina média (DP) = 10,7 (1,6) g/dL e leucocitose discreta, com contagem média (DP) = 11.738 (5.546) células/ $\mu$ L. Observou-se elevação evidente de marcadores de inflamação aguda, tais como da proteína C-reativa com média (DP) = 45,9 (66,0) mg/dL e desidrogenase lática com média (DP) de 440,8 (850,0) U/L. Mais da metade das mulheres (57,2%) apresentavam saturação periférica de oxigênio inferior a 95%. Chamou a atenção a grande elevação do D-dímero sérico cuja média (DP) foi de 3.224 (8.568) mg/L (Tabela 1).

As gestantes e puérperas deste estudo foram classificadas, conforme a gravidade da COVID-19 na admissão em leve (28,6%), moderada (31%) e grave (40,5%). Internação em UTI e suporte ventilatório invasivo foram necessários para 86 (68,3%) 55 (43,6%) mulheres, respectivamente. Foi possível realizar tomografia de tórax de noventa pacientes, cujas análises revelaram comprometimento pulmonar em 100% delas. Da mesma forma para as oitenta e oito pacientes que realizaram ecocardiograma, alterações foram observadas em 78,6% dos exames. Durante o período completo de hospitalização, as seguintes complicações foram identificadas: insuficiência respiratória associada à AVC, edema pulmonar, fenômenos tromboembólicos e sepse, somando 46% das pacientes (Tabela 2).

Dentre as principais complicações obstétricas registradas após o diagnóstico de COVID-19, o trabalho de parto prematuro 19,0% foi a que mais acometeu a amostra analisada. Contudo, após a internação, 44 (34,9%) pacientes mantiveram suas gestações em curso e receberam alta hospitalar ainda grávidas. Partos pré-termos durante a internação ocorreram para 57 (45,2%) gestantes com COVID-19 e apenas 23 (18,3%) mulheres gestantes atingiram parto a termo. Abortamento foi registrado para dois casos apenas (Tabela 2). Após um período médio (DP) de hospitalização de 20 (15,9) dias, 118 (93,6%) pacientes receberam alta hospitalar e 8 (6,4%) evoluíram para óbito. As causas imediatas de óbito foram: choque séptico, choque hipovolêmico, insuficiência renal aguda, miocardite aguda e síndrome respiratória aguda grave. Detalhes sobre as características clínicas e laboratoriais à admissão das oito mulheres que faleceram são apresentados no quadro 1.

A análise dos desfechos fetais das gestantes e puérperas deste estudo revelou 67 (81,7%) partos cesáreas e 15 (18,3%) partos vaginais. O APGAR 5' médio (DP) dos conceptos desses partos foi de 6,9 (3,1) e o peso médio (DP) ao nascer de 2280 (830) gramas. Como desfecho fetal, 40 (48,8%) neonatos tiveram alta hospitalar imediata, 33 (40,2%) foram admitidos em UTI e 9 (11%) foram classificados como natimortos ou neomortos. Os resultados da pesquisa de RNA de SARS-CoV-2 em aspirado gástrico dos recém-nascidos foi negativa em 85,7% e positiva 14,3% deles (Tabela 3).

## **Discussão**

Neste estudo foi observado a ocorrência de COVID-19 em gestantes e puérperas internadas em hospital de médio porte do estado de Mato Grosso foi predominante entre mulheres da cor parda, residentes na área metropolitana da capital, obesas ou em sobrepeso e com diabetes melito e hipertensão arterial como principais comorbidades. As hospitalizações foram motivadas por COVID-19 moderada e grave, em sua maioria, e já apresentando elevação

da DHL, PCR e d-Dímero como principais alterações laboratoriais. Óbito materno ocorreu em 6,4% das mulheres internadas e a natimortalidade/neomortalidade em 11,0% dos conceptos.

O predomínio da cor parda condiz com dados nacionais de estudo já amplamente divulgado, que mostra pior prognóstico da doença entre mulheres das cores preta e parda.<sup>16</sup> Os autores atribuíram esse achado ao efeito tanto do racismo quanto do sexismo como determinantes estruturais de piores condições de vida e de trabalho (facilitando a transmissão), bem como da falta de acesso aos cuidados de saúde (determinando pior prognóstico) desse grupo de mulheres.<sup>16</sup> O que também é visto nos Estados Unidos onde 58,4% eram negras ou hispânicas, enquanto no Reino Unido 55% eram negras/asiáticas e/ou outras minorias étnicas.<sup>17,18</sup>

Apesar das pacientes do estudo serem igualmente procedentes do interior do estado e da área metropolitana da capital, a maioria das mulheres que faleceram era oriunda do interior. Por ser hospital de referência em nível estadual, gestantes ou puérperas com COVID-19 grave são sistematicamente transferidas para a capital do estado, incluindo aquelas residentes em municípios com mais de 1.000 km de distância. Esse longo deslocamento acarreta piora do quadro clínico e maior risco de evolução fatal dos casos.<sup>11</sup> As comorbidades mais frequentemente encontradas foram o diabetes pré-gestacional e a hipertensão arterial, seguidas de obesidade e asma, embora não associadas com maior risco de morte. Metz et al apontam que gestantes que evoluíram para um pior prognóstico eram portadoras de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão crônica ou diabetes pré-gestacional.<sup>21</sup> No Reino Unido, gestantes com COVID-19 apresentavam comorbidades associadas, tais como, diabetes gestacional, diabetes pré-gestacional, hipertensão arterial e asma.<sup>18</sup> Mendez-Rodriguez et al referem que enquanto a asma e o comprometimento imunológico aumentaram a propensão ao desenvolvimento de pneumonia, obesidade e diabetes aumentaram as chances de morte hospitalar.<sup>22</sup> Já no Irã, gestantes que apresentaram comorbidades tais como o hipotireoidismo,

o diabetes melito e a hipertensão arterial foram associadas aos piores desfechos.<sup>3</sup> Carrasco et al, em um estudo multicêntrico espanhol, mostraram que as comorbidades mais frequentes entre gestantes com COVID-19 foram hipotireoidismo gestacional, obesidade, diabetes gestacional, hipertensão arterial, doenças autoimunes e asma.<sup>23</sup> Sobrepeso e obesidade foram diagnosticados em alta proporção das pacientes, o que foi encontrado também em mulheres mexicanas<sup>24</sup>, americanas<sup>21</sup>, turcas<sup>27</sup> e inglesas<sup>8</sup>. Engjon et al, quando descreveram os desfechos de 214 mulheres gestantes admitidas em hospitais no Norte da Europa com exame positivo para SARS-Cov-2, constataram que 158 delas receberam alta após o parto e apenas 56 necessitaram de manutenção da internação devido à COVID-19, sendo 32,1% por complicações atribuídas à obesidade.<sup>25</sup>

Dentre as alterações laboratoriais observadas, a anemia e a leucocitose discretas são esperadas para a condição gravídica, sendo difícil estabelecer a sua relação com a COVID-19. Porém, ficou evidente a elevação dos marcadores de inflamação aguda (DHL e PCR), bem como do marcador anticoagulante d-Dímero. Biguenet et al, na França, também relataram aumento significativo do DHL e PCR nos primeiros 10 dias de sintomas.<sup>26</sup> Semelhantes resultados para a concentração sérica de d-Dímero foram encontrados em estudos da Turquia, Espanha e China.<sup>23,27,28</sup> Acredita-se que esses marcadores inflamatórios e anticoagulantes devem ser analisados dinamicamente no curso da COVID-19, uma vez que acredita-se que podem estar associados ao agravamento do quadro clínico do paciente.

No momento da admissão hospitalar das gestantes com COVID-19, os quadros clínicos moderados e graves da doença foram predominantes. Com média baixa do tempo decorrido entre o início dos sintomas até a admissão, importante parcela das gestantes/puérperas ainda apresentava quadro moderado da doença. É óbvio que esse perfil de demanda é consequência de a condição do hospital estar funcionando como serviço de referência atenção à gestante com COVID-19. De fato, apenas uma minoria das pacientes estava em ventilação mecânica à

admissão. As precárias condições estruturais e técnicas dos serviços de terapia intensiva no interior do Brasil justificam esse encaminhamento massivo e precoce de pacientes com COVID-19. Isto porque já foi observada maior letalidade de pacientes com COVID-19 quando o tratamento é feito em hospitais e UTIs de cidades interioranas.<sup>29</sup>

Durante o período completo de hospitalização, as principais complicações identificadas foram a necessidade de terapia intensiva para insuficiência respiratória e suporte ventilatório invasivo, fenômenos tromboembólicos e sepse. Comprometimento pulmonar à tomográfica computadorizada ocorreu em 100% das mulheres. O ecocardiograma realizado durante a internação mostrou complicação cardíaca na maioria das pacientes. Esses achados foram piores do que aqueles observados por Sentilhes et al na França, os quais apontaram que 68,5% das gestantes internadas tinham formas leve a moderada gravidade e que apenas 9,3% necessitaram terapia intensiva, com suporte ventilatório invasivo em cerca de 5,0% delas. Contudo, esses autores também observaram alta frequência (83,3%) de comprometimento pulmonar à tomografia de tórax.<sup>30</sup> Estudos feitos no Chile<sup>20</sup> e nos Estados Unidos<sup>21</sup> e em vários países dos continentes europeu, americano, asiático e africano<sup>27</sup> também classificaram a maioria das gestantes com COVID-19 como casos leves e moderados da doença e com baixa necessidade de terapia intensiva e de suporte ventilatório invasivo, bem como baixa frequência de comprometimento pulmonar tomográficos. Ressalta-se que nos estudos acima citados a motivação da hospitalização foi o trabalho de parto<sup>20,21,27</sup>, enquanto as mulheres deste estudo foi a evolução desfavorável da COVID-19, independentemente da idade gestacional da mulher. É provável que isto seja a explicação do pior perfil de gravidade das mulheres aqui estudadas. E é condizente com informações publicadas pelo Centers for Disease Control and Prevention, de que gestantes têm três vezes mais risco de internação em UTI e de ventilação mecânica, assim como 70% risco de morte na gravidez.<sup>31</sup> E também concorda com resultados de outro estudo americano que mostrou altos riscos de desfechos desfavoráveis como desconforto

respiratório agudo, morte, sepse, ventilação mecânica, insuficiência renal aguda, doença tromboembólica e complicações cardíacas.<sup>6</sup>

O trabalho de parto pré-termo foi uma das principais complicações obstétricas registradas após o diagnóstico de COVID-19, entre as mulheres estudadas. A letalidade materna por COVID-19 neste estudo foi menor que as registradas para o estado de Mato Grosso (8,4%), para a Região Centro-Oeste (8,9%) e para o Brasil (11,5%) para o mesmo período considerado.<sup>10</sup> Já é sabido que o Brasil tem a maior taxa de letalidade por COVID-19 do mundo, sendo acompanhado por outros países pobres, tais como México e Irã.<sup>3,22</sup> É importante destacar que a alta letalidade aqui observada não foi associada à presença de comorbidades, corroborando achados também publicados pelo United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS), que é o sistema de vigilância obstétrica do Reino Unido.<sup>18,30</sup>

A maioria dos partos pré-termos e a via de parto cesárea das gestantes aqui analisadas foi motivada por complicações clínicas da COVID-19 e foram assumidas condutas antecipatórias de parto, em virtude da falta de evidências disponíveis sobre os desfechos obstétricos para esse perfil de gestante. Porém, os cenários mais recentemente disponíveis tornam correta essa decisão. Na maternidade São José, em Santiago do Chile, foram observados que 16% das gestantes com COVID-19 mantiveram suas gestações em curso, 23% dos partos foram pré-termos, 46,1% dos partos foram cesáreos e 6% delas abortaram.<sup>20</sup> No estudo GESNEO-COVID na Espanha, identificou-se que 20,6% dos partos foram prematuros, 36,2% dos partos foram cesareos, todos esses associados a piora do quadro clínico materno, no entanto neste estudo não houve nenhuma morte materna.<sup>23</sup> Vizheh et al relatam que as mulheres gestante iranianas, 44,5% mantiveram a gestação em curso, 29,1% aconteceram prematuramente, 7,3% de abortamento espontâneo, e dos partos 83,3% foram submetidas a cesárea.<sup>3</sup> No estudo conduzido nos países nórdicos, 25% dos partos foram prematuros, 14,28% das gestações mantiveram seu curso, 41,75% foram cesáreas, na sua maioria (85%) de

emergência.<sup>25</sup> O UKOSS registrou que gestantes internadas positivas para SARS-CoV-2, 89% tiveram o parto durante a internação, sendo destes 49% cesáreos, 18% foram prematuros e 3% foram abortos espontâneos.<sup>18</sup> Um grande estudo de coorte realizado nos Estados Unidos descreveu que das gestantes internadas com COVID-19 para o parto, em 49% os partos foram cesáreos e 22,5% dos recém-nascidos nasceram antes das 37 semanas completas de gestação.<sup>8</sup>

No presente estudo, dentre os principais desfechos fetais e neonatais, a admissão em unidade de terapia neonatal, a morte fetal e neonatal e a positividade de RNA de SARS-COV-2 em aspirado gástrico nas primeiras 24 horas de vida foram os eventos mais frequentes. Esses achados se associaram com a necessidade de antecipar o parto, devido à deterioração clínica da gestante. Observação semelhante foi feita em um hospital de atenção terciária no México, no qual 44% dos recém-nascidos de mães com COVID-19 foram admitidos em terapia intensiva neonatal, 8% foram natimortos e 30% foram positivos para SARS-COV-2.<sup>24</sup> Da mesma forma Vizheh et al descrevem que, no Irã, os desfechos neonatais foram de nascimentos prematuros em aproximadamente 25%, internações em UTI neonatal em 29,3% e 15,7% dos neonatos foram positivos para SARS-CoV-2 nas primeiras 24 horas e com 3,9% de neomortalidade.<sup>3</sup> Já em uma maternidade no Chile, 23% dos partos foram prematuros, apenas 13,6% necessitaram de UTIN, 10% dos recém-nascidos testaram positivo para SARS-CoV-2 nas primeiras 24 horas e a mortalidade fetal/neonatal foi de 5,7%.<sup>21</sup> Outros estudos conduzidos nos Estados Unidos, Espanha e Reino Unido relatam desfechos fetais e neonatais semelhantes.<sup>21,23,32</sup>

## **Conclusão**

Os achados deste estudo descritivo mostraram que gestantes e puérperas com COVID-19 que necessitaram hospitalização são, em sua maioria, da cor parda, casadas, procedentes da área metropolitana e portadoras das formas moderada e grave da doença. A principal condição de risco encontrada foi o sobrepeso/obesidade e o diabetes pré-gestacional, a hipertensão arterial, asma e doença autoimune foram as comorbidades mais prevalentes no grupo. DHL,

PCR e d-Dímero elevados foram achados laboratoriais relevantes nesse grupo de pacientes. Os desfechos maternos mais frequentes foram a insuficiência respiratória e suporte ventilatório invasivo, fenômenos tromboembólicos, sepse e trabalho de parto pré-termo. Morte materna ocorreu em 6,4% das gestantes. Verificamos que a chances de gravidade e piora dos desfechos deste grupo é maior que na população em geral. Prematuridade e necessidade de UTIN foram complicações importantes para os neonatos. Natimortalidade/neomortalidade ocorreu em 11,0%.

Limitações do estudo: Possivelmente o número de prematuridade, internação na UTIN e morte fetal/neonatal aconteceu devido ao aumento de partos iatrogênicos por indicações maternas. Quanto 14,3% dos casos positivo para SARS-CoV-2 para os recém-nascidos, foram utilizados critérios determinados no início da pandemia, que pode estar associado ao parto prematuro na fase aguda da infecção ou mesmo durante o parto.

## Referências Bibliográficas

1. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395(10226):809-815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3). Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10229):1038. PMID: 32151335
2. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, et al. Clínica l course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Aug;2(3):100134. <http://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100134>
3. Vizheh, M., Muhidin, S., Aghajani, F., Maleki, Z., Bagheri, F., Hosamirudsari, H., Aleyasin, A. and Tehranian, A. Characteristics and outcomes of COVID-19 pneumonia in pregnancy compared with infected nonpregnant women. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;153: 462-468. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13697>
4. Wang, Peng-Huia; Lee, Wen-Lingb; Yang, Szu-Tinga; Tsui, Kuan-Haob; Chang, Cheng-Changi; Lee, Fa-Kungj. The impact of COVID-19 in pregnancy: Part I. Clínica presentations and untoward outcomes of pregnant women with COVID-19, *J Chin Med Assoc*. 2021; 84 (9):813-820 <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000595>

5. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370:m3320 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
6. Ko JY, DeSisto CL, Simeone RM, Ellington S, Galang RR, et al. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2021;15;(73 Suppl 1):S24-S31. <https://doi:10.1093/cid/ciab344>.
7. Huntley B, Mulder IA, Di Mascio D, Vintzileos WS, Vintzileos AM, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021; 137(4):585-596. <https://doi:10.1097/AOG.0000000000004320>.
8. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):817-826. <https://doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050>.
9. OPAS - Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 18 de mayo de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021
10. Francisco RPV, Lacerda L and Rodrigues, AS. Obstetric Observatory BRAZIL - COVID-19: 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services. *Clinics* [online]. 2021; 6 [Accessed 20 February 2022], e3120. Available from: <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3120>.
11. Muraro AP, Santos E, Oliveira L, Carlos R, Cecconello, M. Demand for ICUs in Mato Grosso as a result of the Covid-19 pandemic: situation and projection for health macro-regions. Technical Note. 2020; <https://doi:10.13140/RG.2.2.20783.15523>.
12. WHO. World Health Organization (WHO) Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. 1995. [Accessed 20 February 2022]. Report of a WHO expert committee. (Technical Report Series 854). Geneva: WHO. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO\\_TRS\\_854.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf).
13. WHO. World Health Organization. Global surveillance for Covid-19 caused by human infection with Covid-19 virus: interim guidance. 20 April 2020. [Accessed 20 February 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-humaninfection-with-covid-19-virus-interim-guidance>.
14. Barbas CSV, Ísola AM, Farias AMC, Cavalcanti AB, Gama AMC et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013. Parte I. *Revista brasileira de terapia intensiva* [online]. 2014; 6(2): 89-121. [Accessed 20 February 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140017>.
15. WHO. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. ICD-10 Version:2019. Chapter XV Pregnancy, childbirth and the puerperium(O00-O99). [Accessed 20 February 2022] <https://icd.who.int/browse10/2019/en#XV>
16. Santos DS, Menezes MO, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Knobel R, et al. Disproportionate Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Among Pregnant and

Postpartum Black Women in Brazil Through Structural Racism Lens. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):2068-2069. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1066>.

17. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Ning Rosenthal N, Vardeny O, et al. Clínica l Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(5):714–717. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.9241>

18. Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLOS ONE*. 2021;16(5): e0251123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251123>

19. Gupta, P , Kumar, S , Sharma, SS . SARS-CoV-2 prevalence and maternal-perinatal outcomes among pregnant women admitted for delivery: Experience from COVID-19-dedicated maternity hospital in Jammu, Jammu and Kashmir (India). *J Med Virol* . 2021; 93: 5505-5514. <https://doi.org/10.1002/jmv.27074>

20. Haye MT, Cartes G, Gutiérrez J, Ahumada P, Krause B, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with confirmed severe and mild COVID-19 at one large maternity hospital in Chile. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021; 1:1-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1902498>

21. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, et al. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2021; 137:571-80. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004339>.

22. Mendez-Dominguez N, Santos-Zaldívar K, Gomez-Carro S, Datta-Banik S, Carrillo G. Maternal mortality during the COVID-19 pandemic in Mexico: a preliminary analysis during the first year. *BMC Public Health*. 2021; 21(1):1297. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11325-3>.

23. Carrasco I., Muñoz-Chapuli M., Vigil-Vázquez S., Aguilera-Alonso D., Hernández C., Sánchez-Sánchez C., Oliver C., et al. SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(326): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03784-8>.

24. Cardona-Pérez JA, Villegas-Mota I, Helguera-Repetto AC, Acevedo-Gallegos S, Rodríguez-Bosch M, et al. (2021) Prevalence, clínica l features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: Results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico. *PLOS ONE* 16(4): e0249584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249584>

25. Engjom H., Aabakke A.J., Klungsøyr K., Svanvik T., Äyräs O., et al. COVID-19 in pregnancy—characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital because of SARS-CoV-2 infection in the Nordic countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100: 1611-1619. <https://doi.org/10.1111/aogs.14160>

26. Biguenet A, Bouiller K, Marty-Quinternet S, Brunel AS, Chirouze C, Lepiller Q. SARS-CoV-2 respiratory viral loads and association with clínica l and biological features. *J Med Virol* 2021; 93(3):1761- 65. <https://doi.org/10.1002/jmv.26489>.

27. Sahin D, Tanacan A , Erol SA, Yetiskin FDY, Besimoglu B, et al. Management of pregnant women with COVID-19: A tertiary pandemic center experience on 1416 cases. *J Med Virol.* 2021; 94:1074-1084. <https://doi.org/10.1002/JMV.27423>
28. Guan X, Zhang B, Fu M, Li M, Yuan X, Zhu Y, Peng J, Guo H, Lu Y. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study. *Ann Med.* 2021; 53(1):257-266. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1868564>.
29. Souza EL, Gaíba SB, Sousa RA, Cardoso OO, Matos Neto EM, Menezes Júnior JMP, et al. Perfil das internações e da mortalidade hospitalar por síndrome respiratória aguda grave causada por COVID-19 no Piauí: estudo descritivo, 2020-2021: *Epidemiol Serv Saude* [preprint]. 2021 <https://doi.org/10.1590/S1679-49742022000100009>
30. Sentilhes L, De Marcillac F, Jouffrieau C, Kuhn P, Thuet V, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(6): 914.e1-914.e15. <https://doi:10.1016/j.ajog.2020.06.022>.
31. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR.* 2020; 69:1641–1647. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>
32. Knight M, Bunch K, Cairns A, Cantwell R, Cox P, et al on behalf of MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care Rapid Report 2021: Learning from SARS-CoV-2-related and associated maternal deaths in the UK June 2020-March 2021. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford. 2021. ISBN: 978-1-8383678-2-4.

## TABELAS

**Tabela 1** - Características demográficas, clínicas e laboratoriais à admissão, de 126 gestantes e puérperas com COVID-19 internadas em hospital de médio porte da Região Central do Brasil, 2020-2021.

Variável		n (%)
Cor	<i>Branca</i>	13 (10,3)
	<i>Parda</i>	113 (89,7)
Estado Civil	<i>Casada</i>	52 (41,3)
	<i>União estável</i>	33 (26,2)
	<i>Solteira</i>	40 (31,7)
	<i>Viúva</i>	1 (0,8)
Procedência	<i>Área metropolitana de Cuiabá</i>	64 (50,8)
	<i>Interior</i>	62 (49,2)
Comorbidades	<i>Nenhuma</i>	51 (40,5)
	<i>Diabetes</i>	24 (19,0)
	<i>Hipertensão arterial</i>	22 (17,5)
	<i>Asma</i>	6 (4,8)
	<i>Doença autoimune</i>	5 (4,0)
	<i>Doença cardíaca</i>	3 (2,4)
	<i>Hipotireoidismo</i>	3 (2,4)
Estado nutricional	<i>Outras</i>	12 (9,4)
	<i>Baixo peso</i>	7 (7,1)
	<i>Peso adequado</i>	28 (28,3)
	<i>Sobrepeso</i>	20 (20,2)
Saturação de O <sub>2</sub>	<i>Obesidade</i>	44 (44,4)
	<i>&lt; 95%</i>	57,2
	<i>&gt; 95%</i>	42,8
	<b>Intervalos de referência</b>	<b>Média (DP)</b>
Idade (anos)	-	29,7 (6,1)
Hemoglobina (g/dL)	13,5 - 17,5	10,7 (1,6)
Leucócitos (células/ $\mu$ L)	4.000 - 11.000	11.738 (5.546)
Linfócitos (células/ $\mu$ L)	855 - 5.280	1.322 (743)
Proteína C reativa (mg/L)	0 - 0,5	45,9 (66,0)
Lactato desidrogenase (U/L)	135,0 - 214,0	440,8 (850,0)
Plaquetas (células/ $\mu$ L)	140.000 - 400.000	237.296 (93.813)
D-dímero (mg/L)	< 0,5	3.224,5 (8.567,8)
pH	7,35 - 7,45	7,37 (0,10)
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	35 - 45	38,0 (12,7)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	21 - 26	21,8 (5,8)

SPO<sub>2</sub> - Saturação periférica de oxigênio; pH – potencial de hidrogênio no sangue; pCO<sub>2</sub> - Pressão parcial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - bicarbonato

**Tabela 2** - Características evolutivas de gestantes e puérperas com COVID-19 internadas em hospital de médio porte da Região Central do Brasil, 2020-2021.

<b>Características</b>		<b>n (%)</b>
Classificação clínica	<i>Leve</i>	36 (28,5)
	<i>Moderada</i>	39 (31,0)
	<i>Grave</i>	51 (40,5)
Necessidade de terapia intensiva	<i>Não</i>	40 (31,7)
	<i>Sim</i>	86 (68,3)
Suporte ventilatório	<i>Não</i>	33 (26,2)
	<i>Sim, não-invasivo</i>	38 (30,2)
	<i>Sim, invasivo</i>	55 (43,6)
Comprometimento pulmonar (Tomografia computadorizada)	<i>Não</i>	0 (0,0)
	<i>Sim</i>	90 (100,0)
Comprometimento cardíaco (ecocardiograma)	<i>Não</i>	6 (21,4)
	<i>Sim</i>	22 (78,6)
Complicações	<i>Nenhuma</i>	68 (54)
	<i>Insuficiência respiratória</i>	6 (4,8)
	<i>Insuficiência respiratória + AVC</i>	1 (0,8)
	<i>Insuficiência respiratória + Edema Pulmonar</i>	15 (11,9)
	<i>Insuficiência respiratória + TEP/TVP</i>	12 (9,5)
	<i>Insuficiência respiratória + Sepses</i>	15 (11,9)
	<i>Insuficiência respiratória + Infecção cirúrgica</i>	9 (7,1)
Complicação obstétrica	<i>Nenhuma</i>	96 (76,2)
	<i>Trabalho de parto prematuro</i>	24 (19,0)
	<i>Hematoma subaponeurótico/intracavitário</i>	3 (2,4)
	<i>Hemorragia pós-parto</i>	2 (1,6)
	<i>Restos placentários</i>	1 (0,8)
Evolução obstétrica	<i>Parto pré-termo</i>	57 (45,2)
	<i>Gestação em curso</i>	44 (34,9)
	<i>Parto a termo</i>	23 (18,3)
	<i>Abortamento</i>	2 (1,6)
Desfecho materno	<i>Óbito</i>	8 (6,3)
	<i>Alta</i>	118 (93,7)
	<b>Média ± DP</b>	
Tempo do início dos sintomas (dias)		7,8 ± 4,5
Tempo de internação (dias)		20 ± 15,9

**Tabela 3** - Desfechos fetais de gestantes e puérperas com COVID-19 internadas em um hospital de médio porte da Região Central do Brasil, 2020-2021.

Desfechos		n (%)
		<b>Média (DP)</b>
Escore APGAR 5'		6,9 (3,1)
Peso ao nascer (g)		2280,8 ± 830,7
Modo do parto	<i>Vaginal</i>	15 (18,3)
	<i>Cesárea</i>	67 (81,7)
Desfecho fetal	<i>Terapia intensiva neonatal,</i>	33 (40,2)
	<i>Natimorto/neomorto</i>	9 (11,0)
	<i>Alta hospitalar</i>	40 (48,8)
RNA viral em aspirado gástrico	<i>Positivo</i>	6 (14,3)
	<i>Negativo</i>	36 (85,7)

**Quadro 1 - Características clínicas e laboratoriais à admissão das gestantes que faleceram por COVID-19 em um hospital de médio porte da Região Central do Brasil, 2020-2021.**

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
<b>Condições clínicas na admissão</b>								
Idade	37	38	36	28	20	27	26	25
Cor/etnia	Parda	Branca	Parda	Branca	Parda	Parda	Parda	Parda
Idade gestacional na admissão	26s	32s	9s	26s	37s	38s	26s1	24s
Comorbidades	Nenhuma	Nenhuma	Cardiopatia	Nenhuma	HAS + PE	Nenhuma	Nenhuma	Nenhuma
Gravidade na admissão	Moderada	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave
Tempo desde o início dos sintomas até a hospitalização	7 dias	5 dias	4 dias	5 dias	12 dias	4 dias	5 dias	7 dias
SpO2 na admissão	93%	82%	97%	90%	96%	83%	90%	86%
Frequência respiratória na admissão	35	38	34	28	24	36	24	20
Respiratório na admissão	Ar ambiente	Cateter nasal	Cateter nasal	VM	VM	VM	VM	VM
Local de internação na admissão	Enfermaria	Enfermaria	UTI	UTI	UTI	UTI	UTI	UTI
Intervalo de admissão ao óbito	16 dias	5 dias	3 dias	14 dias	12 dias	18 dias	37 dias	15 dias
Intervenção obstétrica	Indução parto	Cesárea	Nenhuma	Indução parto	Puérpera	Puérpera	Cesárea	Cesárea
Indicação de intervenção obstétrica	Óbito fetal	IOT materna	-	Óbito fetal	PE	-	Óbito fetal	PCR
Vacinação contra SARS-COV-2	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
<b>Exames laboratoriais na admissão</b>								
Hemoglobina (g/dL)	13	11,3	12,5	11,1	7,0	8,8	7,3	9,3
Leucócitos – 4.000 a 11.000/ $\mu$ L	13.840	25.170	11.600	18.970	6.650	16.620	21.270	10.120
Linfócitos – 855 a 5280/ $\mu$ L	790	1510	1516	1138	1463	1828	1276	1113
PCR - < 0,5 mg/L	158,1	239,0	47,3	18,14	134,1	167,4	191,4	3,41
LDH – 135,0 a 214,0 U/L			473	656,0	318		7854	383
Plaqueta – 140.000 a 400.000/ $\mu$ Ls	241.000	286.000	230.000	284.000	397.000	405.000	116.000	214.000
D-dímero - < 0,5 mg/L	0,1		7,9	2,3	5,7		10,0	0,9
Fibrinogênio – 200 a 400 mg/dL	NR		NR	546	NR		122	590
Ureia – 21,0 – 45,0 mg/dL	13	12	32	17	34	66	89	89
Creatinina – 0,6 – 1,1 mg/dL	0,5	0,5	1,0	0,9	0,5	1,0	0,6	2,7
PTA (25” – 45”)	34,9”	41,6”	64,8”	28,8”	16,6”	26,1”	32,6”	26,6”
PTTA – RNI ( 0,8 - 1,2)	1,02	0,83	4,72	1,02	1,19	1,18	1,65	0,96
pH (7,35 – 7, 45)	7,48	6,93	7,15	7,25	7,33	7,43	7,09	7,41
pO <sub>2</sub> ( 80 -100) mmHg	88,0	44,0	130,0	131,0	35,0	77,0	125,0	104,0
pCO <sub>2</sub> (35 – 45) mmHg	29,0	53,0	16,0	55,0	50,0	48,0	27,0	58,0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (21 – 26 mmol/L)	21,6	11,0	8,4	24,6	26,3	31,8	8,4	36,8
<b>Causa imediata da morte</b>	<b>Insuficiência renal aguda</b>	<b>Choque séptico</b>	<b>Choque séptico</b>	<b>Choque séptico</b>	<b>Miocardite Aguda</b>	<b>Choque séptico</b>	<b>Choque séptico</b>	<b>Choque hipovolêmico</b>

PCR - proteína C reativa; LDH - lactato desidrogenase; PTA - tempo de protrombina; TTPA - tempo de tromboplastina parcial ativado; pH - potencial de hidrogênio no sangue; pCO<sub>2</sub> - pressão parcial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - bicarbonato

## 5.2 ARTIGO 2 - “Impact of clinical severity on maternal and perinatal outcome across trimesters in Covid19 pregnancies: a prospective Cohort Study”

Kubiszeski EH1,2\*, Carmo MAMV1,3†, Carmo AV1,3†, Rosa AANCR2†, Carvalho AMB2†, Souza NS1†, Fontes CJ1†, Galera MF1,4

Corresponding author: Dra. Eloísa Helena Kubiszeski, Universidade Federal do Mato Grosso, Hospital Universitário Júlio Müller, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Rua Luiz Philippe Pereira Leite S/N bairro Alvorada, Cuiabá, MT, 78048-902, e-mail: [eloisahelenak@hotmail.com](mailto:eloisahelenak@hotmail.com)

1Federal University of Mato Grosso, Postgraduate Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Cuiabá, MT, Brazil

2Federal University of Mato Grosso, Women's Health Care Unit, Júlio Müller University Hospital, Cuiabá, MT, Brazil

3Federal University of Mato Grosso, Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Cuiabá, MT, Brazil

4Federal University of Mato Grosso, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Cuiabá, MT, Brazil

### ABSTRACT

**Aims:** To analyze the impact of clinical severity on maternal and perinatal outcomes across trimesters in coronavirus disease 2019 (COVID-19) pregnancies. **Study design:** This was a prospective open cohort study of pregnant women with COVID-19 during the prenatal, delivery, postpartum periods from September 2020 to March 2022. **Methodo:** For data analysis, 132 pregnant women who had no pre-existing comorbidities or pregnancy-related complications at the beginning of the cohort were selected. Data related to COVID-19, demographic, clinical, obstetric, laboratory, ultrasound and birth outcomes were collected. **Results:** A total of 132 pregnant women with COVID-19 were followed up for 2237 women-week. Among them, 19.7% experienced maternal complications such as premature rupture of

membranes (19.7%), premature delivery (10.6%), postpartum hemorrhage (8.3%), and preeclampsia (6.8%), or fetal/neonatal complications, including small for gestational age (9.1%), need for neonatal intensive care unit (9.1%), and acute fetal distress (6.1%). Having moderate/severe COVID-19 on prenatal care admission (hazard ratio (HR):3.75) and 95% confidence interval (CI95%):1.63; 8.61 or contracting the infection during the second (HR: 6.35; CI95%: 2.35; 17.17) or third trimester (HR:14.35; CI95%:4.85; 42.41) of pregnancy were significantly associated with these maternal complications. Similarly, having moderate/severe COVID-19 on prenatal care admission (HR:3.90; CI95%:1.48; 10.24) or contracting the infection during the second (HR:6.84; CI95%:2.05; 22.84) or third trimester (HR:22.4; CI95%:6.57; 76.33) of pregnancy were also associated with fetal/neonatal complications. Conclusion: Pregnant women with COVID-19 have a higher risk of maternal or fetal/neonatal complications if they present with a moderate/severe COVID-19 on prenatal care admission or if the infection occurs in the second or third trimester of pregnancy.

Keywords: pregnancy; COVID-19; pregnancy complications; newborn complications; cohort study.

## 1. INTRODUCTION

From 2020 to 2021, during the period of high coronavirus disease 2019 (COVID-19) morbidity and mortality, studies involving both pregnant and non-pregnant women, whether infected with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) concluded that pregnant women with COVID-19 had a higher risk of significant complications in addition to increased risks of adverse outcomes for fetuses and neonates [1,2]. Between 2020 and 2022, cohort and cross-sectional studies conducted in the United States and Brazil corroborated these findings, further indicating that the occurrence of severe infections, gestational diabetes mellitus (GDM), gestational hypertension, and preeclampsia were important outcomes in pregnant individuals with COVID-19 [3,4,5].

A systematic review of 28 clinical practice guidelines for the management of SARS-CoV-2 infection during pregnancy identified points of agreement among them, indicating that pregnancy represents an independent risk factor for severe SARS-CoV-2 infection and that infected pregnant women are at a higher risk of adverse outcomes than non-pregnant infected women [6]. Studies investigating the relationship between the severity of COVID-19 and obstetric/neonatal outcomes found a higher likelihood of maternal and neonatal complications

in pregnant women with COVID-19, including premature rupture of membranes (PROM), preterm birth, small-for-gestational-age (SGA) newborns, neonatal intensive care unit (NICU) admissions, and postpartum hemorrhage (PPH), regardless of disease severity [7,8] or whether infection occurred in the first, second, or third trimester of pregnancy [8].

Investigating the adverse events related to COVID-19 during pregnancy could provide relevant information for the development of outpatient and inpatient care protocols for pregnant and postpartum women, fetuses, and newborns. Therefore, we aimed to analyze the impact of clinical severity on maternal and perinatal outcomes across trimesters in Covid-19 pregnancies, who were monitored at a prenatal care unit in the Central Region of Brazil.

## 2. MATERIAL AND METHODS / EXPERIMENTAL DETAILS / METHODOLOGY

This was a prospective open cohort study of pregnant women with COVID-19 followed up during the prenatal, delivery, acute postpartum, and subacute postpartum periods from September 2020 to March 2022 to analyze their maternal, fetal, and neonatal outcomes. Pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection were selected by reverse transcription quantitative polymerase chain reaction. The study was conducted at the high-risk prenatal outpatient clinic of Júlio Müller University Hospital, Cuiabá, which serves as a referral center for pregnant women with COVID-19 from the entire state of Mato Grosso, with a population of 3.04 million [9].

According to the Brazilian Obstetric Observatory, 636 cases of COVID-19 were reported in pregnant and postpartum women in the state of Mato Grosso between 2020 and 2021 [3]. For this study, a convenience sample of 189 pregnant women of any gestational age was selected and sequentially treated at the aforementioned referral service both as outpatients and during hospitalization. Among these, 33 with pre-existing comorbidities or a confirmed diagnosis of prevalent obstetric complications and 24 who couldn't participate in the study due to various reasons such as refusal, lack of a legal guardian, or loss to follow-up after the first prenatal visit, were excluded. The remaining 132 who had no pre-existing comorbidities or pregnancy-related complications at the beginning of the cohort were included in the data analysis to ensure that the analyzed outcomes had occurred during the cohort period.

Considering a significance level of 5%, an expected minimum difference of 35% in the non-exposed group, and a proportion of maternal or fetal complications of 50% in the exposed group

(given the lack of prior information regarding the proportion of such complications during the COVID-19 period), the statistical power of the studied sample was calculated to be 80%. Only six patients received COVID-19 immunization before contracting the disease.

Data were collected from the medical records during prenatal appointments or in-person visits to the obstetric ward if a pregnant woman was hospitalized. Demographic, clinical, obstetric, laboratory examination, and obstetric ultrasound data were collected during the entire follow-up period. Birth and fetal and neonatal outcome data were collected from the mothers' medical records. Sample characteristics included: age, skin color, marital status, origin, level of education, and family income. Nutritional status was defined by the body mass index [10]. Clinical data included the time of COVID-19-compatible symptoms, severity of COVID-19 at hospital admission, need for ventilator support, and/or intensive therapy on prenatal care admission [11]. Obstetric data included the gestational age (trimester) at the time of COVID-19 diagnosis, delivery type, and maternal and/or fetal/neonatal complications that occurred during the cohort period. Maternal complications were defined as the occurrence of one or more of the following events during pregnancy: PROM; preterm labor (PTL); PPH; preeclampsia; HELLP syndrome; and GDM. Fetal and neonatal complications were defined by the recording of one or more of the following events during the peri- and neonatal period: need for NICU or neonatal ventilatory support (NVS), SGA according to the Fenton growth curve [12], acute fetal distress (AFD) by obstetric ultrasound with Doppler, and an APGAR score of 6 or less at 1 and 5 min after birth. The severity of the clinical stage of COVID-19 on prenatal care admission followed the World Health Organization (WHO) guidelines. Prematurity was defined according to the WHO classification as birth occurring before 37 weeks of gestation [13].

The incidence densities of maternal or fetal/neonatal complications during the cohort period were calculated, and related factors were analyzed by determining the relative risk (RR) and their respective 95% confidence intervals (CI95%) in a comparative (univariate) analysis of non-exposure to such factors. Survival analysis was conducted to estimate the probability of pregnancy not progressing to maternal or fetal/neonatal complications during the cohort period following the baseline assessment. Censoring was performed if the pregnant woman reached the end of the cohort without presenting pregnancy complications, or if she reached term with fetal/neonatal complications. The incidence density of maternal or fetal/neonatal complications was calculated by considering the contribution time of each pregnant woman in the cohort. The accumulated risk of remaining free from such complications was analyzed using the Kaplan-Meier empirical estimator. The association of covariates with the occurrence of complications

over time was analyzed using Cox regression models to determine the hazard ratio for the studied outcomes. For factors that showed statistically significant associations, at a p-value of less 0.20 in the univariate analysis, an adjusted model was constructed using a hierarchical (forward) entry of these variables. To assess confounding factors, the model was controlled for age and obesity. Only variables that remained associated in the adjusted model ( $p < 0.05$ ) were considered to be associated with maternal or fetal/neonatal complications. A significance level of 5% was considered for all analyses. All statistical analyses were performed using Stata software version 12.0 (StatatCorp, Texas, USA).

This study was approved by the Ethics and Research Committee of the Júlio Müller University Hospital/Federal University of Mato Grosso (approval number: 4.622.295). All participants were informed about the study's objectives and procedures only commenced after pregnant women, or their legal guardians if they were underage, provided informed consent.

### 3. RESULTS AND DISCUSSION

The mean (standard deviation - SD) age of the pregnant women was 27.9 (6.3) years. Predominantly, pregnant women were residents of Cuiabá (82.6%), of a mixed race (65.9%), and had a married or stable union status (56.8%). Approximately half had a high school level of education (55.3%) and an average family income of 1-2 minimum wages (57.6%). Regarding body mass index, 25% and 28% of the pregnant women were diagnosed as being overweight and obese, respectively. Regarding parity, 72% of the pregnant women were multiparous and 28% were primiparous (Table 1).

**Table 1.** Sociodemographic, clinical and evolutionary characteristics of 132 post-COVID-19 pregnant women followed up during prenatal care at a university hospital in the Central Region of Brazil, 2020-2022.

Characteristics		n	%
Age maternal (years)	<i>14 – 18</i>	8	6.1
	<i>19 – 25</i>	39	29.5
	<i>26 – 35</i>	67	50.8
	<i>36 - 44</i>	18	13.6
Skin color	<i>White</i>	21	15.9
	<i>Black</i>	24	18.2

	<i>Brown</i>	87	65.9
Marital Status	<i>Married/Stable union</i>	75	56.8
	<i>Single</i>	54	40.9
	<i>Divorced</i>	3	2.3
Area of residence	<i>Cuiaba metropolitan area<sup>a</sup></i>	109	82.6
	<i>Upstate<sup>b</sup></i>	23	17.4
Schooling	<i>Incomplete primary education</i>	8	6.1
	<i>Complete fundamental education</i>	7	5.3
	<i>Incomplete higt school</i>	23	17.4
	<i>Compelte higt school</i>	73	55.3
	<i>University education</i>	21	13.9
Family income	<i>Up to 1 minimum wage</i>	24	18.2
	<i>1 - 2 minimum wages</i>	76	57.6
	<i>3 – 5 minimum wages</i>	32	24.2
Body mass index (BMI)	<i>Low Weight</i>	12	9.1
	<i>Adequate Weight</i>	50	37.9
	<i>Overweight</i>	33	25.0
	<i>Obesity</i>	37	28.0
Parity	<i>Primiparous</i>	37	28.0
	<i>2 – 4</i>	85	64.5
	<i>5 – 7</i>	10	7.5
Clinical classification of COVID-19	<i>Mild</i>	117	88.6
	<i>Moderate</i>	6	4.6
	<i>Severe</i>	9	6.8
Need for hospitalization due to COVID-19	<i>No</i>	117	88.6
	<i>Yes</i>	15	11.4
Ventilatory support	<i>No</i>	118	89.4

	<i>Yes</i>	14	10.6
Mechanical ventilation	<i>No</i>	127	96.2
	<i>Yes</i>	5	3.8
Gestational trimester of SARS-CoV-2 infection	<i>First trimester</i>	28	21.2
	<i>Second trimester</i>	67	50.8
	<i>Third trimester</i>	37	28.0
Mode of delivery	<i>Vaginal delivery</i>	58	43.9
	<i>Cesarean section</i>	74	56.1

<sup>a</sup>*Cuiabá metropolitan area: belong to the city of Cuiabá and Várzea Grande*

<sup>b</sup>*Interior of the state: all other cities belonging to the state of Mato Grosso.*

The mean (SD) duration of COVID-19 symptoms was 4.7 (2.1) days, and the severity on prenatal care admission was mild for the majority (88.6%) of them in all trimesters of pregnancy. Fifteen (11.4%) pregnant women required hospitalization because of moderate or severe COVID-19, 14 (93.3%) of whom required ventilatory support. Among those who underwent ventilatory support, five required mechanical ventilation. Of the pregnant women studied, 21.2% were in their first, 50.8% in their second, and 28.0% in their third trimester. Cesarean section or vaginal delivery occurred in 56.1% and 43.9% of the cases, respectively (Table 1).

The main maternal complications were: PROM (19.7%), PTL (10.6%), PPH (8.3%), preeclampsia (6.8%), GDM (3.0%), HELLP syndrome (1.5%), and deep venous thrombosis (0.8%), which mostly occurred in the third trimester of pregnancy. Fetal and neonatal complications included: SGA (9.1%), need for NICU (9.1%), AFD (6.0%), a 1 min APGAR score of 6 or less (8.3%), and a 5 min APGAR score of 6 or less (3.0%) (Table 2).

**Table 2.** Maternal, fetal and neonatal complications according to gestational trimester of SARS-CoV-2 infection in a university hospital in Central Brazil, 2020-2022.

Maternal outcomes n=132	Gestational trimester n (%)			Total (%)
	First	Second	Third	
PPROM	4 (15.4)	18 (69.2)	4 (15.4)	26 (19.70)
Preterm delivery	1 (7.1)	9 (64.3)	4 (28.6)	14 (10.60)
Postpartum hemorrhage – PPH	2 (18.2)	6 (54.5)	3 (27.3)	11 (8.33)

Preeclampsia - PE	1 (11.1)	6 (66.7)	2 (22.2)	9 (6.81)
Gestational diabetes mellitus - GDM	-	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (3.03)
HELLP syndrome	-	2 (100.0)	-	2
Thrombosis	-	1 (100.0)	-	1

### Fetal/neonatal outcomes

**n=132**

Neonatal intensive care unit - NICU	2 (16.7)	7 (58.3)	3 (25.0)	12 (9.09)
Small for gestational - SGA	2 (7.1)	5 (7.5)	5 (12.5)	12 (9.09)
Acute fetal distress - AFD	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	8 (6.06)
Score APGAR $\leq$ 6 at 1 min	1 (9.1)	8 (72.7)	2 (18.2)	11 (8.33)
Score APGAR $\leq$ 6 at 5 min	-	2 (50.0)	2 (50.0)	4 (3.03)

PPROM, Preterm premature rupture of membranes; HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count

The incidence densities of maternal and fetal/neonatal complications during the cohort period were 2.1 per 100 women-week and 1.5 per 100 women-week, respectively. The most common maternal complications were PROM (1.2 per100 women-week) and PTL (0.6 per100 women-week). The most frequent fetal/neonatal complications were the need for NICU, SGA, and being born with a 1 min APGAR score of 6 or less, all with equal incidence densities of 0.5 per 100 women-week (Table 3).

**Table 3.** Incidence density of maternal and fetal/neonatal outcomes in the study population.

Maternal outcomes	Incidence density	
	/100 pregnant women/week	
	Rate	95% confidence interval
PPROM	1.2	0.8; 1.7
Preterm delivery	0.6	0.3; 1.0
Post partum hemorrhage	0.5	0.2; 0.9
Preeclampsia	0.4	0.2; 0.8
Gestational diabetes mellitus	0.2	0.1; 0.5
HELLP syndrome	0.1	0.0; 0.3
Deep vein thrombosis	0.04	0.0; 0.2
Total maternal complications	2.1	1.5; 2.7

### Fetal/neonatal outcomes

Need for NICU	0.5	0.3; 0.9
Small for gestational age	0.5	0.3; 0.9
Acute fetal distress	0.4	0.2; 0.7
APGAR Score $\leq$ 6 at 1 min	0.5	0.2; 0.9
APGAR Score $\leq$ 6 at 5 min	0.2	0.05; 0.5
Total fetal/neonatal complications	1.5	1.0; 2.1

PPROM, Preterm premature rupture of membranes; HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count. 95% CI: 95% confidence interval; NICU, neonatal intensive care unit.

The univariate analysis of the probable risk factors associated with maternal or fetal/neonatal complications is shown in Table 4. Significant associations with maternal complications were the occurrence of COVID-19 in the second (RR:2.97; CI95%:1.27; 8.03) or third (RR:4.11; CI95%:1.41; 12.72) trimesters of pregnancy and moderate/severe COVID-19 on prenatal care admission (RR:2.99; CI95%:1.21; 6.51). Similarly, for fetal/neonatal complications, associated factors were the occurrence of COVID-19 in the third trimester of pregnancy (RR:5.75; CI95%:1.79; 21.45) and moderate/severe COVID-19 on prenatal care admission (RR:3.16; CI95%:1.07; 7.81).

**Table 4.** Crude and adjusted analysis of factors associated with the incidence of maternal or fetal/neonatal complications among the study population.

Analyzed factors	Crude analysis			
	Maternal complications (n=132)	Incidence density /100 pregnant women/week	RR <sup>a</sup> (95%CI) <sup>b</sup>	p-value
Gestational trimester of SARS-CoV-2 infection	<i>First</i>	0.86	1.00	-
	<i>Second</i>	2.54	2.97 (1.27; 8.03)	0.005
	<i>Third</i>	3.53	4.11 (1.41; 12.72)	0.005
Maternal age (years)	<i>18 - 35</i>	2.02	1.00	-
	<i>&lt;18 or &gt;35</i>	2.20	1.08 (0.46; 2.29)	0.801
Skin color	<i>White</i>	1.75	1.00	-
	<i>Black</i>	1.95	1.11 (0.48; 3.02)	0.830
	<i>Brown</i>	2.74	1.57 (0.45; 4.76)	0.363
Obesity	<i>No</i>	1.93	1.00	-

	<i>Yes</i>	2.18	1.13 (0.61; 2,11)	0.683
Clinical classification of COVID-19	<i>Mild</i>	1.82	1.00	-
	<i>Moderate/</i>	5.44	2.99 (1.21; 6.51)	0.012
	<i>Severe</i>			
<b>Fetal/neonatal complications (n=132)</b>				
Gestational trimester of SARS-CoV-2 infection	<i>First</i>	0.61	1.00	-
	<i>Second</i>	1.58	2.58 (0.92; 8.89)	0.051
	<i>Third</i>	3.53	5.75 (1.79; 21.45)	0.001
Maternal age (years)	<i>18 – 35</i>	1.42	1.00	-
	<i>&lt;18 or &gt;35</i>	1.70	1.20 (0.44; 2.84)	0.648
Maternal skin color	<i>White</i>	1.18	1.00	-
	<i>Black</i>	2.00	0.59 (0.24; 1.58)	0.234
	<i>Brown</i>	1.99	1.00 (0.33; 3.05)	0.994
Maternal obesity	<i>No</i>	1.32	1.00	-
	<i>Yes</i>	1.64	1.24 (0.59; 2.65)	0.540
Severity clinical stage of COVID-19	<i>mild</i>	1.29	1.00	-
	<i>Moderate/</i>	4.08	3.16 (1.07; 7.81)	0.024
	<i>Severe</i>			

<sup>a</sup>RR, Relative risk; <sup>b</sup>95% CI, 95% confidence interval; p-value: > 0.05.

In univariate analysis of the time spent until the occurrence of maternal or fetal/neonatal complications, COVID-19 during pregnancy increased the proportional risk of maternal complications, with a hazard ratio (HR) (CI95%) of 6.91 (2.65; 18.01) when the infection occurred in the second trimester and 13.02 (4.72; 35.96) when the infection occurred in the third trimester of pregnancy, compared with the first trimester. Another factor associated with maternal complications in this survival analysis was the clinical classification of moderate/severe COVID-19 on prenatal care admission, with a HR (CI95%) of 4.94 (2.21; 11.04), compared with mild COVID-19. A significant association was also observed for fetal/neonatal outcomes, with a HR (CI95%) of 7.52 (2.37; 24.11) and 20.44 (6.51; 64.15) when

COVID-19 occurred in the second and third pregnancy trimesters, respectively, compared with the first trimester. Similarly, moderate/severe COVID-19 on prenatal care admission reduced the time to fetal/neonatal complications (HR:5.05; CI95%: 1.96; 13.01) compared with the mild COVID-19. Age, skin color, and obesity were not associated with maternal or fetal or neonatal complications in the survival analysis (Table 5).

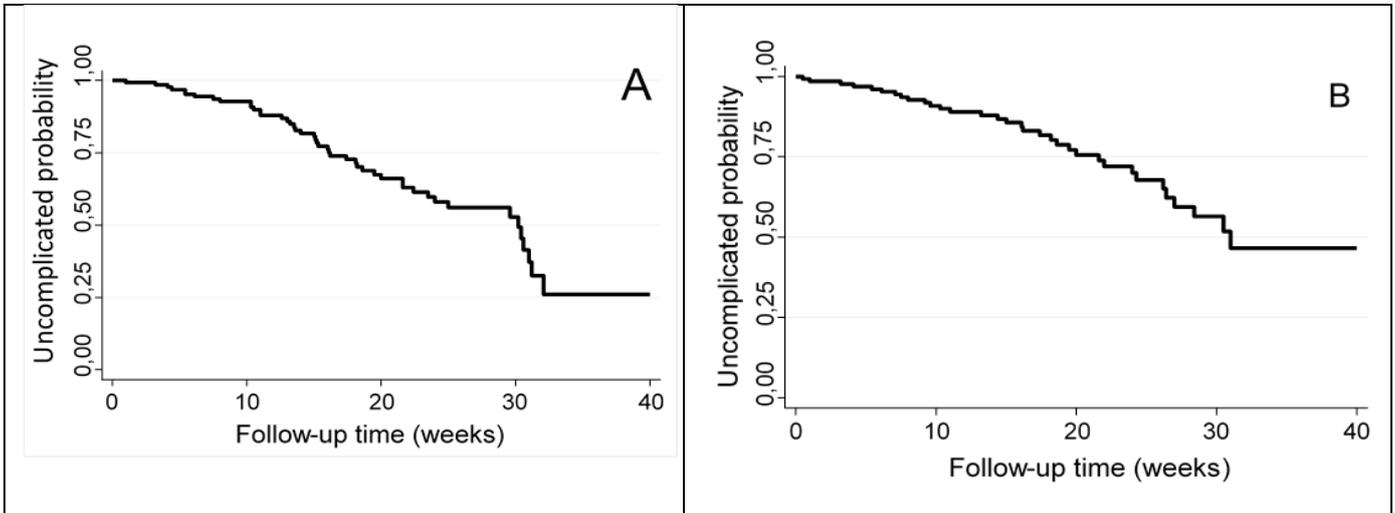
**Table 5.** Crude and adjusted analysis of factors associated with survival time free of maternal and fetal and neonatal complications among the study population.

Analyzed factors		Crude analysis			Adjusted analysis		
		Hazard ratio <sup>a</sup>	CI <sub>95%</sub> <sup>b</sup>	p	Hazard ratio	CI <sub>95%</sub>	p
<b>Maternal complication</b> n=132	Gestational trimester of SARS-CoV-2 infection	<i>First</i>	1.00		-	1.00	
		<i>Second</i>	6.91	2.65; 18.01	< 0.001	6.35	2.35; 17.17
		<i>Third</i>	13.02	4.72; 35.96	< 0.001	14.35	4.85; 42.41
Maternal age (years)	<i>18 – 35</i>	1.00		-	1.00		
	<i>&lt;18 or &gt;35</i>	1.31	0.62; 2.76	0.474	0.87	0.40; 1.89	
Skin color	<i>White</i>			-			
	<i>Black</i>	0.72	0.28; 1.85	0.489			
	<i>Brown</i>	0.79	0.39; 1.60	0.519			
Obesity	<i>No</i>	1.00		-	0.80	0.43; 1.51	
	<i>Yes</i>	1.30	0.72; 2.32	0.383		0.496	
Severity clinical stage of COVID-19	<i>Mild</i>	1.00		-	1.00		
	<i>Moderate/Severe</i>	4.94	2.21; 11.04	< 0.001	3.75	1.63; 8.61	
<b>Fetal/neonatal complications (n=132)</b>							
Gestational trimester of SARS-CoV-2 infection	<i>First</i>	1.00		-	1.00		
	<i>Second</i>	7.56	2.37; 24.11	0.001	6.84	2.05; 22.84	
	<i>Third</i>	20.44	6.51; 64.15	0.001	22.40	6.57; 76.33	
Maternal age (years)	<i>18 – 35</i>	1.00		-	1.00		
	<i>&lt;18 or &gt;35</i>	1.38	0.59; 3.22	0.453	1.01	0.42; 2.46	
Maternal skin color	<i>White</i>	1.00		-			
	<i>Black</i>	1.09	0.41; 2.92	0.856			
	<i>Brown</i>	0.65	0.28; 1.51	0.315			
Maternal obesity	<i>No</i>	1.00		-	1.00		
	<i>Yes</i>	1.38	0.69; 2.75	0.359	0.81	0.38; 1.71	
Severity clinical stage of COVID-19	<i>Mild</i>	1.00		-	1.00		
	<i>Moderate/Severe</i>	5.05	1.96; 13.01	0.001	3.90	1.48; 10.24	

<sup>a</sup>**Hazard ratio:** Hazard is the probability that a participant who did not have the event until a certain moment will have it at that moment; <sup>b</sup>**95%CI:** 95% confidence interval; ; HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; p-value: > 0.05; Variables with p<0.20 in the analysis were included in the adjusted analysis: premature rupture of membranes, pre eclampsia, HELLP syndrome, severity of COVID-19, and trimester of occurrence of COVID-19.

The accumulated survival probability without maternal or fetal/neonatal complications progressively decreased during the follow-up period and stabilized after the 30th week (Figure 1A, B). Adjusted association analysis for age at risk and obesity confirmed moderate/severe

COVID-19 on prenatal care admission (HR:3.75; CI95%:1.63; 8.61) and infection in the second and third trimesters of pregnancy as associated factors with maternal and fetal/neonatal complications in the studied cohort (Table 5).



**Figure 1** - Survival curves without maternal (A) or fetal/neonatal (B) complications during the follow-up of pregnant women who contracted COVID-19 followed up in a prenatal care center in Central Brazil.

This study demonstrated that COVID-19 during pregnancy increases the risk of maternal and fetal/neonatal complications. The occurrence of infection in the second or third trimester of pregnancy and a clinical classification of moderate/severe COVID-19 on prenatal care admission were the main risk factors for such complications. The main maternal complications found were PROM, PTL, PPH, and PE. The main fetal and neonatal complications found were the need for NICU, SGA, and AFD.

Similarly, in Israel, Fallach et al. (2022) observed that pregnant women infected with SARS-CoV-2 in the third trimester had a higher risk of maternal complications, primarily PTL, than uninfected pregnant women [14]. In another study, the risk of all adverse events in pregnant women with COVID-19 was low during the first trimester and increased with gestational age [15]. Among pregnant Japanese women, it was observed that there was an increased risk of progression to moderate/severe COVID-19 when the infection occurred in the second or third trimester of pregnancy compared with non-pregnant women [16]. In contrast, an American study found an increased risk of PROM before labor, PTL, fetal growth restriction, and PPH in prenatal SARS-CoV-2 infections regardless of the trimester of pregnancy [8].

Major maternal complications observed in this study were PROM, PTL, PPH, and PE. The incidence of preeclampsia (6.8%) was not higher than that expected for pregnant women, which is between 3% and 8% according to the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [17]. However, if we consider the exclusion of known risk factors for PE in the study population, it can be inferred that the complication rate was higher than that expected for all pregnant women with preexisting comorbidities [17].

Known risk factors for eclampsia, such as age, obesity, and skin color, were not associated with maternal complications in this study. It is likely that COVID-19 itself is associated with moderate to severe hypertensive disorders that occur during pregnancy, such as PE and HELLP syndromes. In a French cohort study, Simon et al. (2022) showed that the risk of PTL was twice as high in pregnant women with COVID-19 after adjusting for factors associated with prematurity. In the same study, the occurrence of preeclampsia and GDM was also associated with COVID-19 when comparing pregnant women with or without the SARS-CoV2 infection [18]. A study conducted in the UK suggested that SARS-CoV-2 infection may be associated with preterm birth and severe hypertensive manifestations, such as eclampsia [19]. Similarly, in Mexico, a logistic regression analysis of pregnant women infected with SARS-CoV-2 found that the risk of PE was 2.2 times higher in infected pregnant women than in noninfected pregnant women [20]. A systematic review that evaluated the quality of various clinical practice guidelines for the management of SARS-CoV-2 infection during pregnancy also identified a higher risk of severe preeclampsia, TPP, and neonatal SGA in infected pregnant women [6]. In Brazil, controversial results regarding adverse maternal, fetal, and neonatal outcomes of COVID-19 during pregnancy have been published [21]. Guida et al. (2022) reported that pregnant women with COVID-19 were not more prone to PE or HELLP syndromes; however, they also found that obesity increased the risk of PE in pregnant women with COVID-19 [21].

The most frequently observed fetal/neonatal complications in this study were the need for NICU admission, SGA birth, and AFD. In similar studies on pregnant women without COVID-19, the incidence of fetal/neonatal complications was much lower (1.8%) than that reported here, as was the incidence of the need for a NICU (5.2%). However, the incidence rates of SGA and AFD were similar [22]. In the United Arab Emirates, Dileep et al. (2022) investigated the relationship between the severity classification of COVID-19 and obstetric/neonatal outcomes in pregnant women. They included only pregnant women without comorbidities in their sample to avoid bias during the evaluation. They found that pregnant women with severe COVID-19 had a higher probability of presenting with adverse maternal and neonatal outcomes, defined as

preterm birth, SGA, neonatal infection, and/or the need for NICU admission. Moreover, the study also showed a high incidence of preterm births, the need for NICU admission, and SGA, regardless of the severity of COVID-19 [7]. In contrast to our results, Piekos et al. (2022), in a retrospective cohort study assessing the impact of maternal SARS-CoV-2 infection on birth outcomes, showed that COVID-19 occurring in the first and second trimesters was a risk factor for preterm birth and stillbirth, regardless of infection severity. There was also an increased risk of neonatal SGA, suggesting that preterm birth is induced by a mechanism that may affect fetal growth [23].

In this study, maternal and fetal/neonatal complications were associated with the severity of COVID-19 on prenatal care admission. It is known that increased fetal and neonatal adverse outcomes are related to the severity of COVID-19 during pregnancy, with a higher incidence of oligohydramnios, preterm birth, and need for NICU [15,24, 28]. However, other studies have identified that the association between COVID-19 during pregnancy and adverse maternal or fetal/neonatal outcomes occurs independent of the severity of COVID-19 [3,25]. Despite recently published studies disagreeing with obstetric and neonatal complications, our study was carried out in the first and second waves of COVID-19, only with normal-risk pregnant women [27].

Although there is no standardized definition of placental infection by SARS-CoV-2 and no specific placental alteration due to COVID-19, important studies have reported histopathological abnormalities in the placenta consistent with inflammation and tissue hypoperfusion, which may be associated with complications, such as PE, fetal growth restriction, and stillbirth [6,26]. Other studies investigating the impact of COVID-19 on the placenta have demonstrated that infection results in rapid placental dysfunction, trophoblastic necrosis, and massive placental hemorrhage, leading to intrauterine death. Furthermore, the acceleration of fetal growth in the third trimester of pregnancy requires greater placental function, which explains the higher frequency of harmful effects on the fetus when COVID-19 affects pregnant women during this gestational period [29,30].

This study had several limitations. First, as this was a single-center study with a small sample size, it may not be representative for the entire population of pregnant women. Second, the varying distances between the municipalities in the state of Mato Grosso and the hospital where the study was conducted may have led to delays in pregnant women accessing the referral service and consequently impacted the unfavorable progression of the infection. While these limitations may compromise the causal interpretation of the study's findings, the observed

strength of the association and the exclusion of pregnant women with known risk factors for maternal and fetal/neonatal complications at the beginning of the cohort produced sufficiently consistent results to allow for a causal inference of the identified risk factors.

#### 4. CONCLUSION

In conclusion, our findings suggest that pregnant women with COVID-19 are at a higher risk of maternal or fetal/neonatal complications when the disease is diagnosed as moderate or severe or when SARS-CoV-2 infection occurs during the second or third trimesters. This information can be useful in guiding healthcare professionals in prenatal, perinatal, and neonatal care for the implementation of clinical measures to reduce the incidence of such complications in pregnant women. The development of preventive clinical protocols to be applied during prenatal care or hospitalization of pregnant women with COVID-19 could assist in their proper management, especially those with the risk factors identified in this study.

**ACKNOWLEDGEMENTS:** We would like to thank Editage ([www.editage.com](http://www.editage.com)) for their writing support on the manuscript.

**COMPETING INTERESTS:** Authors have declared that no competing interests exist.

#### AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Kubiszeski EH, Galera MF, Carmo MAMV contributed to the conception and design of the study. Kubiszeski EH, Galera MF, Carmo MAMV, Carmo AV and Fontes CJ performed data analysis and interpretation. Kubiszeski EH, Fontes CJ and Galera MF contributed to the preliminary writing of the manuscript. Kubiszeski EH, Fontes CJ, Galera MF, Carmo MAMV, Carmo AV, Rosa AANC, Carvalho AMB and Santos NS participated in the relevant critical review of the manuscript's intellectual content. All authors approved the final version of the manuscript and are responsible for all aspects of the work, including ensuring its accuracy and integrity.

#### ETHICAL APPROVAL (WHERE EVER APPLICABLE)

This study was approved by the Ethics and Research Committee of the Júlio Müller University Hospital/Federal University of Mato Grosso (approval number: 4.622.295).

#### Consent to Participate

The data supporting this study's findings are available on request from the corresponding author. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### Consent to Publish

The authors state that human research participants provided informed consent for publication of the results of this study.

All authors hereby declare that all experiments have been examined and approved by the appropriate ethics committee and have therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

#### REFERENCES

- [1] Villar J; Shabina A; Robert BG.; Ramachandran T; Stephen R; Alexey K; et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women with and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Obstet Gynecol Surv.* 2022; 77: 80-82. doi:10.1097/01.ogx.0000816508.60579.d5.
- [2] Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci.* 2021;18: 763-767. doi:10.7150/ijms.49923.
- [3] Siqueira TS, Souza EKG, Martins-Filho PR, Silva JRS, Gurgel RQ, et al. Clinical characteristics and risk factors for maternal deaths due to COVID-19 in Brazil: A nationwide population-based cohort study. *J Travel Med.* 2022, 29(3): 1-8. doi.org/10.1093/jtm/taab199.
- [4] Sun S, Savitz DA, Wellenius GA. Changes in Adverse Pregnancy Outcomes Associated With the COVID-19 Pandemic in the United States. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10): e2129560. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.29560.
- [5] Kubiszeski EH, Carmo MAMV, Carmo AV, Galera MF. Clinical and Evolutionary Characteristics of Pregnant and Postpartum Women with COVID-19 Admitted to a Hospital in the Central Region of Brazil. *OJOG.* 2022; 12: 770-783. doi: 10.4236/ojog.2022.128066.

- [6] Di Girolamo R, Khalil A, Rizzo G, Capannolo G, Buca D, Liberati M, et al. Systematic review and critical evaluation of quality of clinical practice guidelines on the management of SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022; 4:100654. doi: 10.1016/j.ajogmf.2022.100654.
- [7] Dileep A, ZainAlAbdin S, AbuRuz S. Investigating the association between severity of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal outcomes. *Sci Rep*. 2022; 12:1-7. doi.org/10.1038/s41598-022-07093-8.
- [8] Regan AK, Arah OA, Fell DB, Sullivan SG, SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy and Associated Perinatal Health Outcomes: A National US Cohort Study. *JID*. 2022; 225:759–767. doi.org/10.1093/infdis/jiab626.
- [9] IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População no último censo 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mt/panorama>. Acesso em: 03 de abril de 2023.
- [10] WHO. World Health Organization (WHO) Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. 1995. [Accessed 20 Agosto 2022]. Report of a WHO expert committee. (Technical Report Series 854). Genebra: WHO. Disponível em: [apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO\\_TRS\\_854.pdf](apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf).
- [11] WHO. World Health Organization. Global surveillance for Covid-19 caused by human infection with Covid-19 virus: interim guidance. 20 April 2020. [Acesse 20 agosto 2022]. Disponível em: [www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-humaninfection-with-covid-19-virus-interim-guidance](http://www.who.int/publications/i/item/global-surveillance-for-covid-19-caused-by-humaninfection-with-covid-19-virus-interim-guidance).
- [12] Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC pediatr*. 2013; 13(1):1-3. doi.org/10.1186/1471-2431-13-59.
- [13] WHO. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. ICD-10 Version:2019. Chapter XV Pregnancy, childbirth and the puerperium(O00-O99). [Accessed 20 Agosto 2022] [icd.who.int/browse10/2019/en#/XV](http://icd.who.int/browse10/2019/en#/XV)
- [14] Fallach N, Segal Y, Agassy J, Perez G, Peretz A, Chodick G, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2022; 17: e0270893. doi.org/10.1371/journal.pone.0270893.

- [15] Mand N, Iannaccone A, Longardt A on behalf of the CRONOS Network, et al. Neonatal outcome following maternal infection with SARS-CoV-2 in Germany: COVID-19-Related Obstetric and Neonatal Outcome Study (CRONOS). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2022; 107: 454 - 456. [dx.doi.org/10.1136/archdischild-2021-322100](https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322100).
- [16] Shoji K, Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Asai Y, Suzuki S, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pregnant Women: A Propensity Score–Matched Analysis of Data From the COVID-19 Registry Japan. *Clin Infect Dis*. 2022; ciac028. [doi.org/10.1093/cid/ciac028](https://doi.org/10.1093/cid/ciac028).
- [17] Guida JP, Cecatti JG, Souza RT, Pacagnella RC, Ribeiro-do-Valle CC, Luz AG, et al. Preeclampsia among women with COVID-19 during pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcomes: Results from a national multicenter study on COVID in Brazil, the REBRACO initiative. *Pregnancy Hypertens*. 2022; 28: 168-173. [doi.org/10.1016/j.preghy.2022.05.005](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.05.005).
- [18] Simon E, Gouyon JB, Cottenet J, Bechraoui-Quantin S, Rozenberg P, Mariet AS, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on risk of prematurity, birthweight and obstetric complications: A multivariate analysis from a nationwide, population-based retrospective cohort study. *BJOG*. 2022;129: 1084 – 1094. [doi.org/10.1111/1471-0528.17135](https://doi.org/10.1111/1471-0528.17135).
- [19] Mullins E, Perry A, Banerjee J, Townson J, Grozeva D, Milton R, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes of COVID-19: the PAN-COVID study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022; 276:161-167. [doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.07.010).
- [20] Cardona-Pérez JA, Villegas-Mota I, Helguera-Repetto AC, Acevedo-Gallegos S, Rodríguez-Bosch M, et al. (2021) Prevalence, clinical features, and outcomes of SARS-CoV-2 infection in pregnant women with or without mild/moderate symptoms: Results from universal screening in a tertiary care center in Mexico City, Mexico. *PLoS ONE* 16(4): e0249584. [doi.org/10.1371/journal.pone.0249584](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249584).
- [21] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*, 2018; 72: 24–43.
- [22] Augustin, Julina Arenas de Carvalho. Análise dos riscos gravídicos e suas implicações neonatais em uma maternidade de baixo risco. [mestrado]. Ribeirão Preto: Saúde e Educação,

Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP; 2019; 72 p.  
<http://repositorio.unaerp.br//handle/12345/196>.

[23] Piekos SN, Roper RT, Hwang YM, Sorensen T, Price ND, Hood L, et al. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit Health*. 2022; 4: e95-e104. doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00250-8.

[24] Gomez UT, Francisco RPV, Baptista FS, Gibelli MAB, Ibid SM, Carvalho WBD, et al. Impact of SARS-CoV-2 on pregnancy and neonatal outcomes: An open prospective study of pregnant women in Brazil. *Clinics*. 2022; 77: 100073. doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100073.

[25] McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, et al. Association of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy with Maternal and Perinatal Outcomes. *JAMA*. 2022; 327: 1983-1991. doi:10.1001/jama.2022.5906.

[26] DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, Polen K, Ko JY, Meaney-Delman D, Ellington SR. Risk for stillbirth among women with and without COVID-19 at delivery hospitalization - United States, March 2020-September 2021. *MMWR*. 2021; 70:1640-45. doi:10.15585/mmwr.mm7047e1.

[27] Libretti A, Troia L, Cappello AM, Casarotti C, D'Amato AT, Dallarda G, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection discovered at the time of delivery: a tertiary center experience in North Italy. *J Perinat Med*. 2023; doi: 10.1515/jpm-2023-0280.

[28] Getahun D, Peltier MR, Lurvey LD, Shi JM, Braun D, Sacks DA, et al. Association between SARS-CoV-2 Infection and Adverse Perinatal Outcomes in a Large Health Maintenance Organization. *Am J Perinatol*. 2024; 41:199-207. doi: 10.1055/s-0042-1749666.

[29] Zaigham M, Gisselsson D, Sand A, Wikström A-K, von Wowern E, Schwartz DA, et al. Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV-2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission. *BJOG*. 2022; 129:1361-1374. doi: 10.1111/1471-0528.17132.

[30] Dubucs C, Groussolles M, Ousselin J, Sartor A, Van Acker N, Vayssière C, et al. Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death. *Hum Pathol*. 2022; 121: 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2021.12.012>.

## 5.3 Artigo Publicado:



Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2022, 12, 770-783

<https://www.scirp.org/journal/ojog>

ISSN Online: 2160-8806

ISSN Print: 2160-8792

# Clinical and Evolutionary Characteristics of Pregnant and Postpartum Women with COVID-19 Admitted to a Hospital in the Central Region of Brazil

Eloísa Helena Kubiszeski<sup>1,2\*</sup> , Maria Aparecida Mazzutti Verlangieri Do Carmo<sup>2,3</sup> , Anselmo Verlangieri Do Carmo<sup>2,3</sup> , Marcial Francis Galera<sup>1,4</sup> 

<sup>1</sup>Federal University of Mato Grosso, Postgraduate Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Cuiabá, Brazil

<sup>2</sup>Women's Health Care Unit, Júlio Müller University Hospital, UFMT, EBSEERH, Cuiabá, Brazil

<sup>3</sup>Federal University of Mato Grosso, Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Cuiabá, Brazil

<sup>4</sup>Federal University of Mato Grosso, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Cuiabá, Brazil

Email: \*eloisahelenak@gmail.com

**How to cite this paper:** Kubiszeski, E.H., Do Carmo, M.A.M.V., Do Carmo, A.V. and Galera, M.F. (2022) Clinical and Evolutionary Characteristics of Pregnant and Postpartum Women with COVID-19 Admitted to a Hospital in the Central Region of Brazil. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 12, 770-783.  
<https://doi.org/10.4236/ojog.2022.128066>

**Received:** July 24, 2022

**Accepted:** August 15, 2022

**Published:** August 18, 2022

Copyright © 2022 by author(s) and Scientific Research Publishing Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

**Objective:** To describe the demographic and evolutionary characteristics of pregnant and postpartum women with coronavirus disease 2019 (COVID-19) admitted to a medium-sized hospital in Brazil. **Method:** This is a descriptive and retrospective study, collected from medical records, from March 2020 to October 2021 in a hospital located in Cuiabá (MT). **Results:** Pregnant and puerperal women with COVID-19 who needed hospitalization were mixed-race, from the metropolitan area, and carriers of moderate and severe forms of the disease. The primary risk condition found was overweight/obesity, and pre-gestational diabetes, hypertension, asthma, and autoimmune disease were the most prevalent comorbidities in the group. Elevated lactate dehydrogenase (LDH), c-reactive protein (CRP), and D-dimer were relevant laboratory findings in this group of patients. The most frequent maternal outcomes were respiratory failure, invasive ventilatory support, thromboembolic phenomena, sepsis, and preterm labor. Maternal death occurred in 6.4% of pregnant women. Most maternal deaths were of women who lived in the interior of the state, and the minority arrived on adequate ventilatory support. Prematurity and the need for neonatal intensive care unit (NICU) were significant complications for neonates. Stillbirth/neonatal mortality occurred in 11.0%. **Conclusion:** The clinical conditions at hospitalization were associated with worse living conditions and lack of access to health care, resulting in increased chances of severity and worsening outcomes in this group of women and neonates.

5.4 - 2 Artigo publicado:

Certificate No: PUBJAMMR112471KUB	
<b>Journal of Advances in Medicine and Medical Research</b>	
<b>Certificate of Publication</b>	
<b>Manuscript Title:</b> Impact of Clinical Severity on Maternal and Perinatal Outcome Across Trimesters in COVID 19 Pregnancies: A Prospective Cohort Study	
<b>Authored by:</b> Kubiszeski EH, Carmo MAMV, Carmo AV, Rosa AANCR , Carvalho AMB, Souza NS, Fontes CJ, Galera MF	
<b>Published in:</b> 2024 - Volume 36 [Issue 2]	
<b>Date of Publication:</b> 2024-02-12	
<b>Validation Link:</b> <a href="https://doi.org/10.9734/jammr/2024/v36i25367">https://doi.org/10.9734/jammr/2024/v36i25367</a>	
<b>Reg.Offices</b> India: Guest House Road, Street no - 1/6, Hooghly, West Bengal, India. Tele: +91 8617752708 UK: Third Floor, 207 Regent Street, London, W1B 3HH, UK. Fax: +44 20-3031-1429	 <b>Dr. M. B. Mondal</b> Chief Managing Editor