

COVID-19 na Gravidez

Filipa de Miranda Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(2º ciclo de estudos ou mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

abril de 2021

Dedicatória

À minha mãe, que é a minha maior motivação.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor José Moutinho, pela disponibilidade, incentivo e apoio ao longo de todos estes meses de trabalho.

À minha família, que esteve sempre presente no decurso da elaboração deste trabalho, por todo o apoio, carinho e sacrifício. Obrigada por tudo.

Aos meus amigos, pela amizade incondicional e que sempre partilharam palavras de força.

Resumo

Introdução: Perante a pandemia da COVID-19 que enfrentamos nos dias de hoje, torna-se premente a necessidade de evidência científica acerca do seu impacto na população. Existe um número crescente de casos infetados na população jovem, incluindo mulheres em idade fértil e grávidas. Estas últimas constituem um grupo de risco para a infeção por SARS-CoV-2 devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação, levantando uma preocupação sobre as possíveis complicações clínicas tanto na mãe como no feto. Neste sentido, esta revisão descritiva pretende sumarizar a repercussão da COVID-19 nas mulheres grávidas.

Objetivos: revisão descritiva acerca da repercussão da COVID-19 na gravidez.

Metodologia: pesquisa bibliográfica na plataforma Pubmed, de revisões sistemáticas, escritas em inglês e com texto disponível, até 31 de Janeiro de 2021.

Resultados e Discussão: A gravidez não parece ser um fator de risco para a infeção por SARS-CoV-2. As grávidas tendem a apresentar um quadro clínico mais brando, comparativamente à população geral, sendo que a maioria é assintomática e apresenta menos sintomas de febre, tosse e dispneia. O risco de transmissão vertical é possível, tendo sido demonstrada a transmissão placentária de SARS-CoV-2, no entanto, este evento é raro e os recém-nascidos, quando infectados, encontram-se, habitualmente, assintomáticos ou com doença ligeira. O risco das grávidas infectadas com COVID-19 desenvolverem diabetes gestacional e doença hipetensiva da gravidez não parece ser superior ao das grávidas que não contraíram COVID-19. O parto prematuro e a cesariana foram mais frequentes em grávidas infectadas com COVID-19, contudo, as taxas de mortalidade materna e perinatal revelaram-se semelhantes às da população geral. A amamentação e o contacto entre a mãe e o recém-nascido são recomendados somente se aplicadas as medidas de proteção individual. Até ao momento, não existe um tratamento oficial para a COVID-19 na gravidez.

Conclusão: A infeção por COVID-19 parece não afectar significativamente o desfecho obstétrico, no entanto, há que vigiar atentamente estas grávidas, enquanto se aguarda a publicação de mais estudos sobre o assunto.

Palavras-chave

COVID-19;SARS-CoV-2;Pregnancy;Maternaloutcomes;Neonataloutcomes

Abstract

Introduction: In the view of the COVID-19 pandemic that we face today, there is an urgent need for scientific evidence about its impact on the population. There is an increasing number of infected cases in the young population, including women of childbearing age and pregnant women. The latter constitute a risk group for SARS-CoV-2 infection due to the physiological changes that occur during pregnancy, raising concerns about possible clinical complications in both mother and fetus. In this sense, this descriptive review aims to summarize the impact of COVID-19 on pregnant women.

Objectives: descriptive review about the impact of COVID-19 on pregnancy.

Methodology: bibliographic research on Pubmed platform, only of systematic reviews, written in English and with available text, until January 31th, 2021.

Results and Conclusions: Pregnancy does not appear to be a risk factor for SARS-CoV-2 infection. Pregnant women tend to have a milder clinical course of disease, compared to the general population, with more asymptomatic cases and fewer symptoms of fever, cough and dyspnoea. The risk of vertical transmission is possible and placental transmission of SARS-CoV-2 has already been demonstrated, however, this is a rare event and newborns, when infected, are usually asymptomatic or present with mild disease. The risk of pregnant woman infected with COVID-19 developing gestational diabetes and hypertensive pregnancy disease does not appear to be higher than that of pregnant women without COVID-19 infection. Premature birth and cesarean section were more frequent in pregnant women infected with COVID-19, nevertheless, maternal and perinatal mortality rates proved to be similar to those of the general population. Breastfeeding and contact between mother and child are recommended only if individual protection measures are applied. So far, there is no official treatment for COVID-19 in pregnancy.

Conclusion: The COVID-19 infection does not seem to affect the obstetric outcomes, however, it is necessary to monitor these pregnant women closely, pending the publication of more studies on the subject.

Keywords

COVID-19;SARS-CoV-2;Pregnancy;Maternaloutcomes;Neonataloutcomes

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de Acrónimos	xiv
1. Introdução	1
2. Objetivos	5
3. Metodologia	6
4. Discussão e Resultados	7
4.1. Susceptibilidade da grávida à infecção por COVID-19 versus a população geral	7
4.1.1. Importância das alterações fisiológicas e imunológicas na gravidez	7
4.1.2. Importância da susceptibilidade da mulher grávida a infecções respiratórias	8
4.2. Comparação dos sinais, sintomas e dados laboratoriais e radiológicos da COVID-19 observados em grávidas com a população geral	12
4.2.1. Sinais e Sintomas	12
4.2.2. Achados laboratoriais	15
4.2.3. Achados e exames imagiológicos	17
4.3. Clínica e exames complementares de diagnóstico na doença grave	20
4.4. Risco de transmissão materno-fetal	23
4.5. Risco de complicações maternofetais	29
4.5.1. Aborto espontâneo	29
4.5.2. Diabetes gestacional	30
4.5.3. Doença hipertensiva da gravidez	31
4.5.4. Parto pré-termo	32
4.5.5. Restrição do crescimento fetal	33
4.5.6. Via de parto	34
4.5.7. Mortalidade Materna	36
4.5.8. Asfixia fetal à nascença	38
4.5.9. Mortalidade perinatal do recém-nascido	39

4.6. Tratamento da COVID-19 nas grávidas	42
4.6.1. Terapêuticas instituídas	42
4.6.2 Terapêuticas em estudo	44
4.7. Sugestão de condutas clínicas para grávidas COVID-19 positivas	47
4.7.1. Cuidados pré-natais e vigilância fetal	47
4.7.2. Trabalho de parto	48
4.7.3. Puerpério e amamentação	49
5. Conclusões finais e perspectivas futuras	51
Bibliografia	55

Lista de Acrónimos

ACE2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
ACOG	American College of Gynecologists
aPTT	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
ALT	Aspartato Aminotransferase
AST	Alanina Aminotransferase
CDC	Centers of Disease Control
CD26	Dipeptidipeptidase
CMV	Citomegalovírus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorporal
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EUA	Estados Unidos da América
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FiO ₂	Fração Inspirada de Oxigênio
g	Gramas
G-CSF	Fator Estimulador da Colônia de Granulócitos
hCG	Hormona Gonadotrófica Coriônica Humana
IA	Índice de Apgar
IFN-g	Interferon Gama
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
Kg/m ²	Kilogramas por Metro Quadrado
L	Litros
LPV/r	Lopinavir-Ritonavir
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome - Coronavirus
mGY	Megagray
mg/L	Miligramas por Litro
mmHg	Milímetros de Mercúrio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PCR	Proteína-C Reativa
PCT	Procalcitonina
pH	Potencial de Hidrogênio
PPT	Parto Pré-Termo
RCF	Restrição do Crescimento Fetal
RCOG	Royal College of Gynecologists
RPM-PT	Rutura Prematura de Membranas Pré-Termo
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
RX	Radiografia
SARS-CoV-1	Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda – Coronavírus 1
SARS-CoV-2	Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda – Coronavírus 2
SDRA	Acute Respiratory Distress Syndrome
TC	Tomografia Computarizada
TGF-β	Tissue Growth Factor Beta
Th	T-helper
TMPRSS2	Protease Transmembrana Serina 2
TV	Transmissão Vertical
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCIN	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

UNICEF
VSR
 $\mu\text{g/ml}$

Fundo das Nações Unidas Para a Infância
Vírus Sincial Respiratório
Microgramas por Mililitro

1. Introdução

Em Dezembro de 2019, um surto de doença respiratória surgiu na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China (1–4). A 9 de Janeiro de 2020, uma nova mutação de coronavírus foi identificada como causa da doença, sendo cientificamente conhecida como Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (4). A doença foi oficialmente denominada Doença Coronavírus 19 (COVID-19) pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a 30 de Janeiro de 2020 (3,5). A partir de então, a infeção ultrapassou as fronteiras chinesas e disseminou-se rapidamente a uma escala mundial, sendo declarada uma pandemia a 11 de Março de 2020 (3,4).

Atualmente, o número de infetados pela COVID-19 continua a subir diariamente, desafiando os serviços de saúde e levando a elevados índices de mortalidade, que variam de acordo com as características epidemiológicas e sociais de cada país (2,4).

Os coronavírus, pertencentes à família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales* (2), podem cruzar a barreiras das espécies e tornar-se patógenos humanos. Todos os coronavírus humanos identificados têm origem em reservatórios animais, incluindo animais domésticos, como ratos domésticos, e morcegos (7).

Estes vírus causam, habitualmente, infeções respiratórias e do trato gastrointestinal, podendo estas ser ligeiras, moderadas ou severas. No entanto, a maioria das estirpes de coronavírus está associada a doença ligeira, sendo vírus aparentemente benignos (6–8).

Dos sete principais coronavírus humanos conhecidos, quatro deles (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E e HCoV-NL63) causam, geralmente, infeções respiratórias ligeiras. MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome - Coronavírus), SARS-CoV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavírus 1) e SARS-CoV-2 provocam infeções respiratórias mais graves (9).

Os coronavírus humanos podem ser classificados em alfa ou beta-coronavírus, sendo o SARS-CoV-2 um beta-coronavírus (9). O SARS-CoV-2 possui uma sequência genómica cerca de 80% e 50% semelhante à de SARS-CoV-1 e MERS-CoV, respectivamente (8,10–13).

Os coronavírus são vírus de RNA de cadeia simples que estão envolvidos em, aproximadamente, 32 quilobases. O genoma de RNA viral está alojado dentro de um

nucleocapsídeo, que por sua vez está contido num envelope viral. Este envelope compreende três proteínas distintas: uma proteína de membrana e uma proteína de envelope, ambas diretamente responsáveis pela montagem viral, bem como uma proteína *spike*, que medeia a entrada do vírus nas células hospedeiras. As proteínas *spike*, ou proteínas de pico, são marcadores expostos à superfície e, quando observadas ao microscópio electrónico, criam uma aparência semelhante a uma coroa. Estas desempenham um papel crítico no início da infecção humana, induzindo a resposta imune no hospedeiro (7).

A proteína *spike* é composta por duas subunidades que facilitam a ligação do vírus ao hospedeiro. O domínio S1 da proteína *spike* atua na ligação viral e na fixação à membrana da célula hospedeira. Vários receptores na membrana da célula humana, que estão envolvidos na ligação da subunidade S1, foram identificados até ao momento, incluindo a Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ACE2), a Dipeptidilpeptidase (CD26), a Ezrina e Ciclofilinas. O domínio S2 é responsável pela fusão das membranas viral e da célula hospedeira, permitindo que o genoma de SARS-CoV-2 entre na célula hospedeira. Este processo envolve uma interação complexa entre o vírus e o hospedeiro, culminando numa rápida replicação viral dentro das células-alvo (7).

Assim, o SARS-CoV-2 infeta as células epiteliais respiratórias do hospedeiro através da ACE2, uma aminopeptidase ligada à membrana, que funciona como receptor putativo. Embora a ACE2 seja expressa predominantemente nas células alveolares tipo II do pulmão, este receptor também está presente em vários locais extrapulmonares e ao longo do trato digestivo, incluindo a mucosa oral. Portanto, doentes com COVID-19 manifestam um espectro de sintomas do trato respiratório superior e inferior e de sintomas gastrointestinais (14,15). Estudos sugerem que a expressão da ACE2 é atenuada no sexo feminino, em conformidade com a observação epidemiológica que a maioria das infeções ocorre em homens (14).

A COVID-19 é transmitida, principalmente, por contacto próximo com indivíduos infetados, sejam estes sintomáticos ou assintomáticos. Quando o indivíduo infetado tosse, espirra ou fala, as gotículas respiratórias são espalhadas no ar, sendo inaladas e atingindo as membranas mucosas da boca, nariz ou olhos do indivíduo susceptível. A transmissão também pode ocorrer através do contacto com objetos ou superfícies contaminadas e via fecal-oral (4,15–18).

SARS-CoV-2 é um vírus que acarreta uma taxa de contágio elevada, podendo duas a três pessoas ser infetadas a partir de um doente índice (7,14).

O período de incubação de SARS-CoV-2 é de 2 a 14 dias e a sua disseminação pode ocorrer antes do início dos sintomas (7). Mais frequentemente, o período de incubação varia entre 4 a 8 dias (19).

Assim, a contenção de SARS-CoV-2 provou ser excepcionalmente difícil devido à disseminação assintomática e pré-sintomática da doença, bem como à transmissão relativamente elevada de pessoa para pessoa. À medida que o vírus se desloca de um hospedeiro para outro pode sofrer mutações (7).

Estima-se que o vírus tem uma semi-vida de 1,1 horas, sendo detetado em aerossóis até 3 horas após a sua contaminação, e em superfícies de plástico e de aço inoxidável até 72 horas (7).

A COVID-19 pode apresentar-se com um largo espectro sintomatológico (5). Aproximadamente 80% das infeções por SARS-CoV-2 são leves, com sintomas semelhantes aos da gripe comum, ou assintomáticas; 15% são graves, com necessidade de hospitalização e oxigenoterapia; e 5% são críticas, com necessidade de ventilação mecânica (7,14,17). A mortalidade da COVID-19 é de 1% a 2% na população geral (12).

Esta variação na gravidade do quadro clínico sucede porque os indivíduos com comorbilidades prévias são menos aptos a eliminar o vírus do seu organismo, sendo mais provável que a infeção alcance os pulmões, causando pneumonia (5). Imunocomprometidos, idosos e adultos com comorbilidades são mais susceptíveis à infeção, possuindo um maior risco de desenvolver doença grave (4,5,17,18,20). Doenças como diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e respiratórias estão significativamente associadas a complicações e a uma taxa de mortalidade mais elevada (7,8,13,15,17,18,21–23). Contudo, formas severas da doença também já foram identificadas na população jovem (20,24).

Um componente crítico na gestão de qualquer doença transmissível é o cuidado das populações vulneráveis. A COVID-19 representa uma grave emergência de saúde pública, sendo particularmente mortal nessas populações (14). Apesar da preocupação dos agentes de saúde internacionais, as evidências científicas sobre o novo coronavírus ainda são escassas e não se sabe como a infeção se comporta em populações mais susceptíveis a doenças virais, como as mulheres grávidas (4,5).

Verificou-se uma subida do número de casos nos jovens, incluindo mulheres em idade fértil e grávidas, tornando-se um tema cada vez mais preocupante, uma vez que a apresentação clínica da COVID-19 e as suas consequências, tanto para a mãe como para

o feto, ainda não são totalmente compreendidas (1). Neste sentido, é imprescindível a identificação e a proteção das mulheres grávidas com COVID-19 (26).

Embora SARS-CoV-2 possa infectar qualquer pessoa, as mulheres grávidas podem ser mais suscetíveis a esta infecção viral devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez (22,28). As alterações a nível hormonal, imunológico e anatómico podem predispor as grávidas infetadas a uma deterioração clínica mais rápida e a um maior risco de complicações ao longo do curso da doença (9,15,25).

As infecções virais têm sido associadas a resultados adversos materno-fetais (22,28). Tanto SARS-CoV-1 como MERS-CoV foram associados a taxas de mortalidade elevadas e complicações graves durante a gravidez (8). Dados sobre o vírus Influenza também revelaram desfechos adversos nas doentes grávidas (9).

Além disso, a população obstétrica está sujeita a múltiplas interações com o sistema de saúde, aumentando a probabilidade de infeção pela maior exposição a locais de risco (17).

Atualmente, a incidência da infeção por SARS-CoV-2 nas grávidas ainda não é clara, pois o rastreio universal para SARS-CoV-2, geralmente, não é realizado, exceto se na presença de sintomas ou à admissão para o bloco de partos (18). No entanto, calcula-se que uma em cada dez mulheres grávidas, atendidas ou admitidas no hospital por qualquer motivo, têm suspeita ou confirmação de COVID-19 (29).

2.Objetivos

Com base nas revisões sistemáticas publicadas até 31/01/2021, elaboramos a presente revisão descritiva sobre a repercussão da infecção por COVID-19 na gravidez, quanto a:

1. Susceptibilidade da grávida à infecção por COVID-19 *versus* a população em geral
2. Comparação dos sinais, sintomas e dados laboratoriais e radiológicos da COVID-19 observados em grávidas, com os da população geral
3. Clínica e exames complementares de diagnóstico na doença grave
4. Risco de transmissão materno-fetal
5. Risco de complicações materno-fetais:
 - a. Aborto Espontâneo
 - b. Diabetes Gestacional
 - c. Doença Hipertensiva da gravidez
 - d. Parto Pré-Termo
 - e. Restrição do Crescimento Fetal
 - f. Via de parto
 - g. Mortalidade materna
 - h. Asfixia fetal à nascença
 - i. Mortalidade perinatal do recém-nascido
6. Terapêuticas instituídas
7. Sugestão de condutas clínicas para grávidas COVID-19 positivas

3. Metodologia

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica através da base de dados PubMed, entre Setembro de 2020 e Janeiro de 2021, utilizando os termos de pesquisa “COVID-19” e “pregnancy”, Systematic Reviews. Foram excluídos os artigos que não se enquadrassem no período de publicação pesquisado (submetidos na plataforma após 31 de Janeiro de 2021), artigos que tivessem sido publicados em outro idioma que o inglês, artigos repetidos em publicações diferentes ou artigos que não tivéssemos acesso.

Após a aplicação destes métodos de exclusão, encontraram-se 60 artigos. Foi realizada a leitura dos mesmos e apenas os de maior relevância foram utilizados para a elaboração deste trabalho.

4. Resultados e Discussão

4.1 Susceptibilidade da grávida à infecção por COVID-19 *versus* a população em geral

4.1.1 Importância das alterações fisiológicas e imunológicas na gravidez

A gravidez é um estado particularmente suscetível a doenças infecciosas (30). As doenças respiratórias virais podem levar a um risco acrescido de complicações obstétricas e desfechos perinatais adversos, principalmente, devido às alterações na resposta imunológica da grávida (30).

A susceptibilidade a infecções em geral durante a gravidez acontece, particularmente, quando o sistema cardiorrespiratório é afetado, com uma tendência de agravamento dado à baixa tolerância à hipoxemia, levando a uma rápida progressão para insuficiência respiratória (4,6,14).

A vasodilatação mediada pela progesterona aumenta o edema das mucosas e causa rinite e epistaxis (3,14). Estas alterações fisiológicas podem mascarar o sintoma de coriza da COVID-19, atrasando o seu diagnóstico e levando à disseminação viral para a comunidade (14).

A dispneia fisiológica, que acontece devido ao aumento das necessidades de oxigênio materno, consequente à aceleração do metabolismo, à anemia gestacional e ao consumo de oxigênio fetal, é comum na gravidez e deve ser diferenciada da dispneia patológica (14).

O fluido pulmonar está aumentado durante a gravidez e o diafragma é elevado 4 a 5 centímetros para abranger o feto em crescimento (3,13). Além disso, os índices respiratórios estão alterados, sobretudo durante o terceiro trimestre de gestação: a capacidade residual funcional, os volumes expiratórios finais e os volumes residuais diminuem continuamente desde o início da gravidez devido à imobilização diafragmática pelo útero, resultando na redução da capacidade pulmonar total e na incapacidade de drenar as secreções pulmonares de forma eficiente (6,14,26,31,32).

Assim, a pneumonia por COVID-19 pode progredir rapidamente de consolidação bilateral focal para difusa (14).

A inibição da função imune mediada por células, induzida pelas hormonas produzidas durante a gravidez, como a progesterona e a hormona gonadotrófica coriônica humana (hCG), também desencadeia alterações nas trocas gasosas e, inerentemente, promove um estado de alcalose respiratória devido à hipoventilação alveolar (6).

A diminuição da atividade das células *natural killer* e da proporção de células *T-helper* (Th) circulantes leva a uma resposta imunológica celular reduzida, de forma a prevenir o reconhecimento materno de antígenos fetais e, assim, proteger o feto. Estas adaptações imunológicas tornam-se mais proeminentes no segundo e no terceiro trimestres de gravidez (6). O predomínio do sistema *T-helper 2* (Th2) durante a gestação, promovido por concentrações mais elevadas de estradiol e progesterona, conduz a um desvio em direção à imunidade humoral, ao invés da imunidade mediada por células *T-helper 1* (Th1), aumentando a susceptibilidade materna a patógenos intracelulares, como os vírus (3,14,26).

As citocinas produzidas pelos linfócitos Th regulam a imunidade e a inflamação. As citocinas do tipo Th1 são microbicidas e pró-inflamatórias e incluem o interferon-gama (IFN-g) e as interleucinas (IL)-1a, IL-1b, IL-6 e IL-12. Em contraste, as citocinas do tipo Th2 são anti-inflamatórias e compreendem as IL-4, IL-10, IL-13 e o fator transformador de crescimento-beta (TGF-b) (14). Na gravidez normal, as citocinas anti-inflamatórias são secretadas para o meio intrauterino. Da mesma forma, nos doentes com COVID-19, existe um aumento da secreção de citocinas Th2 que suprime a inflamação. Isto sugere que, durante a gestação, o ambiente anti-inflamatório é preservado (13). O predomínio de citocinas Th2, promovido pela gravidez e pela COVID-19, pode suprimir a sintomatologia da COVID-19 nas mulheres grávidas (13).

No entanto, quando infetadas com COVID-19, as mulheres grávidas podem ter um risco mais elevado de complicações da infeção e de desenvolver doença grave, comparativamente à população geral (13).

4.1.2 Importância da susceptibilidade da mulher grávida a infeções respiratórias

A pneumonia viral é a infecção grave mais comum durante a gestação e está associada ao aumento da morbimortalidade em mulheres grávidas (2,4,31,32). Um quinto das grávidas com pneumonia apresenta insuficiência respiratória, com necessidade de ventilação mecânica (3,32). Na verdade, a pneumonia viral é, habitualmente, mais grave e menos responsiva ao tratamento em comparação com a pneumonia bacteriana, em mulheres grávidas (3).

Sabe-se que a pneumonia durante a gravidez está associada a complicações obstétricas como baixo peso ao nascer, parto pré-termo (PPT), parto via cesariana, pré-eclâmpsia/eclâmpsia e Índice de Apgar (IA) inferior a 7 aos 5 minutos (3).

No que diz respeito ao feto e ao recém-nascido, a imaturidade dos sistemas imunes inato e adaptativo torna-os altamente suscetíveis a infecções. A desregulação de citocinas e a ativação da cascata do complemento, associadas à infecção, podem ter consequências deletérias para o desenvolvimento e para a função cerebral do feto (3,26).

O vírus Influenza H1N1 provocou elevadas taxas de mortalidade e de internamento na unidade de cuidados intensivos (UCI) entre as grávidas infetadas (1), assim como o vírus Influenza sazonal pode predispor as grávidas a complicações graves (24) e ao risco de PPT, particularmente, quando contraído no terceiro trimestre de gravidez (1,4). Refere-se, também, uma taxa mais elevada de aborto espontâneo nestas doentes. Este facto pode ser devido à resposta inflamatória materna à infecção, ao invés do efeito placentário direto induzido pelo vírus (32).

Um estudo em grávidas infectadas com Influenza H1N1 observou uma taxa mais elevada de morte fetal entre as mulheres grávidas que faleceram conseqüentemente à infecção, comparativamente àquelas que recuperaram. Os autores relataram que o tratamento antiviral precoce (instituído 48 a 72 horas após o início dos sintomas) foi um fator protetor, e que uma ida aos serviços de saúde devido a um episódio de Influenza, antes do internamento hospitalar, constituiu um fator de risco para a morte fetal (32).

Fisiologicamente, a gravidez agrava a infecção por Influenza devido à eliminação viral ineficaz, ao aumento da expressão pulmonar de IL-6, de IL-1 e do fator estimulador da colónia de granulócitos (G-CSF) e ao aumento do stress fisiológico nos pulmões, influenciado por alterações nos níveis de prostaglandinas e de progesterona (14).

Em gestações afetadas pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), a taxa de PPT foi de 29%, sendo muito superior à taxa de 13% observada em grávidas não infectadas (32).

Outros vírus, como o Citomegalovírus (CMV), podem estar associados a PPT, corioamnionite e anomalias congênitas do sistema nervoso central do recém-nascido. Além disso, a passagem transplacentária deste vírus acarreta efeitos adversos para o feto (16).

O conhecimento adquirido com surtos anteriores de coronavírus sugere que as mulheres grávidas e os seus filhos são particularmente susceptíveis a resultados funestos, possuindo um pior prognóstico comparativamente às mulheres não grávidas (3,9,18,26).

Nas últimas duas décadas, o coronavírus foi responsável por duas grandes epidemias: SARS-CoV-1, em 2002-2003 (18,26), que infetou 8098 pessoas, tendo uma taxa de mortalidade de 10%, e MERS-CoV, em 2012 (18), que infetou 2519 pessoas, tendo uma mortalidade de 35% (2,12,14). O SARS-CoV-2 compartilha várias características com SARS-CoV-1 e MERS-CoV, e parece ter um potencial patogénico semelhante (24). Assim, o conhecimento sobre SARS-CoV-1 e MERS-CoV pode fornecer informações relevantes sobre os efeitos da COVID-19 durante a gravidez (8).

A elevada mortalidade destas infeções está associada a insuficiência respiratória progressiva e sepsis. Isto pode dever-se à maior predisposição para a sobreinfeção bacteriana, que causa lesão direta da mucosa, desregulação da resposta imunológica e alterações no microbioma respiratório após a pneumonia viral. Além disso, a deterioração clínica materna pós-natal pode obrigar à necessidade de monitorização ventilatória contínua (14). Verificaram-se, também, taxas mais elevadas de entubação endotraqueal, admissão na UCI e insuficiência renal nas grávidas infetadas (33). O SARS-CoV-1 exibiu uma taxa de mortalidade de 25% e uma taxa de admissões na UCI de 50%, em mulheres grávidas (1,13,18,23,26). Estas taxas foram mais elevadas em relação às taxas verificadas na população geral infetada (7). SARS-CoV-1 também foi associado a uma maior incidência de aborto espontâneo, PPT, restrição do crescimento fetal (RCF) (8,16,18,26,34,35), e rotura prematura de membranas pré-termo (RPM-PT) (25). As taxas de sofrimento fetal e de morte perinatal foram de 33,3% e de 10%, respectivamente (25).

Nenhum estudo sobre SARS-CoV-1 reportou IA inferior a 7 aos 5 minutos, asfíxia neonatal ou admissão na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) (25), e num

estudo, quatro de sete doentes grávidas sofreram PPT, maioritariamente devido ao agravamento da situação clínica materna (7). Dos recém-nascidos que nasceram 5 a 7 semanas após o início da infeção por SARS-CoV-1, observou-se RCF e deposição de fibrina nas respectivas placentas (7). Após a avaliação de placentas de mulheres infetadas com SARS-CoV-1, observaram-se características histopatológicas de dano hipóxico. Estas alterações foram relacionadas com o aumento do tempo desde o início dos sintomas até ao parto (6). No entanto, não houve evidências de RNA viral nas amostras de placenta, sangue do cordão umbilical, líquido amniótico ou leite materno (7).

MERS-CoV apresentou taxas de morte fetal *in utero* de 30%, de PPT de 33% (16), de mortalidade perinatal de 33% e de mortalidade materna de 40% (25). Também foram reportadas taxas de pré-eclampsia de 19% e de parto via cesariana de 61,8%. A infeção por MERS-CoV não foi associada a taxas mais elevadas de aborto espontâneo, RPM-PT e RCF (5). Segundo um estudo, de onze grávidas infetadas com MERS-CoV, sete foram admitidas na UCI e três faleceram, sendo que apenas uma delas possuía uma comorbilidade (asma) (7,18). Quanto aos recém-nascidos, não se verificou sofrimento fetal, IA inferior a 7 aos 5 minutos, asfixia neonatal nem admissão na UCIN (5), mas foram registadas três mortes neonatais (18).

Não existe evidência de que possa ocorrer transmissão vertical (TV) em infeções por SARS-CoV-1 e MERS-CoV (1,6,10,12,35,36). É possível especular que as complicações neonatais relatadas estariam relacionadas com a deterioração clínica materna durante a gravidez e o parto, ao invés de serem causadas pela TV da infeção (9).

Comparativamente ao SARS-CoV-1 e ao MERS-CoV, o SARS-CoV-2 é de mais fácil transmissão (3,20). No entanto, o prognóstico da COVID-19 materna parece mais favorável em comparação com o das infeções por SARS-CoV-1 e MERS-CoV (9,14,23). É de notar que as taxas de admissão na UCI, a necessidade de ventilação mecânica e a mortalidade materna foram notoriamente mais baixas em grávidas com COVID-19, comparativamente às grávidas infetadas com SARS-CoV-1 e MERS-CoV (2,6,13,25).

4.2 Comparação dos sinais, sintomas e dados laboratoriais e radiológicos da COVID-19 observados em grávidas com os da população geral

4.2.1 Sinais e sintomas

Na população em geral infetada pelo SARS-CoV-2, a febre é um sintoma extremamente comum, tendo uma prevalência de 84% nos doentes hospitalizados. A presença de febre mostrou uma forte associação com o estado clínico da doença, sendo que os doentes com doença grave apresentaram mais frequentemente febre do que os doentes com doença ligeira (89% *versus* 77%). Entre os doentes inicialmente assintomáticos, a prevalência de febre em algum momento ao longo do curso da infecção foi de 16%. Contudo, a presença de febre como sintoma inicial varia muito de doente para doente (19).

A tosse e a dispneia são dois sintomas bastante comuns da COVID-19, apresentando taxas de prevalência até 92% e 81%, respectivamente, em doentes internados. Estes sintomas também parecem estar associados à gravidade da doença. Contudo, a dispneia é um sintoma incomum na fase inicial da doença, estando presente em até 51% dos doentes com COVID-19 grave (19).

A fadiga e os sintomas gastrointestinais tendem a ser mais comuns nos doentes com COVID-19 ligeira e menos frequentes naqueles com doença grave (19).

A odinofagia foi observada em 8% a 12% e a cefaleia em 10% a 14% dos doentes nos vários estádios de gravidade da COVID-19. Estes dois sintomas não parecem estar associados à gravidade da doença (19).

A pneumonia é comum na infecção por SARS-CoV-2, apresentando uma prevalência igual ou superior a 50%. Esta prevalência é elevada entre os doentes hospitalizados (87%), com tendência a aumentar de acordo com a gravidade da doença (19).

Várias infecções virais na gravidez são assintomáticas ou apresentam-se com poucos sintomas. Por exemplo, menos de 5% das infecções pelo CMV são sintomáticas na

gravidez. Da mesma forma, na infecção por toxoplasmose, apenas cerca de 10% das mulheres grávidas são sintomáticas (13).

A gripe comum é outra infecção viral comum durante a gravidez e, geralmente, apresenta-se com febre, tosse, rinorreia e sintomas inespecíficos, como cefaleia, fadiga e mialgia. Estes sintomas são mais intensos no terceiro trimestre de gravidez devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação. De forma semelhante, na COVID-19, também se observam mais mulheres grávidas sintomáticas no terceiro trimestre (13).

A febre (40%) e a tosse (39%) foram os sintomas mais frequentemente observados em mulheres grávidas com COVID-19 (13,15,20,29,37–39). Este dado sugere que os sintomas da COVID-19 na gravidez são semelhantes aos da população em geral (20,38). A febre também é o sinal mais prevalente da doença nas mulheres grávidas infectadas, podendo estar presente tanto à admissão hospitalar como no período pós-parto (1,10,11,13,14,32,35,38), e as mulheres grávidas mais velhas têm uma prevalência de febre significativamente mais elevada (11).

Estudos também revelaram uma prevalência elevada de dispneia e fadiga nas grávidas com COVID-19, tal como se verifica na população geral (1,4,8,11,14,16–18,24,26,33).

Outros sinais e sintomas associados incluem cefaleia, coriza, mal-estar geral, sudorese, odinofagia, mialgias, ageusia, anósmia, toracalгия e sintomas gastrointestinais. Estes, mesmo ocorrendo com menor frequência, devem ser tidos em consideração de forma a estabelecer um diagnóstico precoce (4,7,9,13,16,24,26,32,35,37).

Embora anosmia e disgeusia sejam sintomas comuns em alguns estudos sobre a COVID-19 na população geral, o número de artigos que relatam estes sintomas em mulheres grávidas é escasso (13).

Os sintomas gastrointestinais incluem diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos e anorexia, por ordem decrescente de prevalência. Estes sintomas devem-se, não só, à presença de receptores de ACE2 nas células intestinais, nos hepatócitos e nos colangiócitos, como também aos distúrbios na flora intestinal causados pelo vírus (15). As mudanças na composição e na função do trato gastrointestinal e da flora do trato respiratório podem influenciar-se mutuamente. Este efeito é chamado de "eixo intestino-pulmão" e pode explicar por que é que os doentes com COVID-19 têm sintomas gastrointestinais (15).

Está documentado que 10,6% dos doentes infectados por SARS-CoV-1 e 30% dos doentes com MERS-CoV apresentaram queixas de diarreia. Na verdade, evidências científicas sugerem que 2% a 33% dos doentes com COVID-19 apresentaram diarreia e alguns estudos demonstraram a presença de SARS-CoV-2 nas amostras de fezes. Assim, a presença de sintomas gastrointestinais, com ou sem sintomas respiratórios, pode ser um sinal de alerta para a COVID-19 (15), sendo a prevalência de sintomas gastrointestinais mais baixa em mulheres grávidas, comparativamente à população geral (15).

Refere-se que também podem existir manifestações renais, hepáticas, cardíacas, neurológicas e hematológicas nas grávidas com COVID-19 (35).

É de frisar o curso mais prolongado e inespecífico da COVID-19 durante a gravidez, e até seis semanas após o parto (20). Estudos demonstraram discrepâncias entre a sintomatologia observada na população geral e nas mulheres grávidas. De facto, as grávidas com COVID-19 parecem manifestar menos sintomas em comparação com a população geral (1,6,8,20,23,29,30), com uma grande proporção sendo assintomática e apirética à apresentação (1,6,35).

Observou-se uma menor prevalência de febre, tosse e dispneia nas doentes grávidas, comparativamente à população geral (28%, 51% e 21% *versus* 83%, 82% e 31%, respectivamente). Isto indica que as mulheres grávidas apresentam, habitualmente, doença mais branda, comparativamente à população geral (8,13,20,29,30).

As diferenças entre a sintomatologia apresentada na população geral e nas mulheres grávidas com COVID-19 podem estar relacionadas com a avaliação não estruturada dos sintomas, com os critérios para a realização do teste para a detecção de SARS-CoV-2 ou com as alterações imunológicas induzidas pela gravidez (37).

Provavelmente, a elevada percentagem de grávidas assintomáticas deve-se ao facto destas realizarem um maior número de testes, em comparação com a população geral (20).

Por outro lado, devemos considerar que algumas das grávidas inicialmente assintomáticas podem ter desenvolvido sintomas posteriormente, ou seja, eram pré-sintomáticas e não assintomáticas (13).

Outra teoria é que as grávidas SARS-CoV-2 positivas têm uma idade mais jovem e possuem menos comorbidades, como hipertensão e diabetes, comparativamente à população geral com COVID-19 (30).

As mulheres produzem um nível mais elevado do anticorpo IgG anti-SARS-CoV-2, principalmente, na fase inicial da doença, relativamente aos homens. Este também pode ser um motivo pelo qual as características clínicas das mulheres grávidas infetadas são mais ligeiras, comparativamente à população geral (23).

É de notar que os sintomas da COVID-19 tiveram início antes do parto na maioria das grávidas, variando entre 1 e 28 dias, com uma média de 9,26 dias entre o início sintomático e o parto (9). Noutros estudos, o intervalo entre o início dos sintomas e o parto foi de 1 a 7 dias (13,40).

Também se relataram casos em que o início sintomático, nomeadamente, o início de febre, surgiu apenas no período pós-parto (32,40). É de referir que a febre após o parto pode ter diversas etiologias não relacionadas com a COVID-19 que devem ser descartadas (25).

A maioria dos estudos relatou a sintomatologia das grávidas sem especificar a idade gestacional, portanto, é difícil determinar se nos primeiros trimestres de gestação as doentes teriam apresentações clínicas distintas das que surgem no último trimestre. Mas, provavelmente, a apresentação clínica não deve modificar-se consoante a idade gestacional (32).

4.2.2 Achados Laboratoriais

As alterações laboratoriais mais frequentemente encontradas nas grávidas COVID-19 positivas incluem, por ordem decrescente, linfopenia, aumento da PCR (> 10 miligramas por litro (mg/L)), leucocitose, trombocitopenia e aumento da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) (1,2,9,11,13,16,18,26,29,32,33,35–37). Estas alterações analíticas também são relatadas na população em geral (5,24,30,35). Outras alterações laboratoriais observadas em mulheres grávidas infetadas incluem neutrofilia, leucopenia, elevação de D-dímeros, elevação da procalcitonina (PCT), elevação da IL-6, diminuição da albumina, anemia, elevação da fosfatase alcalina, eosinopenia, prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e diminuição do fibrogénio (19,32,35).

Várias alterações laboratoriais mostraram uma tendência semelhante ou aumentada em mulheres grávidas com COVID-19, comparativamente à população geral. A diferença entre os valores observados nos doentes da população geral e nas doentes grávidas deve-se, provavelmente, às alterações na resposta imune durante a gravidez (30).

Os valores de linfopenia e de neutrofilia parecem ser mais exuberantes na população grávida com COVID-19, comparativamente à população geral infetada. Realça-se que, nas epidemias de SARS-CoV-1 e MERS-CoV, a linfopenia e/ou neutrofilia também foram observadas (35). Na população geral com COVID-19, 20% dos doentes assintomáticos e 84% dos doentes com COVID-19 severa apresentam linfopenia. Nas doentes grávidas, esta taxa é de 50% (19).

A elevação da PCR foi um dos achados laboratoriais mais comuns da COVID-19 na população em geral, tanto nos doentes graves como nos doentes ligeiros, pelo que não parece estar relacionada à gravidade da doença (19). É de notar que o aumento da PCR também parece ser mais prevalente em grávidas com COVID-19, comparativamente à população geral (13).

A leucocitose foi mais frequentemente observada em grávidas do que na população geral com COVID-19 (13). Contudo, sabe-se que a contagem de leucócitos se encontra aumentada nas mulheres grávidas, sendo fisiológica e inerente à gestação, dado ao aumento dos níveis de corticosteroides e estrogénio. Este aumento é mais proeminente no terceiro trimestre de gravidez (13,30).

A leucopenia foi descrita em 20% dos doentes assintomáticos positivos para SARS-CoV-2 (19). Destaca-se que a presença de leucopenia e de linfopenia é útil para distinguir infecções virais de infecções bacterianas (25).

Doentes hospitalizados revelaram uma prevalência de trombocitopenia de 12%, sendo esta percentagem decrescente conforme o aumento da gravidade da COVID-19 (19).

Danos hepáticos causados por SARS-CoV-2, com repercussão nos testes de função hepática e nos níveis de bilirrubina, também foram relatados (15).

Nos doentes assintomáticos, a ALT raramente se encontra elevada. A prevalência geral de elevação da ALT foi de 21%. Estima-se que a elevação dos níveis ALT aumenta de acordo com o agravamento da COVID-19. De facto, naqueles com COVID-19 severa, o aumento da ALT foi de 40% (19).

Na população geral, doentes com COVID-19 grave mostraram um aumento mais acentuado dos níveis de AST, comparativamente aos doentes com doença ligeira, sendo a taxa geral de elevação de AST de 16% a 61% (19).

Níveis elevados de D-dímeros foram observados mais frequentemente em doentes com COVID-19 grave, comparativamente aos doentes com doença ligeira, na população geral (19). A elevação de D-dímeros foi um achado laboratorial comum em doentes grávidas, exibindo uma taxa de 75% (37). É de notar que o aumento dos D-dímeros (superior a 20 microgramas por mililitro ($\mu\text{g}/\text{mL}$)) pode estar associado a maiores taxas de morbidade e mortalidade. Todavia, como a gravidez é conhecida por estar associada à elevação fisiológica de D-dímeros e a pró-coagulabilidade, as implicações da elevação de D-dímeros neste contexto permanecem obscuras (35).

4.2.3 Achados e exames Imagiológicos

A prevalência de achados característicos da COVID-19 na TC torácica foi de 89% na população em geral positiva para SARS-CoV-2 e nenhum estudo mostrou prevalências abaixo dos 50%. Embora as alterações pulmonares pareçam ser comuns mesmo na doença leve, uma TC torácica sem alterações não pode excluir a suspeita de infecção (19).

As opacidades em vidro despolido estão presentes em, pelo menos, 40% dos doentes, excepto naqueles com doença muito inicial. Entre os doentes hospitalizados, a taxa destas alterações parece diminuir de acordo com o aumento da gravidade da doença (19). Estes achados são semelhantes àqueles observados noutros tipos de pneumonias virais, incluindo as infeções por SARS-CoV-1 e MERS-CoV (19).

O envolvimento bilateral e periférico pulmonar foi frequentemente documentado na COVID-19. Em infeções por SARS-CoV-1, estas alterações também foram descritas, sugerindo que estes achados imagiológicos são comuns em doenças causadas por coronavírus (19).

Em doentes com COVID-19, consolidações do parênquima pulmonar foram menos reportadas do que as opacidades em vidro despolido, principalmente nos doentes com doença inicial (19). Isto sugere que a probabilidade decrescente de opacidades em vidro despolido com o aumento da gravidade da doença pode ser devido à evolução natural

da COVID-19, pois a presença de consolidações representa um estágio mais avançado de lesão pulmonar (19).

A maioria das grávidas hospitalizadas com COVID-19 também apresentou sinais imagiológicos sugestivos de pneumonia viral, tanto na Radiografia (RX) como na TC do tórax (2,9,17,32,33). Na RX torácica, o achado predominante é a sombra periférica do espaço aéreo (14). Os achados típicos de pneumonia por COVID-19 em mulheres grávidas na TC torácica são as opacidades em vidro despolido, tal como se verifica na população geral (4,9,13,14,16,19,35). As opacidades em vidro despolido são, normalmente, multifocais e irregulares, com distribuição periférica ou posterior (13,32,35). As grávidas podem apresentar taxas mais baixas de opacidades em vidro despolido, em comparação com a população geral (77,2% *versus* 88,0%) (35).

A maioria dos doentes apresenta envolvimento pulmonar bilateral (13,32), no entanto, as grávidas podem ter uma prevalência ligeiramente menor de envolvimento pulmonar bilateral (69,4% *versus* 79-87,5%), o que também é consistente com os dados já publicados que sugerem taxas mais baixas de doença bilateral na população jovem (35).

A gravidez constitui um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de derrame pleural, pelo que as grávidas apresentaram taxas mais elevadas de derrame pleural, comparativamente à população geral (30,0% *versus* 5,0%) (13,35). Também se observaram taxas mais elevadas de consolidação pulmonar em grávidas com COVID-19, comparativamente à população geral (40,9% *versus* 21,0–31,8%) (13,35).

Considerando que o derrame pleural e a consolidação pulmonar são indicativos de progressão para doença grave, as grávidas com COVID-19 podem apresentar mais frequentemente achados falçamente sugestivos de doença avançada na TC de tórax, comparativamente à população geral (35).

Como já foi explicado, as alterações anatómicas e fisiológicas inerentes à gestação podem levar ao desenvolvimento de pneumonia consolidativa nas doentes grávidas (14,35). Além disso, as alterações imunológicas da gravidez podem predispor as doentes a lesão pulmonar aguda devido a uma resposta inflamatória mais forte, explicando a menor prevalência de opacidades em vidro despolido e a maior prevalência de consolidações pulmonares encontradas nas grávidas com COVID-19, comparativamente à população geral (35). A base patológica dessas alterações pode ser devida à infiltração de células inflamatórias e espessamento intersticial, exsudação celular e formação de membrana hialina (25).

No início da pandemia, antes dos *kits* de teste de *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) se tornarem amplamente disponíveis, a TC de tórax era utilizada para confirmar o diagnóstico e monitorizar a progressão da doença, mesmo nas doentes grávidas. À medida que o conhecimento da doença se tornou mais disseminado e os *kits* prontamente disponíveis, o uso da TC de tórax foi, desde então, reduzido em muitas instituições (35). Atualmente, o teste de RT-PCR para a detecção de SARS-CoV-2 no exsudado nasofaríngeo é o *gold standard* para o diagnóstico da COVID-19 (8). No entanto, estudos indicam que a TC é mais sensível do que o teste de RT-PCR para o diagnóstico da COVID-19, além de mais precisa e rápida, apresentando um menor número de falsos-negativos nas grávidas infetadas (3,4,6,9,16). Contudo, os exames de imagem não substituem a confirmação molecular de SARS-CoV-2 (4,5,14), pois as infeções pulmonares podem ser causadas por diferentes agentes etiológicos, como vírus e bactérias. Os exames de imagem apresentam alta sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico de COVID-19 (5), devendo ser usados para avaliar e monitorizar estas infeções na população geral (5,8,9).

Embora algumas diretrizes sugiram que o uso da TC por rotina deve ser evitado durante a gravidez, devido ao risco de exposição à radiação ionizante e ao seu possível efeito teratogénico (4,8,14,16,23,35), a TC pode ser utilizada com segurança se forem implementadas as medidas de proteção adequadas e se forem adotados protocolos de baixa dosagem de radiação (9,23,35). Um escudo de irradiação abdominal sobre o útero pode ser colocado para proteção fetal, de modo a excluir o feto do feixe primário e, desta forma, a minimizar a exposição à radiação ionizante (8,9,23). Recomenda-se que a dose de radiação seja de 0,03 megagray (mGy) e a exposição a doses inferiores a 50 mGy não parece estar associada ao aumento do risco de anomalias neurológicas fetais ou ao risco de aborto espontâneo (14,23).

A RX torácica também pode ser realizada, como meio complementar de diagnóstico, de forma rápida e fácil à beira do leito, mas a TC de tórax é mais sensível nos estágios iniciais da infeção (8).

A ultrassonografia pulmonar pode ser usada para um diagnóstico mais rápido de pneumonia em mulheres grávidas, tal como na população geral (8,13). Este exame também pode ser utilizado para monitorizar a progressão da doença e não possui o risco de radiação associado a outros meios complementares de diagnóstico. Todavia, não existe evidência de que este exame seja superior aos referidos anteriormente para o diagnóstico da COVID-19 (32).

4.3 Clínica e exames complementares de diagnóstico na doença grave

A COVID-19 pode ser classificada como grave se existir taquipneia (30 ou mais respirações por minuto), se a saturação de oxigénio for inferior a 93% em repouso ou se a relação entre a pressão parcial de oxigénio e a fração inspirada de oxigénio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) for inferior a 300 milímetros de Mercúrio (mmHg). A doença crítica implica a existência de insuficiência respiratória com necessidade de intubação endotraqueal, choque ou falência de órgão com necessidade de admissão na UCI (8).

Identificaram-se diversos fatores associados à deterioração do estado clínico em adultos com COVID-19, incluindo certos sintomas, alterações laboratoriais e achados imagiológicos (19).

Febre, tosse e dispneia foram sintomas fortemente associados a estádios mais graves da COVID-19 (19).

Em relação às alterações laboratoriais, sabe-se que o vírus pode induzir diretamente a apoptose de linfócitos-T através do recetor ACE2 ou de citocinas pró-inflamatórias que influenciam a função dos linfócitos. Outros fatores, como a acidose, também podem contribuir para a apoptose dos linfócitos, levando à diminuição da contagem dos mesmos (19). A linfopenia, embora associada a um pior prognóstico clínico e a doença mais grave na população geral, não parece traduzir o mesmo risco nas doentes grávidas (6).

A prevalência de leucocitose parece ser mais elevada em doentes com COVID-19 moderada a grave (19). Sugere-se que a síndrome de liberação grave de citocinas ("tempestade de citocinas") causa o agravamento da doença respiratória na COVID-19. Esta síndrome está ligada ao aumento da lesão pulmonar e à disfunção das células T. Além de uma resposta inflamatória natural à infeção, típica de SARS-CoV-2, a contagem elevada de leucócitos também pode estar associada a intervenções farmacológicas, como corticóides, epinefrina e beta-agonistas (19).

A PCT não revelou uma associação clara com a dinâmica da COVID-19 (19). A elevação da PCT está, provavelmente, relacionada com a sobreinfeção bacteriana. Assim, a PCT pode orientar o uso racional de antibióticos em doentes com COVID-19 (19).

Como já foi descrito, a elevação da AST pode estar associada à doença grave. Portanto, a função hepática deve ser monitorizada de perto em doentes com COVID-19 e que recebam medicamentos hepatotóxicos, devendo estes ser usados com cautela (19).

Entre os doentes hospitalizados, a probabilidade de existirem alterações na TC de tórax parece aumentar de acordo com a severidade da COVID-19. Como já referido, achados como consolidações do parênquima pulmonar e derrame pleural estão relacionados com a doença grave e são mais frequentemente observados em doentes grávidas, comparativamente à população geral (19).

Sabe-se que a gravidade da doença também aumenta com a idade. Nos doentes com COVID-19 moderada a grave, a idade mais avançada foi associada a um pior estado clínico. Aqueles com doença severa tinham uma idade média superior a 54 anos. Os doentes internados com doença grave eram significativamente mais velhos do que os doentes com doença ligeira, tendo, em média, 42 anos (19).

Nos doentes hospitalizados, o sexo masculino foi associado a um pior estado clínico. Num estudo, no grupo de doentes graves havia significativamente mais homens do que mulheres (56%). Além disso, os homens encontravam-se mais gravemente doentes: 61% dos homens em relação a 53% das mulheres (19). Ao contrário dos doentes hospitalizados, os doentes assintomáticos eram maioritariamente mulheres. Assim, em contraste com a doença grave, a doença leve parece ser mais comum em mulheres do que em homens (19).

Teoricamente, as transformações fisiológicas e imunológicas da gravidez podem aumentar o risco de complicações severas da COVID-19 (39). Todavia, a gravidez *per se* não parece ser um fator de risco para o desenvolvimento de doença grave por COVID-19 (18,32). Um estudo indicou taxas de apenas 10,3% de complicações respiratórias severas em grávidas com COVID-19, com necessidade de internamento na UCI. Esta taxa parece ser semelhante àquela observada na população geral com a doença (1,31,33). No entanto, mulheres grávidas com COVID-19, no terceiro trimestre e no período pós-parto, apresentaram um maior risco de admissão na UCI e necessidade de ventilação mecânica, comparativamente a mulheres com COVID-19 não-grávidas, da mesma idade, sugerindo um pior prognóstico para as doentes grávidas naqueles períodos (18,20,29,37). No geral, a deterioração da condição materna com agravamento dos sintomas da COVID-19, exigindo hospitalização ou prolongamento do internamento, ocorreu com mais frequência antes do parto (24). Há a considerar que, muitas vezes, os critérios de internamento não foram definidos e podem ter variado

entre os diversos estudos. Portanto, não é possível estimar um risco aumentado de admissão na UCI para mulheres grávidas com rigor (8,37).

Todas as grávidas internadas encontravam-se no terceiro trimestre de gestação e as complicações mais relatadas incluíram a pneumonia severa e a ARDS. O fator de risco mais fortemente associado ao desenvolvimento destas complicações foi a obesidade (13).

A proporção de mulheres admitidas na UCI também foi afetada pela presença de comorbidades durante a gravidez e pela idade materna superior a 35 anos (20,37). Complicações extra-pulmonares nas doentes com COVID-19 grave ou crítica incluem disfunção cardíaca, insuficiência renal e coagulopatia. Estas complicações são altamente preocupantes, uma vez que podem levar à morte materno-fetal (1).

Destaca-se que a mobilidade reduzida durante o internamento hospitalar é considerada um fator de risco para distúrbios da coagulação e a infecção por COVID-19 durante a gravidez detém maior probabilidade de causar tromboembolismo venoso materno (17).

Por último, a deteção precoce da infeção, especialmente durante a fase assintomática, minimiza o risco de complicações e doença grave. Salienta-se que o sintoma de mialgia à apresentação, o recurso à oxigenoterapia e a terapêutica anti-viral são fatores preditores de desfechos adversos em grávidas com COVID-19. Assim, estes fatores podem ser usados para estratificação de risco em mulheres grávidas (28).

4.4 Risco de transmissão materno-fetal

A TV é definida como a transmissão de um patógeno infeccioso da mãe para o feto durante os períodos anteparto e intraparto, através da placenta, ou para o recém-nascido no pós-parto, através do contacto com fluidos corporais ou pelo contato direto durante a amamentação (12).

Surtos anteriores de coronavírus não forneceram evidências definitivas acerca da TV em doentes grávidas. Por outro lado, vírus respiratórios como o Influenza ou o VSR podem transmitir-se da mãe para o feto (30).

Devido à teratogenicidade e à morbidade fetal associada a outros vírus que provocam infecções congénitas, como o Zika e a Rubéola, a TV permanece uma preocupação na COVID-19. As taxas de TV variam entre 0,2% a 0,4% para o CMV e para o Vírus Varicela Zoster e de 17% a 33% para o Parvovírus B19. Quanto à COVID-19, embora a grande maioria dos recém-nascidos não tenha apresentado morbimortalidade significativa, quase todas as infecções maternas foram adquiridas durante o terceiro trimestre. Para os outros vírus mencionados, a passagem transplacentária tende a ocorrer com frequência crescente de acordo com o aumento da idade gestacional, enquanto a probabilidade de efeitos prejudiciais para o feto diminui com o avançar da idade gestacional. Portanto, assume-se que a COVID-19 também pode ter efeitos adversos semelhantes quando a infecção materna se dá no início da gestação (12).

Parece haver, pelo menos, duas formas pelas quais SARS-CoV-2 pode causar infecção intrauterina. Em primeiro lugar, a ACE2, indicada como o receptor putativo da superfície celular para SARS-CoV-2, demonstrou ser amplamente expressa em placentas humanas (12–14,33). Especificamente, a proteína de pico da superfície viral de SARS-CoV-2 é clivada pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) de forma a facilitar a entrada do vírus nas células e a replicação viral. Também existem evidências de que SARS-CoV-2 coopta e recruta proteases adicionais do hospedeiro, mas não se sabe se há expressão placentária de proteases do hospedeiro (como TMPRSS2 e outras) necessária para a clivagem da proteína *spike* e ligação ao receptor (33). Um estudo recente sobre a coexpressão de ACE2 e de TMPRSS mostrou que apenas um número reduzido de células placentárias expressa ambas as proteínas, sendo este achado transversal a qualquer trimestre de gravidez. Além disso, as membranas coroamnióticas do terceiro trimestre exibem uma reduzida coexpressão de ambas as proteínas (12). A ACE2 pode ser encontrada no sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto, endotélio e músculo liso vascular das vilosidades primárias e

secundárias. A ACE2 também é expressa em órgãos ginecológicos: no ovário, no útero e na vagina. Neste sentido, a expressão de ACE2 é observada em diversos tecidos que estão em comunicação direta com uma gravidez em desenvolvimento. Estes dados são reforçados por uma análise recente que demonstrou expressão de ACE2 em células do estroma, peri-vasculares, placentárias e deciduais na interface materno-fetal (12,13). Em segundo lugar, o dano da barreira placentária causado por hipoxemia materna grave, em mulheres com COVID-19, também pode ser uma potencial via pela qual SARS-CoV-2 pode causar infecção intrauterina (33). A avaliação histológica de placentas de grávidas com COVID-19 foi descrita em diversos estudos que mostraram alterações patológicas incluindo má perfusão vascular, deposição de fibrina, vilite crônica e enfartes vilosos centrais e periféricos (12,31,38). Estas alterações podem refletir o estado inflamatório sistêmico ou hipercoagulável das mães com COVID-19, com repercussões na fisiologia placentária (31). Contudo, não houve evidência de que a infecção por SARS-CoV-2 nos exsudados nasofaríngeos da maioria dos recém-nascidos fosse positiva (12).

Já foram relatados casos de abortos espontâneos cujas amostras de placenta e de esfregaços placentários do lado fetal, colhidos após a expulsão do feto, se revelaram positivos para SARS-CoV-2 pelo teste RT-PCR. No entanto, não houve evidências de infecção fetal (12,18).

Foi detetada a presença de SARS-CoV-2 nas secreções da oro/nasofaringe de recém-nascidos filhos de mães COVID-19 positivas, pelo teste RT-PCR, levantando a possibilidade de TV intrauterina do vírus (1–3,16). Para avaliar esta possibilidade, foram testadas amostras de placenta, sangue do cordão umbilical, líquido amniótico, leite materno e também de sangue, urina, fezes dos recém-nascidos, e muco vaginal materno. Na maioria dos estudos, estas amostras revelaram-se negativas para SARS-CoV-2, sugerindo que não houve transmissão viral *in utero* (4,8,23,24,31,33,35,36,39,9,10,13,14,17,19,20,22). Contudo, outros estudos já demonstraram a presença do vírus numa ou mais destas amostras biológicas (1,12,18,25,26,31,33,38,41).

Embora a maioria dos casos publicados sugira a ausência de transmissão pré-natal ou intraparto, evidências mais recentes sugerem que esta transmissão é possível, no entanto, ainda é um assunto controverso, devido ao número reduzido de casos notificados com amostras intraparto (placenta, líquido amniótico, sangue de cordão umbilical), grande variabilidade no tipo de material biológico analisado e do momento de sua colheita (18). Salienta-se que sem testar as amostras fetais e de tecido

intrauterino não é possível confirmar com certeza se a infecção por SARS-CoV-2 nos recém-nascidos foi resultado da transmissão intrauterina (12,23,27).

Na maioria dos estudos que identificaram SARS-CoV-2 nas secreções oro/nasofaríngeas dos recém-nascidos, a colheita das amostras não foi realizada imediatamente após o parto, tendo sido efetuada apenas 24 horas a 7 dias depois do nascimento. Assim, a transmissão do vírus pode ter ocorrido no período pós-natal, por contacto direto entre a mãe e o recém-nascido, e não *in utero* ou intra-parto (1,3,33,35,41,5,6,10,13,16,22,24,25). Durante o trabalho de parto, o internamento e a amamentação, pode ocorrer a transmissão do vírus por gotículas respiratórias a partir da mãe, dos familiares ou da equipa de profissionais de saúde para o recém-nascido, principalmente, se não forem adotadas medidas de higiene e utilizados equipamentos de proteção individual (EPI). Assim, os recém-nascidos que se apresentaram com suspeita ou confirmação de COVID-19 nos primeiros dias de vida, podem ter sido infetados em meio hospitalar (22,27,32).

Em certos casos, a positividade do vírus nos tecidos biológicos referidos anteriormente coincidiu com a presença de COVID-19 grave ou comorbilidades obstétricas, como pré-eclampsia (20,31), mas os recém-nascidos testaram negativo para SARS-CoV-2, sendo impossível tirar conclusões fidedignas acerca da TV intrauterina (1,26,33). Apenas numa minoria dos estudos efetuados foram identificados recém-nascidos positivos para SARS-CoV-2 testados com zaragatoa nasofaríngea, colhida imediatamente após o parto, em casos cujas amostras de placentas também se revelaram positivas para SARS-CoV-2. Estes dados sugerem fortemente a ocorrência de TV intrauterina (18).

Um estudo reportou um caso de COVID-19 na mãe e no recém-nascido. A mãe foi internada por febre às 40 semanas de gestação e realizou uma TC tórax que mostrou opacidades em vidro despolido pulmonares. A doente foi submetida a uma cesariana de emergência e o recém-nascido apresentou um IA normal ao nascer. A mulher usou uma máscara N95 durante a cirurgia e não teve contacto com o filho após o parto. No entanto, o recém-nascido apresentou linfopenia, disfunção hepática e elevação da creatina quinase, embora se encontrasse clinicamente estável e com um bom estado geral. O exsudado nasofaríngeo foi colhido apenas 36 horas após o nascimento, revelando-se positivo para SARS-CoV-2. As amostras de sangue, do cordão umbilical e da placenta testaram negativo, não sendo possível a confirmação de transmissão materno-fetal de SARS-CoV-2. Mãe e filho recuperaram, com posterior alta para o domicílio (17,26). Noutro caso clínico, um recém-nascido testou positivo para SARS-CoV-2 nas amostras nasofaríngeas. A mãe, de 41 anos, tinha antecedentes de diabetes

mellitus pré-existente e contacto epidemiológico positivo. Às 33 semanas de gestação, a grávida apresentou um quadro de mal-estar geral, fadiga, febre e falta de ar progressiva, com evolução de 4 dias. A zaragatoa nasofaríngea da doente mostrou-se positiva para SARS-CoV-2. A grávida desenvolveu insuficiência respiratória grave, necessitando de ventilação mecânica ao quinto dia após o início sintomático, tendo sido administrado azitromicina, hidroxicloroquina, meropenem, vancomicina e oseltamivir. A grávida foi submetida a uma cesariana devido ao comprometimento do estado respiratório e o isolamento neonatal foi implementado imediatamente após o parto, sem clampagem tardia do cordão umbilical nem contato pele-com-pele. O recém-nascido pesava 2970 gramas (g), com IA de 6 e 8 ao primeiro e quinto minutos, respectivamente. O recém-nascido não esteve em contacto com os familiares e a amamentação não foi iniciada, ficando internado na UCIN sem nenhum outro caso de COVID-19 neonatal. A sua RX do tórax não mostrou alterações. O exsudado nasofaríngeo neonatal testou positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR 16 horas após o parto, tendo sido repetido o teste 48 horas depois, revelando-se novamente positivo. A possibilidade de infecção neonatal pós-parto não pode ser completamente excluída devido ao atraso na realização do teste. O recém-nascido necessitou de suporte ventilatório por 12 horas, sendo posteriormente extubado e colocado em pressão positiva contínua, com evolução favorável (33).

Assim, na presença de achados clínicos, laboratoriais e/ou imagiológicos pulmonares em recém-nascidos filhos de mães COVID-19 positivas identificadas nalguns estudos, e com algumas dessas mães exibindo doença grave na altura do parto e/ou comorbilidades associadas, a TV não pode ser descartada (3). Contudo, esta probabilidade parece ser relativamente baixa, particularmente quando a infeção por COVID-19 ocorre durante o terceiro trimestre de gravidez. Estes dados devem ser interpretados com precaução, já que os estudos realizados até à data englobam um baixo número de casos, uma grande variedade clínica e abordagens perinatais diferentes (2).

É de referir que a possibilidade de resultados falso-positivos do teste RT-PCR não pode ser excluída (9,10). De facto, foram relatados casos de positividade no teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 nas zaragatoas da nasofaringe de recém-nascidos que se revelaram negativos num segundo teste confirmativo, realizado até 24 horas depois (5,9,14). Pensa-se que os resultados falso-negativos podem ocorrer em situações de baixa virémia ou quando os recém-nascidos já produziram anticorpos (22). Sugere-se que testes serológicos adicionais sejam benéficos (6).

Segundo a literatura disponível, identificaram-se recém-nascidos com anticorpos anti-SARS-CoV-2 Imunoglobulina M (IgM) e Imunoglobulina G (IgG) elevados no plasma. Os anticorpos IgM não conseguem passar a placenta, por serem moléculas demasiado grandes, e as amostras foram colhidas imediatamente após o parto, o que pode indicar exposição anterior ao vírus. No entanto, não é possível confirmar este facto com certeza devido à reduzida amostra de casos (1,7,9,12,13,22,24,26,30,31).

Realça-se o caso de um recém-nascido que, logo após o nascimento, apresentou leucocitose e níveis elevados de anticorpos IgG e IgM contra SARS-CoV-2 no plasma. Porém, o recém-nascido encontrava-se assintomático e negativo para SARS-CoV-2 (5,10). Contudo, os níveis elevados de anticorpos IgM dentro de 2 horas após o nascimento sugerem a ocorrência de infecção intrauterina, tendo sido desenvolvidos durante o período gestacional, caso o vírus tenha cruzado a barreira placentária. Além disso, os anticorpos demoram 3 a 7 dias a serem produzidos pelo organismo após o contacto com o agente infeccioso, corroborando a hipótese de infecção intrauterina (5,6,12).

Registaram-se mais dois casos de infecção neonatal diagnosticados pela positividade do anticorpo IgG, em amostras colhidas 2 horas após o parto. No entanto, os anticorpos IgG conseguem cruzar a placenta, sendo estes, provavelmente, de origem materna. Esta hipótese foi apoiada por resultados negativos em todos os testes de RT-PCR realizados em ambos os casos (35).

Contudo, mesmo nos recém-nascidos positivos que apresentaram níveis elevados de anticorpos séricos anti-SARS-CoV-2 IgM e IgG, as amostras de líquido amniótico, placenta e sangue do cordão umbilical foram negativas. Portanto, a TV, embora muito provável nestes casos, não foi confirmada (20). Aponta-se, ainda, que os testes de IgM podem estar sujeitos a resultados falso-positivos, falso-negativos e reatividade cruzada (9,22,24,26). A sensibilidade e a especificidade dos testes de IgM variam de acordo com as doenças e, geralmente, são menos fiáveis do que os testes de diagnóstico molecular baseados na amplificação e detecção de ácido nucleico (10). Num recém-nascido que repetiu o teste para a quantificação dos anticorpos IgG e IgM contra SARS-CoV-2, observou-se um rápido declínio dos níveis de IgG em 14 dias. Estes dados também sugerem que os anticorpos IgG neonatais contra SARS-CoV-2 foram adquiridos via transplacentária e não induzidos ativamente pela infecção neonatal presumida (33). Existem mais relatos de recém-nascidos com níveis de anticorpos IgM e IgG contra SARS-CoV-2 elevados nas amostras de sangue, 1 a 15 dias após o parto. No entanto,

estes recém-nascidos testaram negativo para SARS-CoV-2 pelo teste RT-PCR das secreções nasofaríngeas (12,13,18).

Recentemente, foi levantada a hipótese de transmissão de SARS-CoV-2 pelo leite materno após a detecção de RNA viral no leite de mulheres infetadas. Contudo, não existem evidências científicas suficientes para afirmar inequivocamente se existe a possibilidade de TV pelo leite materno (5,12,18,27,32,38,41). A maioria dos resultados das amostras de leite materno de mulheres infetadas revelaram-se negativos, sugerindo que o vírus não é, por norma, transmitido por esta via. Já foram relatados casos de recém-nascidos positivos para SARS-CoV-2, 24 a 72 horas após o parto, filhos de mães com COVID-19, nos quais se realizou o contacto pele com pele e a amamentação sem utilização de máscara ou aplicação de medidas de higiene por parte das mães (24).

4.5 Risco de complicações materno-fetais

4.5.1 Aborto Espontâneo

Dado que as revisões sistemáticas analisadas incluíram poucas ou nenhuma gestações no primeiro e no segundo trimestres de gestação, a informação disponível sobre o aborto espontâneo em mulheres grávidas com COVID-19 ainda é escassa (20). É possível que os casos de mulheres assintomáticas durante os primeiros trimestres de gravidez sejam subnotificados, devido ao menor número de exames realizados e menor vigilância obstétrica, comparativamente ao último trimestre (20).

No entanto, SARS-CoV-2 já foi detetado em placentas após a ocorrência de abortos espontâneos (12,20,31), e foram relatados alguns casos de aborto espontâneo em grávidas com COVID-19 (5,13,20,28,33,38), sendo a doença associada a um ligeiro aumento do risco de aborto espontâneo, com taxas até 2%, em alguns estudos (14,18). Contudo, estudos mais recentes, que incluíram um maior número de doentes, sugerem que as mulheres grávidas com COVID-19 não possuem um risco acrescido de aborto espontâneo (12).

De acordo com o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), atualmente, não existem dados suficientes para fornecer uma correlação direta entre o risco de aborto espontâneo e a infeção por COVID-19, ou que o vírus seja teratogénico (31).

Entre as interrupções de gravidez relatadas, poucas foram testemunhadas em casos de mulheres infectadas com complicações graves, e a maioria estava relacionada com fatores psicológicos. Descreveram-se nove casos de abortos induzidos relacionados com preocupações sobre o desenvolvimento fetal após a infeção materna. Concluiu-se que a ansiedade materna por uma potencial infeção fetal por SARS-CoV-2 foi o fator que mais contribuiu para as decisões sobre o aborto induzido (20). Outro estudo também descreveu a ocorrência de treze abortos, a maioria deles induzidos, devido ao receio dos riscos inerentes à COVID-19 (15).

Doentes grávidas com outras infeções não mostraram um aumento do risco de anomalias congénitas devido a pirécia materna no primeiro trimestre. No entanto, transtornos futuros de desatenção na infância são comuns, possivelmente relacionados com lesões hipertérmicas em neurónios fetais (14).

Em relação ao efeito do vírus SARS-CoV-2 no feto, nenhuma malformação congênita foi relatada até o momento (18).

4.5.2 Diabetes Gestacional

A diabetes gestacional e a diabetes mellitus pré-existente foram referidas como comorbidades obstétricas em diversos casos de mulheres grávidas com COVID-19 (5,9,33,38,13,15,16,18,25,26,29,32).

Em mulheres infectadas por SARS-CoV-2, estudos mostraram taxas de prevalência de diabetes gestacional de 4,5% e 9,6%, sendo esta a comorbidade obstétrica a mais prevalente (18,32).

O risco de diabetes gestacional não parece ser superior em mulheres grávidas COVID-19 positivas, em comparação com as grávidas COVID-19 negativas (33). No entanto, a presença de diabetes na gravidez, tal como a presença de asma ou obesidade, pode estar associada a uma apresentação mais severa da COVID-19 (18,29), e comorbidades maternas pré-existentes são fatores de risco para a admissão na UCI e necessidade de ventilação mecânica (29).

Num estudo (26), verificaram-se dois casos de admissão materna na UCI em grávidas com COVID-19 e outras comorbidades. A primeira grávida, de 38 anos, com um Índice de Massa Corporal (IMC) de 38 kilogramas por metro quadrado (Kg/m²) e idade gestacional de 37 semanas, apresentou-se para indução do trabalho de parto devido a gravidez complicada por diabetes gestacional e colestase. Como o trabalho de parto não progrediu e a grávida desenvolveu febre, recorreu-se à cesariana de emergência. Durante a cirurgia, a grávida sofreu atonia uterina, levando a uma hemorragia massiva de 1,5 litros (L). Por apresentar broncospasmo e sibilância, foi pedido uma RX de tórax, que revelou opacidades pulmonares. O resultado do teste para SARS-CoV-2 via RT-PCR mostrou-se positivo, levando ao internamento da mulher na UCI. O internamento teve uma duração de apenas 8 horas, dado que a situação clínica melhorou após a cesariana, e a doente teve alta 4 dias depois sem complicações graves (26). A segunda grávida, uma mulher de 33 anos, com um IMC de 47 Kg/m² e idade gestacional de 37 semanas, apresentou-se para indução do trabalho de parto devido ao agravamento de hipertensão crônica. Também apresentava como comorbidades diabetes mellitus do tipo 2 e asma. O trabalho de parto não progrediu, tendo sido

realizada uma cesariana de emergência. Posteriormente, a doente desenvolveu insuficiência respiratória, febre alta, hipoxemia e taquicardia, revelou-se COVID-19 positiva pelo teste RT-PCR e foi admitida na UCI devido a hipertensão pulmonar severa. Após a cesariana, a doente permaneceu hospitalizada com necessidade de oxigenoterapia e com lesão renal aguda. À luz destes casos, a morbidade materna grave da grávida não pode ser descartada em situações de COVID-19 (26). No entanto, a presença de comorbidades relacionadas com a gravidez parece não influenciar diretamente o desfecho desfavorável das grávidas e dos seus fetos/recém-nascidos (5).

4.5.3 Doença Hipertensiva da gravidez

Múltiplos estudos relataram a presença de doença hipertensiva da gravidez em mulheres grávidas com COVID-19 (9,13,33,36,15,16,18,21,25,26,29,32), mas esta não parece ser mais prevalente em mulheres grávidas COVID-19 positivas, em comparação com grávidas COVID-19 negativas (33).

A patogénese da doença hipertensiva da gravidez ainda não é bem compreendida. Sabe-se que a disfunção endotelial sistémica, a má perfusão vascular e um estado pró-inflamatório sistémico têm sido implicados como potenciais etiologias ou componentes da fisiopatologia da doença (12).

Recentemente, foi proposto que a infeção por COVID-19 resulta em dano endotelial sistémico, e que existe uma associação entre a infeção materna por COVID-19 e a evidência placentária de má perfusão vascular e trombos intervilosos (12). Especula-se que estes fatores predispõem ao desenvolvimento ou à exacerbação da hipertensão pré-existente e de outras doenças cardiovasculares, resultando num curso mais grave da COVID-19 e em desfechos adversos materno-fetais, como RCF e PPT (12). É de notar, também, que a COVID-19 pode induzir hipercoagulabilidade com microangiopatia e trombose local, e que mulheres grávidas constituem uma população especialmente vulnerável para a doença hipertensiva devido ao seu estado de hipercoagulabilidade (12).

Num estudo relata-se uma doente grávida, com idade gestacional de 34 semanas e 5 dias e antecedentes de asma e diabetes, que foi admitida no hospital por agravamento da hipertensão. Nesta doente, os sintomas pós-parto incluíram baixa saturação de oxigénio, taquicardia, dispneia, sudorese e tosse, com evolução para insuficiência

respiratória, sugestivos de infecção grave por COVID-19 (32). A hipertensão crônica, bem como a diabetes pré-existente, a idade materna avançada e um IMC elevado, têm sido associados a doença grave por COVID-19 em mulheres grávidas, e à mortalidade materna, sendo estas patologias conhecidas como fatores de risco para o agravamento da doença na população em geral (29). Todavia, não se sabe se a COVID-19 foi a causa direta de morte dessas mulheres, porque o número de estudos acerca deste tópico ainda é reduzido (29).

A infecção pela COVID-19 não parece aumentar o risco de pré-eclâmpsia (33), no entanto, a pré-eclâmpsia já foi associada à COVID-19 grave, e a apresentação clínica da pré-eclâmpsia pode mimetizar o agravamento da COVID-19 (29).

4.5.4 Parto Pré-Termo

Tem-se documentado uma elevada incidência de PPT nas grávidas com COVID-19, em comparação com aquelas sem a doença (1,2,16–18,20,21,25–29,3,30,31,33,35,36,4–6,8,9,13,14).

Sabe-se que as pneumonias durante a gravidez estão associadas a um risco aumentado de PPT, em comparação com a população geral, sendo que a taxa de PPT nas grávidas com pneumonia por COVID-19 varia entre 20,6% e 25% (20,32). As infecções por SARS-CoV-1 e MERS-CoV apresentaram taxas de PPT de 29% e 32%, respectivamente (30).

As taxas de PPT e de eventos adversos nas grávidas positivas para SARS-CoV-2 foram mais baixas nos estudos dos EUA (12% e 15%), em comparação com os estudos chineses (17% e 21%) e europeus (19% e 19%), respectivamente (28). A maioria dos casos de PPT foram relatados na China (8).

Ainda não está claro se a o PPT é uma consequência direta da infecção materna por SARS-CoV-2 ou se ocorre devido a complicações obstétricas. Também é possível a coexistência de fatores obstétricos e fatores de agravamento da COVID-19 (8,13,24,27,32).

A causa obstétrica para PPT mais frequentemente relatada foi o sofrimento fetal (1,24,32). Outras indicações incluem o início espontâneo do trabalho de PPT e a RPM-PT (1,24,41). Curiosamente, o aumento do PPT não foi retratado pelas taxas de nascimentos prematuros espontâneos, que foram relativamente baixas (5-6%) e

comparáveis aos da população geral (12,20,29), mas pelos induzidos. Estima-se que a proporção de PPT por indicações clínicas seja de 18%, sendo próxima à proporção de PPT na população geral (20). Assim, o PPT em grávidas positivas para SARS-CoV-2 parece ser, maioritariamente, consequência de intervenções eletivas/iatrogénicas (13,20,29,37,40). A possível razão para a taxa mais elevada de PPT nas grávidas com COVID-19 é que as mulheres no terceiro trimestre de gravidez induzem o parto mais cedo após o início sintomático, de forma a prosseguir com o tratamento. A maioria destas mulheres opta pelo parto via cesariana para evitar um trabalho de parto prolongado (23).

Contudo, a verdadeira taxa de PPT em grávidas COVID-19 positivas não pode ser quantificada. Isto deve-se à pequena amostra de doentes incluídas nos estudos, à falta de testagem da população, à falta de grupos de controlo e à informação insuficiente acerca das causas de PPT (1).

Também, a infecção viral durante a gravidez pode induzir uma resposta anormal a uma infecção bacteriana oportunista que, por sua vez, pode levar ao trabalho de parto prematuro (24).

A maioria dos PPT e das complicações obstétricas ocorreram quando a infecção foi adquirida mais cedo na gravidez, entre as 25 e as 35 semanas. Isto sugere que as mulheres grávidas devem ter mais cuidados para evitar adquirir a infecção durante as fases mais precoces da gestação, e se uma mulher grávida for infectada por SARS-CoV-2, o diagnóstico deve ser estabelecido o mais precocemente possível (28).

A maioria dos recém-nascidos prematuros de mães com COVID-19 apresentaram IA favoráveis ao nascimento (32). No entanto, estes poderão vir a ter consequências a longo prazo, com eventuais atrasos no desenvolvimento psicomotor da criança (28).

4.5.5 Restrição do Crescimento Fetal

A RCF seria um achado expectável nas doentes grávidas com COVID-19 devido à sua elevada prevalência em infecções anteriores por SARS-CoV-1 durante a gravidez (8,32). No entanto, houve poucos relatos de RCF entre os fetos de grávidas positivas para SARS-CoV-2 (32). É altamente provável que as taxas de morte fetal e RCF sejam atribuídas à hipertermia materna (32).

Num estudo, a RCF foi identificada em 10% dos casos de grávidas com COVID-19. Na verdade, o comprometimento respiratório prolongado aumenta o risco da RCF devido à hipóxia materna, o que leva à libertação de vasoconstritores, como a IL-1, resultando em hipoperfusão placentária e na redução do fornecimento de oxigénio ao feto (14). Outro estudo não relatou a ocorrência de RCF e afirma que o crescimento fetal não parece ser afetado quando a infeção é adquirida durante o terceiro trimestre de gestação (41). Outros estudos não verificaram efeitos prejudiciais no crescimento fetal, já que a maioria das mulheres grávidas com COVID-19 têm tido o parto nos 13 dias após o início dos sintomas, não havendo tempo para haver repercussões a nível do crescimento fetal (17).

A vigilância fetal para avaliação do crescimento é pertinente nos casos de COVID-19 na gravidez, principalmente se a infeção for adquirida em fases mais precoces da gestação (8). Neste sentido, sugere-se que a vigilância fetal deve ser realizada com, pelo menos, uma avaliação ecográfica após a recuperação materna (14).

4.5.6 Via de parto

Na maioria dos estudos, observou-se uma elevada taxa de cesariana em grávidas com COVID-19 (1,2,17,18,20–22,24–26,29,31,3,33,41,4–6,11,12,14,16), sendo esta taxa superior à das grávidas não infetadas (28,32).

A elevada taxa de cesariana na COVID-19 também é superior à taxa observada nas gestações complicadas por Influenza, nas quais a probabilidade de cesariana não foi superior em relação à das grávidas não infetadas (32).

A taxa de cesariana pode variar entre 40% e 100% (1). Segundo uma análise, esta taxa foi substancialmente mais elevada nos estudos chineses (91%), em comparação com estudos realizados nos EUA (40%) e na Europa (38%) (20,28). A elevada taxa de cesariana na China prende-se com o facto desta ser considerada uma prática local, com uma taxa de referência de 41% (6,20,27,34).

Dados em relação à idade materna na COVID-19 sugerem que quanto maior é a idade da grávida maior é a probabilidade de parto via cesariana (11).

A cesariana foi a via de parto preferida em muitos casos devido a indicações obstétricas, ao agravamento dos sintomas respiratórios maternos da COVID-19, à incerteza de TV

de SARS-CoV-2 durante o trabalho de parto e à necessidade de tratamento antiviral (1,5,9,16,20,24,32).

Em alguns estudos, o sofrimento fetal foi a causa mais frequentemente relatada para a realização de cesariana (6,17,26). Noutros estudos, a COVID-19 foi a indicação mais comum, por pneumonia materna grave ou risco de descompensação materna súbita (13,37). Outras indicações obstétricas para a cesariana incluíram rotura prematura de membranas, rotação incompleta da cabeça do feto, não evolução do trabalho de parto, morte fetal, antecedentes de morte fetal, corioamnionite, história de cesariana anterior, placenta prévia, presença de mecónio no líquido amniótico e pré-eclampsia (9,16,26).

Em diversos casos, a indicação para a realização de cesariana não foi claramente notificada e é possível que a decisão tenha sido influenciada pela ansiedade relativa às possíveis consequências da infecção viral no feto/recém-nascido (20,40).

A cesariana pode ter sido realizada com vista a minimizar as complicações clínicas, tanto na mãe como no recém nascido (28). A escolha da via de parto é, habitualmente, influenciada pela presença de comprometimento materno-fetal (5). Quando há riscos iminentes, a cesariana de emergência é considerada, o que acontece no caso das infecções por SARS-CoV-2, nas quais o quadro clínico da grávida pode ser complexo, com agravamento das condições respiratórias maternas (5,9). Assim, na presença da COVID-19, o limiar para a cesariana tornou-se mais baixo do que o normal, de forma a que os procedimentos de controle de infecção pudessem ser mais facilmente cumpridos e a transmissão da doença para o feto fosse minimizada (5). Além disso, a expulsão do feto reduz a pressão intra-abdominal, permitindo uma ventilação mais eficaz (16,20,22) e facilitando a estabilização materna (6). A cesariana também reduz o esforço materno durante o trabalho de parto (32).

Num menor número de casos, o comprometimento respiratório materno grave esteve presente. Nestes casos, após assegurar a viabilidade fetal, o parto via cesariana pode salvar as vidas da mãe e do feto. O cenário mais difícil é, certamente, aquele com gravidade intermedia, de insuficiência respiratória compensada, que pode piorar nos dias subsequentes. Em gestações prematuras, é difícil equilibrar os prós e os contras do tratamento conservador com a aceleração do parto, e determinar o tipo de parto ideal numa mãe com hipóxia. A presença de complicações obstétricas também é pertinente nesta decisão (40).

Na maioria dos casos nos quais a cesariana foi eleita como a via de parto, não se observaram recém-nascidos positivos para a COVID-19. No entanto, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e o RCOG sugerem que a escolha da via de parto não deve ser influenciada pelo diagnóstico de COVID-19, a menos que a grávida sofra de compromisso respiratório severo (1,40). Assim, a COVID-19 não é considerada uma indicação para a realização de cesariana e a decisão da via de parto deverá ser individualizada para cada doente, com base na gravidade da doença e nas comorbidades existentes, englobando um envolvimento multidisciplinar de especialistas obstétricos, pediatras, anestesistas e infectiologistas (1,8,22,24).

A falta de comprovação de TV intraparto sugere que o parto eutócito pode não ser um fator de risco para a transmissão de SARS-CoV-2 para o feto/recém-nascido. Este facto é, adicionalmente, apoiado por estudos que documentaram a ausência de SARS-CoV-2 nas secreções vaginais maternas (27). Dados disponíveis revelaram que o parto eutócito, quando viável, não foi associado a uma maior prevalência de complicações materno-fetais. É possível especular que à medida que a experiência na abordagem das grávidas com COVID-19 aumente, a taxa de cesariana diminua (9,26).

A cesariana, embora seja um procedimento comum em todo o mundo, é uma intervenção de grande porte, com maior morbidade associada do que o parto vaginal, tanto a curto prazo, com infecções e hemorragia, como a longo prazo, com o risco de desenvolvimento de placenta acreta e de transtornos numa futura gravidez (36).

A maioria das doentes grávidas foram submetidas a cesariana eletiva logo após o diagnóstico de COVID-19 (40). Nos casos em que a cesariana foi realizada, a maioria das mães e dos recém-nascidos tiveram alta hospitalar sem intercorrências ou apenas com complicações ligeiras (16).

Tanto a anestesia epidural quanto a anestesia geral parecem ser seguras e eficazes para mulheres com COVID-19 submetidas a cesariana (23). Assim, ambas as anestésias (regional e geral) podem ser consideradas, dependendo da condição clínica da doente. No entanto, a anestesia regional é sempre preferível (8).

4.5.7 Mortalidade materna

Estudos demonstraram taxas de mortalidade materna entre 0% e 2% nas grávidas com infecção por SARS-CoV-2 (15,18,20,37,38). No geral, a taxa de mortalidade da COVID-

19 em doentes grávidas parece ser inferior a 1%, sendo semelhante à da população geral (18). A taxa de mortalidade também depende de fatores como a idade, a presença de comorbilidades e a capacidade dos serviços de saúde. Inicialmente, estudos em grávidas com COVID-19 reportaram que estas possuem uma taxa de mortalidade mais elevada, comparativamente às grávidas sem a doença. No entanto, o número de casos analisados era reduzido, não tendo sido suficiente para estabelecer uma conclusão (3). O relatório atualizado do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), demonstrou um maior risco de morte nas grávidas COVID-19 positivas, mas analisou apenas grávidas sintomáticas (20). A mortalidade materna também pareceu ser superior em coortes sob tratamento antiviral (37).

A taxa de mortalidade tem sido associada à gravidade da doença por SARS-CoV-2 (19). Apesar da morbidade e da mortalidade maternas parecerem ser semelhantes às relatadas nas mulheres não grávidas, existe uma proporção considerável de grávidas admitidas na UCI devido a complicações da infeção por SARS-CoV-2. Neste sentido, o curso clínico da COVID-19 pode ter algum impacto na morbidade materna, causando desfechos obstétricos e perinatais adversos (13). De facto, a mortalidade materna está relacionada com o desenvolvimento de SDRA e de disfunção multiorgânica (36). Nos casos de morte materna relatados, as mulheres descompensaram rapidamente, por norma, uma a duas semanas após o início sintomático (3).

Em estudos elaborados no Irão, registaram-se duas mortes maternas. O primeiro caso tratava-se de uma grávida com 27 anos e 30 semanas de gestação que apresentava febre, tosse e mialgias com 3 dias de evolução. À admissão hospitalar, os achados laboratoriais incluíram leucopenia, trombocitopenia, PCR elevada e níveis de lactato elevados. Pouco depois do seu internamento, a febre subiu para 40°C e a frequência respiratória para 55 ciclos por minuto, com a presença de tiragem supraesternal e intercostal. As análises sanguíneas revelaram acidose metabólica enquanto a doente já se encontrava sob ventilação não invasiva. Posteriormente, a doente foi entubada para iniciar ventilação mecânica dado ao agravamento da ARDS. No segundo dia de internamento, a grávida iniciou o trabalho de parto espontaneamente, dando à luz a um recém-nascido com cianose e sem sinais de vida, que não respondeu às manobras de ressuscitação cardiopulmonares. Um dia após o parto, a mãe desenvolveu falência multiorgânica, com lesão renal aguda e choque séptico, acabando por falecer (33). O segundo caso tratou-se de uma grávida com 22 anos de idade e uma gestação de 32 semanas, que se apresentou com dispneia, mialgias, tosse não produtiva e febre, com 4 dias de evolução. À admissão hospitalar, foram administrados os seguintes fármacos: azitromicina, aeftriaxona, kaletra, tamiflu e hidroxicloroquina. Foi realizada uma

cesariana eletiva às 33 semanas de idade gestacional devido à presença de alterações na TC torácica, linfopenia e agravamento da sintomatologia. Nasceu um recém-nascido do sexo feminino, com peso à nascença de 2350 g e IA de 8 e 9 ao primeiro e ao quinto minutos, respectivamente. A mãe foi submetida a diálise peritoneal nos dias 4 e 6 pós-parto, e necessitou de ventilação mecânica devido à descida súbita da saturação de oxigénio para 70% no dia 10 pós-parto. A doente desenvolveu enfisema após a intubação, que se resolveu espontaneamente no dia 12 pós-parto. Contudo, a sua condição clínica piorou, levando à morte da doente no dia 15 pós-parto (33).

Outro caso reportado tratou-se de uma grávida de 27 anos, com 30 semanas e 3 dias de idade gestacional, hospitalizada por dificuldade respiratória progressiva. No dia seguinte à admissão hospitalar, deu-se o parto eutócito de um recém-nascido cianótico, com IA de 0 ao primeiro e ao quinto minutos e que não respondeu à ressuscitação cardiopulmonar neonatal. Após o parto, o quadro clínico materno deteriorou-se, tendo sido administrados lopinavir-ritonavir, oseltamivir, hidroxicloroquina, meropenem, vancomicina e corticosteroides. Apesar do tratamento, a doente faleceu devido a falência multiorgânica (9).

Os sintomas iniciais da infeção e o seu grau de severidade foram associados à morte materno-fetal. Uma maior percentagem de grávidas com dispneia e tosse desenvolveram doença grave, com descompensação clínica e ARDS, levando à morte materna e fetal, apesar do tratamento médico instituído. Assim, é de grande importância valorizar os sintomas à apresentação e durante a hospitalização, sendo estes indicadores de descompensação clínica (3).

Muitos dos casos fatais resultaram de complicações cardíacas com uma baixa fração de ejeção. A gravidez é, em si, um fator de risco conhecido para cardiomiopatia. No entanto, como a lesão miocárdica também é uma manifestação conhecida da COVID-19, é possível que os efeitos da doença não se limitem apenas às complicações pulmonares, podendo-se estender a outros sistemas de órgãos (35). Assim, mulheres grávidas com infeção por SARS-CoV-2, no segundo ou no terceiro trimestres da gravidez, possuem um risco mais elevado de sofrer complicações cardiopulmonares que podem levar à morte (38).

4.5.8 Asfixia fetal à nascença

Já foram reportados casos de asfixia à nascença em recém-nascidos filhos de mulheres grávidas com COVID-19 (9,10,13,18,21,28,38). Num estudo, 3 de 168 (1,8%) recém-nascidos sofreram asfixia ao nascer (10). Noutro estudo, observaram-se 5 casos de asfixia neonatal, constituindo uma taxa de 0,5% (38). Um terceiro estudo relatou uma taxa mais elevada de asfixia à nascença, de 5,6% (13)

Num estudo, um recém-nascido, com 35 semanas e 2 dias de idade gestacional, apresentou asfixia neonatal severa após o parto via cesariana. Este necessitou de ventilação invasiva, acabando por falecer 2 horas após o nascimento (13). Outro caso foi o de um recém-nascido prematuro que necessitou de reanimação devido a asfixia neonatal, tendo apresentado melhoria após a administração de antibióticos, ventilação não invasiva e cafeína, para tratamento da ARDS, pneumonia e suspeita de sepsis (hemocultura positiva com aglomerados de *Enterobacter*) (10). Outros estudos não identificaram nenhum caso de asfixia neonatal (36).

Parece não haver evidência científica de que a taxa de asfixia neonatal varie entre os grupos de mulheres grávidas com e sem COVID-19 (13).

4.5.9 Mortalidade perinatal do recém-nascido

As crianças com infeção por COVID-19 costumam apresentar doença mais ligeira do que os adultos, e as mortes na população pediátrica são extremamente raras (10), contudo, a morte neonatal em filhos de mães com COVID-19 foi relatada em vários estudos (5,9,28–32,34,40,10,13,16,18,21,24–26). A morte fetal, resultando no nascimento de um nado-morto, também se verificou em diversos casos (5,7,34,36,9,13,16,24,26,29,30,32).

As taxas mortalidade neonatal e fetal revelaram-se-se inferiores a 2,5% e 3%, respectivamente, sendo estas taxas significativamente mais elevadas do que na população sem a doença (20,32,41). Outro estudo revelou que a morte fetal foi observada em cerca de 2% dos recém-nascidos, enquanto a taxa de morte neonatal foi de 0,4% (30). O aumento relativo de nados-mortos pode estar relacionado a efeitos diretos e/ou indiretos da COVID-19, assim como ao risco de contágio durante os cuidados obstétricos (37).

Outros estudos relataram taxas de mortalidade perinatal inferiores a 1% e a 1,5% (37,38). O risco de mortalidade perinatal é baixo, concluindo-se que a COVID-19

materna não resulta numa maior probabilidade de morte perinatal (7,24,29,30). Embora a COVID-19 na gravidez raramente provoque morte fetal e neonatal, a doença pode estar associada a morbidade neonatal, reproduzindo elevadas taxas de admissão na UCIN (10,26,29).

Constata-se que a COVID-19 grave materna e a prematuridade são os principais contribuintes para a morbidade e mortalidade neonatais (20). Na verdade, a COVID-19 grave em mulheres grávidas, com necessidade de admissão na UCI e de ventilação mecânica, ARDS, disfunção multiorgânica, necessidade de oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO) e coagulopatia intravascular disseminada, parece estar associada a piores desfechos para o feto/recém-nascido, incluindo a morte perinatal (9,26,31,32,36).

A prematuridade pode dever-se a má perfusão materno-fetal placentária, predispondo o feto a hipóxia crónica, ao sofrimento fetal agudo, à asfixia neonatal e ao aumento da mortalidade perinatal (20). Existe evidência de que alguns recém-nascidos faleceram imediatamente após o parto, como resultado da hipóxia materna no final da gravidez (32).

Num estudo, o exame bioquímico do sangue do cordão umbilical ao nascimento revelou um aumento acentuado das enzimas miocárdicas, sugerindo a existência de danos no miocárdio fetal. Considerando a hipóxia grave materna, a possibilidade de dano imunológico não pode ser descartada, podendo conduzir à morte neonatal (38). Por outro lado, devido às taxas relativamente mais elevadas de PPT em mulheres grávidas com COVID-19, a morbidade e a mortalidade neonatal podem ser devidas apenas aos problemas associados à prematuridade, e não à infecção por SARS-CoV-2 (10).

Também, a imaturidade da função imunológica dos recém-nascidos e a virémia maciça são fatores que podem predispor os recém-nascidos à morte (26).

Diversos estudos relataram que os recém-nascidos que faleceram sofreram de choque, falência multiorgânica, disseminação intravascular disseminada e hemorragia gástrica (9,10,26,32).

Enfatiza-se o caso de um recém-nascido prematuro, com 34 semanas e 5 dias de idade gestacional, que apresentou dispneia 30 minutos após o parto. O recém-nascido desenvolveu falência multiorgânica com coagulopatia intravascular disseminada aos 8 dias de vida e faleceu aos 9 dias de vida. O teste RT-PCR para SARS-CoV-2, realizado aos 9 dias de vida, revelou-se negativo (10). Entre os casos de morte neonatal

documentados, os recém-nascidos testaram negativo para SARS-CoV-2 pelo teste RT-PCR do exsudado nasofaríngeo (16,34) e, até à data da elaboração deste trabalho, não foi relatada nenhuma morte em recém-nascidos positivos para SARS-CoV-2 (20).

Num estudo, a maioria dos recém-nascidos positivos para SARS-CoV-2 apresentou-se sintomático após as 24 horas de vida (27). Noutro estudo, 3,6% dos recém-nascidos revelaram-se positivos para SARS-CoV-2, 16 a 36 horas após o nascimento. Dois deles tiveram febre, dois dispneia e dois necessitaram de ventilação mecânica. Porém, não se evidenciou nenhum caso de morte neonatal (13).

Num estudo a mortalidade perinatal foi relatada em 3 casos, constituindo uma taxa de 1,7%. Um dos casos tratou-se de morte fetal: um nado-morto, com 38 semanas e 7 dias de idade gestacional, cuja análise da placenta evidenciou sinais de vilite crónica. Contudo, não se detetou a presença do vírus na amostra placentária e o teste para SARS-CoV-2 RT-PCR revelou-se negativo, bem como outras amostras biológicas fetais colhidas. O segundo caso é referente à ocorrência de asfixia neonatal: um recém-nascido prematuro, com 35 semanas e 2 dias de idade gestacional, que nasceu via cesariana devido à deterioração clínica materna (pneumonia severa com necessidade de internamento na UCI e ventilação mecânica). O recém-nascido teve um IA de 1 ao primeiro e ao quinto minutos, tendo recebido ventilação invasiva devido a asfixia severa. O recém-nascido acabou por falecer duas horas depois, mas os autores não documentaram se a morte foi associada à infecção por SARS-CoV-2. O terceiro caso é referente a um recém-nascido que nasceu com 34 semanas e 5 dias de idade gestacional, via cesariana, acabando por falecer aos 9 dias de vida devido a falência multiorgânica, coagulopatia intravascular disseminada e choque. No entanto, os IA ao nascer foram de 8 ao primeiro e ao quinto minutos. Aos 9 dias de vida, a zaragatoa nasofaríngea do recém-nascido mostrou-se negativa para SARS-CoV-2. A razão que levou à falência multiorgânica não foi detetada, apenas foi mencionado que o recém-nascido desenvolveu, inicialmente, taquicardia. A mãe teria sofrido de hemorragia do terceiro trimestre e apresentou febre 3 dias após o parto. Em suma, com os dados limitados sobre as infecções neonatais, não é claro se a mortalidade neonatal foi associada à infecção por SARS-CoV-2 (41).

4.6 Tratamento da COVID-19 nas grávidas

4.6.1 Terapêuticas instituídas

Atualmente, não existe um protocolo consensual e oficial para o tratamento da COVID-19 na gravidez (4). As diretrizes da OMS e do CDC são muito gerais e aconselham que a abordagem das doentes grávidas seja executada com cautela (9,17).

As medidas transversais a empregar assentam no isolamento das grávidas e na sua classificação de acordo com os riscos e necessidades determinados pela clínica apresentada. Promovem-se o sono e o descanso adequados, bem como a hidratação e uma nutrição apropriada. Os sinais vitais maternos, incluindo a saturação de oxigénio, e a frequência cardíaca fetal devem ser monitorizados de perto (4).

O tratamento da COVID-19 e das suas eventuais complicações abrange métodos de suporte como a oxigenoterapia, a ventilação não invasiva, a ventilação mecânica e o suporte vasopressor (7,19). As doentes mais graves também podem necessitar de hemodiálise e de ECMO (16,19).

O tratamento médico da COVID-19 na gravidez varia entre os diferentes países e depende da apresentação clínica das doentes (9). Atualmente, as terapêuticas antibiótica e antiviral são as mais utilizadas, tanto nas mulheres grávidas como na população geral (13).

A antibioterapia foi usada em 4% a 95% dos doentes na população geral, incluindo beta-lactâmicos, fluoroquinolonas, cefalosporinas, piperacilina-tazobactam e meropenem. Verificou-se que a probabilidade da administração de antibióticos aumentou com a gravidade da COVID-19, nos doentes hospitalizados, sendo que 90% dos doentes com doença severa receberam antibioterapia (19).

Num estudo na população em geral, verificou-se que 73% dos doentes receberam, pelo menos, um antiviral para o tratamento da COVID-19, como oseltamivir, ritonavir, lopinavir, ribavirina, peramivir ou umifenovir. Contudo, outros estudos reportaram taxas de uso de antivirais mais baixas, entre 21% e 50% (19).

A maioria das grávidas com COVID-19 foi tratada com antibióticos de largo espectro (2,13,16,31,33), para prevenir a sobreinfecção bacteriana ou como profilaxia antes da realização da cesariana (26). Estes incluem a ceftriaxona, a vancomicina, a azitromicina

e a penicilina (3,13). Também foram administrados anti-virais (2,3,13,16,31), como o oseltamivir, o lopinavir/ritonavir e o ganciclovir (3,13). A terapêutica antiviral foi instituída após o parto na maioria das doentes, uma vez que não existem recomendações claras sobre o uso de antivirais durante a gravidez (13).

Em alguns casos, foram administrados corticosteroides (2,13,26,33,36), hidroxicloriquina (3,13,25,33), anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (16), antipiréticos e anti-histamínicos (17).

A febre, sendo a manifestação mais comum nos doentes com COVID-19, pode estar associada a um risco aumentado de anomalias congénitas, incluindo defeitos do tubo neural e aborto espontâneo durante a organogénese, no primeiro trimestre. Aquando da prescrição antipiréticos, os AINEs devem ser evitados, por serem associados a um maior risco de aborto espontâneo e de hipertensão pulmonar fetal após as 30 semanas de gestação. O paracetamol pode ser prescrito com segurança durante a gestação e diminui os riscos da exposição fetal à pirexia materna (8).

Um estudo constatou que a utilização de corticoesteroides na população geral dependeu da severidade da COVID-19, sendo que estes foram administrados em até 3% dos doentes com COVID-19 ligeira, até 30% dos doentes graves e até 65% dos doentes críticos (19). Noutro estudo, os corticosteroides foram utilizados em 16% das doentes grávidas como tratamento para a COVID-19, particularmente, após o parto. Porém, não foi possível determinar o número de mulheres grávidas que recebeu esta terapia no período pré-natal, de acordo com o protocolo de maturação pulmonar. Todavia, as diretrizes atuais recomendam proceder com cautela e avaliar os riscos maternos e os benefícios fetais do seu uso, particularmente nos casos de PPT (13).

As indicações específicas para o uso de corticosteroides compreendem a maturação pulmonar fetal, a agudização de doença autoimune e a pneumonia (36).

A recomendação da OMS vai contra o uso de corticosteroides sistémicos por rotina, visto que estes podem atrasar a depuração viral. Embora a hidrocortisona e a metilprednisolona não atravessem a placenta, a exposição prolongada a estes fármacos predispõe o feto à hiperglicemia materna (14). O *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomenda a sua administração entre as 24 e as 33 semanas mais 6 dias de gestação, a fim de estimular a maturidade pulmonar fetal e minimizar as complicações periparto, em mulheres grávidas com COVID-19 (8). É importante

lembrar que, embora não teratogênico, o uso de corticosteroides na gravidez está associado a diabetes, ganho ponderal, RPM-PT, hipertensão e RCF (7).

O sulfato de magnésio é usado para neuroproteção neonatal e profilaxia da eclâmpsia. Os benefícios desta terapia devem ser avaliados contra os riscos de depressão respiratória materna (8).

4.6.2 Terapêuticas em estudo

Múltiplas potenciais terapêuticas estão a ser testadas para o tratamento da COVID-19. A maioria dos medicamentos em estudo visa a inibição da replicação viral ou a supressão/modulação do sistema imunológico, de forma a limitar o dano inflamatório (7).

Os fármacos implicados no tratamento das grávidas com COVID-19 podem dividir-se em três grupos: aqueles considerados seguros, aqueles com *status* desconhecido e aqueles com contraindicações durante a gravidez. É imperativo considerar que, embora algumas intervenções sejam consideradas seguras durante a gravidez, nenhuma foi identificada como tratamento definitivo e todas possuem riscos inerentes. Neste sentido, algumas terapêuticas implementadas na população geral podem acarretar riscos materno-fetais (7).

Apesar da necessidade de identificar opções de tratamento seguras e eficazes para a COVID-19 na gravidez, existem várias barreiras que impedem a inclusão da população obstétrica nos ensaios clínicos. Isto deve-se, maioritariamente, a questões de segurança e ligadas ao potencial de teratogenicidade dos fármacos em estudo (39). O metabolismo dos fármacos e a sua eficácia na gravidez pode ser diferente em relação à população geral, pelo que requerem uma atenção especial quanto às alterações fisiológicas da gestação, tais como o aumento da taxa de filtração glomerular e a diminuição das concentrações plasmáticas de albumina, que podem alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos (39).

Apesar da inclusão das grávidas nos ensaios clínicos de medicamentos em investigação não seja isenta de riscos, a sua exclusão geral dos ensaios clínicos tem sérias implicações. Embora as complicações graves e a mortalidade da COVID-19 na gravidez sejam reduzidas, estas são importantes a nível populacional durante uma pandemia, devido ao grande volume de casos (uma taxa de mortalidade de 1% equivale a dez mil

mortes considerando um milhão de casos). Além disso, desfechos adversos materno-fetais mais graves são esperados nos países em desenvolvimento, pelo menor acesso aos cuidados de saúde, tornando a terapia medicamentosa ainda mais importante (39).

Estudos recentes identificaram o remdesivir e a cloroquina/hidroxicloroquina como fortes candidatos para o tratamento da COVID-19 em mulheres grávidas (14). O remdesivir é um antiviral que inibe a replicação de SARS-CoV-2 *in vitro* e, também, de outros coronavírus em primatas não humanos. O seu uso parece ser seguro em gestações humanas e os ensaios de fase 3, que avaliam a sua eficácia na COVID-19, ainda estão em curso (14). Assim, o remdesivir pode ser administrado nas doentes grávidas em estado crítico mas, até à data, não existe informação disponível sobre os seus efeitos na gravidez (7).

A cloroquina é um antimalárico com atividade antiviral e imunomoduladora. Foi apontado que a cloroquina consegue abrandar a infecção por coronavírus aumentando o potencial de hidrogénio (pH) endossomal, necessário para a fusão celular, o que interrompe a glicosilação dos receptores celulares de SARS-CoV-2 em cultura de células, (14) e dados não publicados de estudos na China demonstraram que este fármaco parece ser eficaz na aceleração da resolução clínica, radiológica e sorológica da COVID-19 (14).

É de notar que a cloroquina é um fármaco com um grande volume de distribuição, e estudos farmacocinéticos mostraram concentrações plasmáticas significativamente mais baixas na gravidez, o que sugere a necessidade de uma dose mais elevada de, pelo menos, 500 miligramas duas vezes por dia (14). Um efeito adverso relevante deste fármaco, quando administrado em doses elevadas, é a hipotensão sistólica, que pode exacerbar as alterações hemodinâmicas da compressão aorto-cava pelo útero grávido, em decúbito dorsal (14). Embora a cloroquina e os seus metabolitos atravessem a placenta, estes podem ser usados com segurança em todos os trimestres da gravidez, sem aumento do risco de complicações perinatais (14).

Tanto o ACOG como o *American College of Rheumatology* apoiam o uso de hidroxicloroquina na gravidez para o tratamento do lúpus eritematoso sistémico (39). A hidroxicloroquina é secretada no leite materno, porém, em quantidades muito reduzidas, pelo que não foi relatada toxicidade fetal (8).

Todos os beta-coronavírus, incluindo SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 e MERS-CoV, contêm 2 proteases de cisteína que processam os polipeptídeos virais necessários para sua

replicação. Deste modo, inibidores da protease viral, como o lopinavir-ritonavir (LPV/r), demonstraram alguns benefícios no tratamento da COVID-19. Embora não tenha sido estudado especificamente em mulheres grávidas com infecções respiratórias, o LPV/r é conhecido por ser seguro durante a gravidez. De facto, o LPV/r não aumenta no risco de anomalias fetais, baixo peso à nascença ou PPT em grávidas HIV-positivas (14).

Como na gravidez ocorrem várias alterações imunológicas, de forma a acomodar o feto, não é claro se os fármacos imunomoduladores usados no tratamento da COVID-19 na população geral, como o tocilizumabe e o sarilumabe, podem ter impacto nos desfechos materno-fetais (39). Devido ao aumento da secreção de citocinas e subsequente dano inflamatório durante a COVID-19, o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao receptor da IL-6, tem sido usado na China. No entanto, a literatura reumatológica recomenda a evicção de tocilizumabe durante a gravidez devido à falta de dados sobre os efeitos deste fármaco no desenvolvimento fetal (7).

Certos antivirais que têm sido usados no tratamento da COVID-19 apresentam evidências claras de teratogenicidade, como é o caso da ribavirina (7). Este fármaco é um análogo da guanósina, e induz o aborto espontâneo e causa defeitos craniofaciais e dos membros em embriões, segundo estudos realizados em ratos. Portanto, o seu uso deve ser evitado em doentes grávidas, sobretudo no início da gravidez (14).

Da mesma forma, o baricitinibe, um inibidor da Janus quinase, foi identificado como um potencial fármaco para o tratamento da COVID-19, por inibir a endocitose de SARS-CoV-2 nas células pulmonares. No entanto, este é contraindicado durante a gravidez devido à sua embriotoxicidade (14).

Os fármacos mencionados são meramente experimentais e, portanto, é imperativo avaliar o risco-benefício da sua administração. Até que os ensaios randomizados sejam concluídos, é difícil tirar conclusões definitivas acerca da eficácia clínica e da segurança de qualquer um destes tratamentos (7).

4.7 Sugestão de condutas clínicas para grávidas COVID-19 positivas

4.7.1 Cuidados pré-natais e vigilância fetal

O acompanhamento pré-natal é fundamental durante toda a gestação, especialmente no terceiro trimestre, quando ocorrem os estágios finais do desenvolvimento fetal, aumenta o número de complicações obstétricas e a ansiedade materna está no seu auge. Assim, este período requer um maior número de consultas pré-natais (4).

No sentido de minimiar o contágio das grávidas com o COVID-19, tem-se sugerido a simplificação da prestação de cuidados através de grupos autossuficientes, compostos por pequenas equipas de médicos e enfermeiros. Estas equipas devem funcionar de forma independente e fornecer cuidados pré-natais em ambulatório e no bloco de partos, com a utilização de EPI. Se um membro da equipa for infectado por SARS-CoV-2, a equipa deverá ficar em quarentena por, pelo menos, duas semanas. A segregação da força de trabalho garante, assim, uma cobertura clínica adequada pelas equipas não afetadas neste evento. Embora o movimento inter-hospitalar de médicos e doentes seja restrito, a transferência urgente das grávidas que o necessitem para maternidades mais diferenciadas deve ser incentivada e decorrer com total adesão às medidas de controle de infecção (14).

As plataformas de videoconferência compatíveis com a telemedicina permitem que as decisões sejam tomadas com o auxílio dos profissionais de saúde, sem necessidade de deslocação das grávidas às instituições e exposição desnecessária ao vírus (14). Contudo, as consultas virtuais devem ser consideradas com precaução nas doentes grávidas com comorbilidades, pois estas requerem uma avaliação particularizada (29).

Uma vez que a maioria das grávidas positivas para SARS-CoV-2 se encontra assintomática, o rastreio universal para SARS-CoV-2 é recomendado, com vista a aplicar o seu isolamento (10,23). De facto, as medidas de distanciamento social provaram ser eficazes na redução da transmissão da doença e recomenda-se o isolamento domiciliar durante 14 dias das grávidas positivas para SARS-CoV-2 (14,38).

Nas grávidas com COVID-19, a monitorização da frequência cardíaca fetal e a ecografia obstétrica são essenciais para avaliar o bem-estar fetal (4). Após a realização da

ecografia, os transdutores de ultrassom devem ser desinfetados de acordo com as recomendações do fabricante (14).

4.7.2 Trabalho de parto

Relatos de casos de COVID-19 na gravidez descreveram a preferência pela realização de cesariana e o isolamento do recém-nascido da mãe após nascimento. Os motivos desta abordagem incluíram a experiência anterior de outras infecções por coronavírus na gravidez, bem como a intenção de proteger o recém-nascido da infecção (34). Contudo, atualmente, o parto vaginal é considerado seguro no contexto da COVID-19, sendo recomendado na ausência de insuficiência respiratória materna ou comprometimento fetal (34).

Assim, a decisão acerca do tipo de parto, em grávidas com suspeita ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2, deve ter em conta as características clínicas materno-fetais, como na prática clínica habitual, e não o diagnóstico de infecção por COVID-19 *per si*. Neste sentido, não existem contraindicações para qualquer tipo de parto, a menos que a condição clínica da gestante implique uma decisão de emergência (6,18,32). Porém, o parto, incluindo o parto por cesariana, deve ser realizado com precauções respiratórias, englobando o uso de EPI e salas com ventilação de pressão negativa (14).

Idealmente, as grávidas devem ser testadas para SARS-CoV-2 antes do parto (5). Além disso, as grávidas que dão entrada bloco de partos devem ser estratificadas em risco baixo, moderado ou elevado para a COVID-19, de modo a determinar o tipo de precauções para controle de infecção a ser adotadas pelos profissionais de saúde (14).

Não é conhecido se a clampagem tardia do cordão umbilical aumenta o risco de transmissão materno-fetal de SARS-CoV-2. Contudo, segundo alguns estudos, a clampagem tardia do cordão umbilical deve ser evitada (8,14).

Nas grávidas infectadas por SARS-CoV-2 está indicada a detecção do vírus por RT-PCR nas amostras de sangue do cordão umbilical, de sangue neonatal, colhidas nas primeiras 12 horas após o nascimento, e de líquido amniótico, colhidas antes da ruptura das membranas (34).

4.7.3 Puerpério e amamentação

Os recém-nascidos de mães com COVID-19 confirmada ou suspeita no momento do parto devem ser testados 24 horas após o nascimento. Se o teste for negativo, este deverá ser repetido às 48 horas de vida (38).

Estudos anteriores relataram a alimentação dos recém-nascidos com leite artificial, pelo risco de TV através do leite materno (34). Contudo, atualmente, a amamentação e a interação entre a mãe e o recém-nascido são consideradas seguras no contexto da COVID-19 (34). Estudos revelaram que a separação entre a mãe e o recém-nascido logo após o nascimento não evitou a TV do vírus. Contrariamente, esta separação provocou um impacto negativo no vínculo mãe-filho (41), e além disso, praticamente nenhuma das mães positivas para SARS-CoV-2 apresentou carga viral detetável no seu leite (14,24), pelo que a transmissão através do leite materno parece ser insignificante (18,24). Deste modo, os benefícios do contacto com a mãe e da amamentação parecem superar os benefícios da separação e do isolamento (9,27,34).

Segundo a OMS e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), o aleitamento materno é reconhecido como a melhor fonte de alimentação infantil devido aos seus inúmeros benefícios para a mãe e para o bebé, incluindo a transmissão passiva de anticorpos e a proteção contra infecções gastrointestinais e respiratórias (9,18). Logo, mulheres com COVID-19 podem amamentar enquanto a sua condição clínica o permitir (18). As diretrizes da UNICEF recomendam a amamentação para todos os bebés, incluindo aqueles que são prematuros ou que se encontram doentes (34). O CDC aponta que a decisão de iniciar ou de continuar a amamentar deve ser determinada pela mãe, em conjunto com os familiares e os profissionais de saúde (18). A OMS também incentiva o contacto pele com pele e a permanência no mesmo quarto, promovendo a iniciação da alimentação e a criação dos primeiros laços (9,34).

Contudo, a amamentação e o compartilhamento do quarto só são possíveis se medidas rigorosas de controle de infeção forem implementadas, de acordo com a OMS, o RCOG e o ACOG (9,34). Desta forma, as mães devem ter em conta as precauções de higiene contra a COVID-19, como uso de máscara facial cirúrgica enquanto amamentam ou cuidam do recém-nascido, de forma a reduzir o risco de transmissão por gotículas respiratórias (9,14,27,34,38). Também se recomenda a desinfecção das mãos antes de segurar no recém-nascido (9,27,38).

Relatos de uma série de casos de recém-nascidos amamentados por mães com COVID-19 confirmam que todos os 11 bebês em estudo tiveram uma evolução favorável, embora não existam dados de seguimento a longo prazo (9).

5. Conclusão e Perspectivas Futuras

A COVID-19 surge no final do ano de 2019 na China, disseminando-se rapidamente a uma escala mundial. A infecção por SARS-CoV-2 tornou-se, assim, a maior ameaça de saúde pública da atualidade. Neste sentido, o conhecimento acerca desta doença é de extrema importância, sobretudo no que diz respeito ao seu efeito nos grupos mais vulneráveis, como as mulheres grávidas.

Sabe-se que as alterações fisiológicas da gestação aumentam a susceptibilidade a infecções em geral, mas ainda não está claro se a gravidez é um contribuinte imunológico para a aquisição da infecção por SARS-CoV-2.

Teoricamente, estas alterações podem aumentar o risco de complicações da COVID-19. Todavia, a gravidez *per si* não parece ser um fator de risco para a gravidade da infecção, mas sim as comorbidades que lhe estão associadas.

Comparativamente a SARS-CoV-1 e a MERS-CoV, as grávidas com COVID-19 apresentam taxas notoriamente mais reduzidas de admissão na UCI, ventilação mecânica e mortalidade materna.

As grávidas com COVID-19 manifestam menos sintomas em comparação com a população geral, sendo que uma grande proporção de grávidas é assintomática e apirética à apresentação. Os sintomas mais frequentemente relatados em grávidas com COVID-19 são a tosse e a febre, semelhantemente ao verificado na população geral. Porém, a prevalência de febre, tosse e dispneia é menor nas doentes grávidas, comparativamente à população geral.

Os achados laboratoriais mais frequentemente detetados em grávidas positivas para SARS-CoV-2 incluem a linfopenia e o aumento da PCR, tal como observado na população geral. Porém a neutrofilia, a leucocitose e a linfopenia tendem a ser mais acentuadas nas grávidas.

As alterações imagiológicas mais frequentemente observadas na TC de tórax em grávidas com COVID-19 são as opacidades em vidro despolido, semelhantemente à população geral. Não obstante, as doentes grávidas apresentam menores taxas de opacidades em vidro despolido, comparativamente à população geral.

Em relação à doença grave, mulheres grávidas com COVID-19 apresentam um risco mais elevado de admissão na UCI e necessidade de ventilação mecânica,

comparativamente a doentes não grávidas da mesma idade, especialmente no último trimestre da gravidez.

O risco de TV de SARS-CoV-2 é possível, mas parece ser um evento raro, e o *timing* de transmissão ainda permanece desconhecido (*in utero*, intraparto ou pós-parto).

As mulheres grávidas com COVID-19 não parecem ter uma maior prevalência de aborto espontâneo, diabetes gestacional, doença hipertensiva da gravidez, RCF e asfixia fetal à nascença. Contudo, a presença de diabetes gestacional e de distúrbios hipertensivos foram associados a doença grave por SARS-CoV-2.

As taxas de PPT e de cesariana revelaram-se mais elevadas nas grávidas com COVID-19, comparativamente às taxas observadas em grávidas sem a doença. Porém, continua a ser pouco claro se estas taxas estão relacionadas com o curso da doença ou se são iatrogénicas.

As taxas de mortalidade materna e perinatal parecem ser semelhantes à da população geral para a COVID-19.

Até ao momento, não existe um tratamento oficial para a COVID-19 na gravidez, bem como para a população geral. As medidas instituídas assentam no tratamento de suporte, como a oxigenoterapia e o uso de antipiréticos, bem como na administração de antibióticos e antivirais.

Alguns fármacos encontram-se em estudo para o tratamento da COVID-19, como a cloroquina/hidroxicloroquina. Contudo, as mulheres grávidas são habitualmente excluídas dos ensaios clínicos.

Sugere-se a aplicação de algumas condutas para as grávidas com COVID-19, incluindo o seu rastreio universal, o parto eutócito em detrimento da cesariana e a amamentação e o contacto pele com pele, se praticada uma boa higiene respiratória. Medidas como o uso de EPI e a higiene das mãos devem ser adotadas, tanto pela grávida como pelos profissionais de saúde.

É pertinente incentivar a investigação sobre a COVID-19 na gravidez para uma melhor abordagem dos cuidados obstétricos, especialmente sobre:

- Impacto da COVID-19 no primeiro e no segundo trimestres de gestação
- Aspectos psicológicos da COVID-19 na gravidez

- Fatores de risco para a COVID-19 em mulheres grávidas
- Manifestações clínicas da infecção
- Factores de risco para o desenvolvimento de doença grave
- Indicações para o parto pré-termo e cesariana
- Transmissão vertical
- Tratamento específico
- Consequências futuras para a mulher e para o recém-nascido
- Implicações na fertilidade e futura gravidez

Bibliografia

1. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2020;60(5):640–59.
2. Mascio D Di, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Elsevier. 2020;(January).
3. Abou Ghayda R, Li H, Lee KH, Lee HW, Hong SH, Kwak M, et al. COVID-19 and Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review of 104 Cases. *J Clin Med.* 2020;9(11):3441.
4. Mascarenhas VHA, Caroci-Becker A, Venâncio KCMP, Baraldi NG, Durkin AC, Riesco MLG. Covid-19 and the production of knowledge regarding recommendations during pregnancy: A scoping review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2020;28:1–10.
5. Arshad S, Raza S, Javed I. Effects of Covid-19 Infection During Pregnancy and Neonatal Prognosis. What Is the Evidence? *Int J Med Sci Diagnosis Res.* 2021;4(12).
6. Segars J, Katler Q, Mcqueen DB, Kotlyar A. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1140–9.
7. Smith V, Seo D, Warty R, Payne O, Salih M, Chin KL, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(6):1–13.
8. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of covid-19 on pregnancy. *Int J Med Sci.* 2021;18(3):763–7.
9. Trippella G, Ciarcià M, Ferrari M, Buzzatti C, Maccora I, Azzari C, et al. COVID-19 in pregnant women and neonates: A systematic review of the literature with quality assessment of the studies. *Pathogens.* 2020;9(6):1–29.
10. Yoon SH, Kang JM, Ahn JG. Clinical outcomes of 201 neonates born to mothers with COVID-19: A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(14):7804–15.
11. Hassanipour S, Faradonbeh SB, Momeni K, Heidarifard Z, Khosousi MJ, Khosousi L, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy and COVID-19: Signs and symptoms, laboratory tests and perinatal outcomes.

- medRxiv. 2020;18(12):1005–18.
12. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):35-53.e3.
 13. Novoa RH, Quintana W, Llancarí P, Urbina-quispe K. Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. Elsevier. 2020;(January).
 14. Lim LM, Li S, Biswas A, Choolani M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521–31.
 15. Makvandi S, Ashtari S, Vahedian-Azimi A. Manifestations of COVID-19 in pregnant women with focus on gastrointestinal symptoms: A systematic review. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench.* 2020;13(4):305–12.
 16. Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, Erfani A, Roshanshad A, Pourdast A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of pregnancy and the possibility of vertical transmission. *J Reprod Infertil.* 2020;21(3):157–68.
 17. Thomas B, Pallivalapila A, El Kassem W, Tarannum A, Al Hail F, Rijims M, et al. Maternal and perinatal outcomes and pharmacological management of Covid-19 infection in pregnancy: A systematic review protocol. *Syst Rev.* 2020;9(1):1–7.
 18. Rodrigues C, Baía I, Domingues R, Barros H. Pregnancy and Breastfeeding During COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Published Pregnancy Cases. *Front Public Heal.* 2020;8(November):1–13.
 19. do Nascimento IJB, von Groote TC, O’Mathúna DP, Abdulazeem HM, Henderson C, Jayarajah U, et al. Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. Vol. 15, *PLoS ONE.* 2020. 1–35 p.
 20. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of covid-19 in pregnancy: An overview of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):1–20.
 21. Capobianco G, Saderi L, Aliberti S, Mondoni M, Piana A, Dessole F, et al. COVID-19 in pregnantwomen: A systematic review and meta-analysis. Elsevier. 2020;(January).
 22. de Melo GC, de Araújo KCGM. COVID-19 infection in pregnant women, preterm

- delivery, birth weight, and vertical transmission: A systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2020;36(7).
23. Gao YJ, Ye L, Zhang JS, Yin YX, Liu M, Yu HB, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–11.
 24. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):36–46.
 25. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823–9.
 26. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. 2020;(January).
 27. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):1–14.
 28. 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.
 29. Yee J, Kim W, Han JM, Yoon HY, Lee N, Lee KE, et al. Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–7.
 30. Akhtar H, Patel C, Abuelgasim E, Harky A. COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review. *Gynecol Obstet Invest*. 2020;85(4):295–306.
 31. Chamseddine RS, Wahbeh F, Chervenak F, Salomon LJ, Ahmed B, Rafii A. Pregnancy and neonatal outcomes in SARS-CoV-2 Infection: A systematic review. *medRxiv*. 2020;2020.
 32. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(1):15–27.
 33. 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 An Int J Obstet Gynaecol.* 2020;127(11):1324–36.
34. Oshay RR, Chen MYC, Fields BKK, Demirjian NL, Lee RS, Mosallaei D, et al. COVID-19 in pregnancy: a systematic review of chest CT findings and associated clinical features in 427 patients. 2020;(January).
 35. Matar R, Alrahmani L, Monzer N, Debiane LG, Berbari E, Fares J, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021;72(3):521–33.
 36. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine.* 2020;25(December 2019):100446.
 37. Muhidin S, Moghadam ZB, Vizheh M. Analysis of Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with 2019-nCoV; a Systematic Review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):1–11.
 38. Pastick KA, Nicol MR, Smyth E, Zash R, Boulware DR, Rajasingham R, et al. A systematic review of treatment and outcomes of pregnant women with COVID-19-A call for clinical trials. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(9):1–8.
 39. Gatta AN Della, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus Disease 2019 during Pregnancy: A Systematic Review of Reported Cases. *Obstet Gynecol Surv.* 2020;75(12):720–2.
 40. Dhir SK, Kumar J, Meena J, Kumar P. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Neonates: A Systematic Review. *J Trop Pediatr.* 2020;1–14.
 41. Neef V, Buxmann H, Rabenau H, Zacharowski K, Raimann F. Characterization of neonates born to mothers with SARS-CoV-2 infection: Review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2020;7(October):19–21.