PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
Escola de Ciências Médicas e da Vida

OS EFEITOS DA COVID-19 NA GESTAÇÃO E NO PUERPÉRIO: REVISÃO NARRATIVA

THE EFFECTS OF COVID-19 ON PREGNANCY AND PUERPERIUM: NARRATIVE REVIEW

Bruna Noronha Roriz
Wanessa Medeiros Pimenta

GOIÂNIA
2021

Bruna Noronha Roriz
Wanessa Medeiros Pimenta

OS EFEITOS DA COVID-19 NA GESTAÇÃO E NO PUÉRPÉRIO: REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação na Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Orientador: Prof. Me. Luiza Emylce Pela Rosado

GOIÂNIA

2021

Bruna Noronha Roriz

Ensino superior em andamento

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Endereço (institucional): Avenida Universitária, nº 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia-GO, 74605-010

E-mail: brunanroriz@gmail.com

Wanessa Medeiros Pimenta

Ensino superior em andamento

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Endereço (institucional): Avenida Universitária, nº 1440, Setor Leste Universitário, Goiânia-GO, 74605-010

E-mail: wanessamedpimenta@gmail.com

Resumo: O quadro de COVID-19 na obstetrícia ainda se encontra permeado por muitas incertezas quanto ao seu real impacto neste curso da vida. O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura que objetivou esclarecer o impacto da COVID-19 na gestação e puerpério, bem como as possíveis repercussões para o feto e no desfecho na gravidez. Os sintomas mais comuns entre as gestantes são tosse persistente, cefaleia e anosmia. Entre as gestantes com quadro mais severo as taxas de prematuridade são altas. Os dados existentes não comprovam a existência de transmissão vertical, entretanto é provável que ela ocorra. Os recém-nascidos parecem ter bons resultados a curto prazo, mas a longo prazo as influências são incertezas. A amamentação deve ser continuada e incentivada. A eficácia da vacina em gestantes e puérperas tem se mostrado semelhante à população geral. Novos estudos podem trazer maiores esclarecimentos frente a essa nova doença.

Descritores: COVID-19; gravidez; puerpério; complicações na gestação; neonato.

Abstract: The framework of COVID-19 in obstetrics is still permeated by many uncertainties as to its real impact on this course of life. The present work is an narrative literature review that aimed to clarify the impact of COVID-19 on pregnancy and the puerperium, as well as the possible repercussions for the fetus and the outcome of pregnancy. The most common symptoms among pregnant women are persistent cough, headache and anosmia. Among pregnant women with more severe conditions, prematurity rates are high. Existing data do not prove the existence of vertical transmission, however it is likely that it occurs. Newborns seem to have good results in the short term, but in the long term the influences are uncertain. Breastfeeding must be continued and encouraged. The vaccine's effectiveness in pregnant and postpartum women has been shown to be similar to the general population. New studies may provide further clarification regarding this new disease.

Descriptors: COVID-19; pregnancy; puerperium; complications in pregnancy; neonate.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foi relatado o primeiro caso da *coronavírus disease 2019* (COVID-19) causado pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (Sars-CoV-2). Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou pandemia. A expectativa era de que o surto fosse controlado em alguns meses, porém, já nos encontramos a quase dois anos do início da pandemia e o número de novos casos continua elevado [(1)].

Os sintomas mais comuns incluem febre, fadiga e tosse, podendo também estar presentes sintomas secundários, como distúrbios gastrointestinais, dor de cabeça, congestão nasal, coriza e dor de garganta. Em gestantes, febre e tosse são os sintomas mais comuns, porém, apresentam também fadiga, mialgia, cefaleia, dispneia, síndrome do desconforto respiratório, dor abdominal, náuseas e diarreia [(2)].

O período gestacional é permeado por mudanças fisiológicas e imunológicas, dependentes de cada indivíduo. Como consequência, espera-se que as gestantes estejam mais susceptíveis às infecções virais [(3)]. Algumas alterações, do sistema respiratório e imunológico, podem contribuir como fatores de piora para o quadro clínico nessas pacientes, aumentando a susceptibilidade para quadros mais graves e maiores complicações para o binômio materno-fetal [(4)].

Outro fator favorável à ampliação das complicações no período gestacional é o aumento das gravidezes em idades mais avançadas e consequentemente de gestantes portadoras de doenças crônicas, especialmente com hipertensão, diabetes e obesidade, que podem colaborar para um desfecho desfavorável nos casos de infecção pelo SARS-CoV-2 [(3)].

Dando foco ao grupo das gestantes ainda existem muitas incertezas quanto ao real impacto da COVID-19 nesta fase de vida. Os dados disponíveis ainda são considerados insuficientes, especialmente devido ao reduzido número de mulheres grávidas incluídas nos ensaios clínicos[(5)]. Ademais, os resultados e conclusões disponíveis, na população em geral, são incertos quanto à veracidade da extrapolação dos dados gerais a essas pacientes, uma vez que não levam em consideração as modificações fisiológicas do organismo materno.

No que concerne ao tratamento da doença em grávidas e puérperas, ainda não há um tratamento eficaz específico. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) preconiza monitoração clínica frequente, principalmente em gestantes com comorbidades consideradas de risco [(6)].

Destarte, baseado no insipiente conhecimento sobre a doença e, principalmente, sobre seus efeitos em gestantes e puérperas, é necessária uma maior exploração do tema, investigando todo o quadro que o permeia, visando um melhor manejo e tratamento eficaz.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo descritivo, que visou a identificação e análise de produções científicas sobre o tema gravidez e COVID-19. Adotou-se a revisão narrativa da literatura[7], uma vez que ela contribui para o processo de sistematização e análise dos resultados, visando à compreensão de determinado tema, a partir de estudos independentes.

A estratégia de identificação e seleção dos estudos foi a busca de publicações indexadas na base de dados *Medical Literature and Retrivial System onLine* (MEDLINE), acessada através do Pubmed, *The Journal of the American Medical Association* (JAMA), Sociedade Espanhola de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Italiana de Ginecologia e Obstetrícia, Sociedade Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), e periódico CAPES. Os critérios para seleção dos artigos foram: categorias de artigo; artigos com resumos e textos completos disponíveis para análise; aqueles que foram publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, entre março de 2020 a setembro de 2021, que contiverem em seus títulos e/ou resumos os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): *Pregnancy* e COVID-19, combinados através do operador booleano "*AND"*. O critério de exclusão dos artigos foi: estudos que não descreveram os resultados maternos e/ou perinatais.

Foram selecionados 40 artigos que foram comparados e agrupados por temas como gestação, puerpério e recém-nascido, assim especificadas: quadro clínico na gestação, manejo de gestantes infectadas, impactos na gestação, impactos no feto, desfechos obstétricos, transmissão vertical, influências no recém-nascido, amamentação, cuidados no puerpério e vacinação.

Por se tratar de uma revisão narrativa, não foi necessária submissão do estudo ao comitê de ética em pesquisa conforme Resolução nº 510, art. 1º de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

COVID-19 e impacto na gestação

O quadro da COVID-19 durante o período gestacional pode ser assintomático, moderado ou grave, assim como nos demais pacientes. Os sintomas mais comuns entre as gestantes são tosse persistente (84,6%), cefaleia (80%) e anosmia (75,2%), seguidas por dor no peito (73,3%) e fadiga (66,7%). Foram recorrentes também, náuseas ou vômitos (78,2%) e dores musculares (76,2). Gestantes assintomáticas representaram 19,2% dos casos[8].

Nos primeiros estudos, com avaliação retrospectiva de gestações resolvidas em Wuhan, as manifestações clínicas nas gestantes não foram graves e o prognóstico, da maioria, foi considerado bom. Entretanto estudos posteriores observaram que além de alterações comuns aos demais pacientes, como febre e pneumonia, observaram-se complicações como pré-eclâmpsia e alterações das funções hepáticas em 11,1% das gestantes[8].

O impacto da COVID-19 na gestação correlaciona-se fortemente ao trimestre em que ocorre a infecção, à presença de comorbidades (diabetes, hipertensão, obesidade etc.) e diferenças epidemiológicas: idade, raça, local e acesso aos recursos de saúde[9].

Em estudo retrospectivo de coorte, com 675 mulheres, a idade gestacional média de admissão hospitalar de infectadas foi de 39 semanas de gestação[9]. Em análise retrospectiva de 64 pacientes grávidas, onde foram analisadas características sociodemográficas gerais, a idade das gestantes infectadas era em média de 30 anos (± 4,26 anos)[9].

Em relação às comorbidades, a doença pulmonar preexistente apresentou-se como fator de impacto na gravidade da infecção por SARS-CoV-2 em mulheres grávidas[10], sendo mais comum internação no grupo quando comparadas com não grávidas também infectadas (50% vs 10%, respectivamente). Constituindo assim, fator de risco primário para COVID-19 na gestação.

Complicações e efeitos adversos foram mais comuns em mulheres grávidas em relação a não grávidas da mesma idade. Essas apresentaram permanência mais longa no serviço hospitalar, maior propensão a desenvolvimento de insuficiência renal, sepse e coagulação intravascular disseminada (CIVD) e foram mais propensas a necessitar de internação em UTI [11]. Em estudo comparativo, mulheres grávidas de baixo risco

infectadas, demandaram ventilação mecânica, em maior escala, que aquelas não infectadas (43% vs 13%, respectivamente), além de terem maior chance de óbito[9].

Outra preocupação é a possível influência da COVID-19 sobre a prematuridade. Entre as gestantes com COVID mais severo as taxas são altas, chegando até a 17%. Entretanto deve-se considerar que muitos desses partos foram cesáreas ou induzidos por indicação materna (cerca de 11%), o que traz o questionamento da real necessidade dos mesmos ou qual seria a influência primária da doença sobre o trabalho de parto [12].

Existem, ainda, fatores sociais envolvidos nos desfechos das mulheres grávidas. No Brasil, cuidados obstétricos de baixa qualidade, riscos sociais e barreiras ao acesso aos cuidados de saúde, mostraram ser um fator importante na morbimortalidade [13]**.** A questão racial também influenciou na saúde das gestantes, foi observado que mulheres negras que tinham a média de idade e perfil de morbidades semelhantes às mulheres brancas foram hospitalizadas em piores condições (maior prevalência de dispneia e baixa saturação de O2), tiveram maior taxa de admissão em UTI, ventilação mecânica e óbito. A taxa de óbito das negras foi duas vezes maior do que das brancas[14]. Logo, é razoável concluir que os determinantes sociais se sobrepuseram aos fatores de risco clínicos.

Achados laboratoriais e de imagem

Ao se comparar exames laboratoriais e de imagem de mulheres grávidas e não grávidas com COVID-19, percebe-se notáveis diferenças.

Os resultados dos exames laboratoriais mostraram que a contagem média de neutrófilos das gestantes infectadas (7,74 ± 10,79 g / L) foi significativamente maior do que a das mulheres não grávidas, também infectadas (3,85 ± 3,41 g / L). Em relação à hemostasia, os valores do fibrinogênio de mulheres grávidas (4,41 ± 0,67 g / L) e D-dímero (1,37 ± 1,11 µg / mL) também foram mais elevados do que naquelas não grávidas (3,46 ± 0,73 g / L e 1,79 ± 2,91 µg / mL, respectivamente [9].

Além disso, outros testes também apresentaram diferença estatisticamente significativa, em menor proporção, creatinina (47,01 ± 7,26 µmol / L vs 106,15 ± 204,02 µmol / L), uréia (3,27 ± 1,83 mmol / L vs 6,44 ± 10,99 mmol / L) e taxa média de hemossedimentação (61,41 ± 18,35 mm / hora vs 52,11 ± 36,08 mm / hora) [9]. Porém deve-se levar em conta que a infecção COVID-19 entre gestantes, parturientes e puérperas

potencialmente pode coexistir com todas as intercorrências clínicas e obstétricas descritas em mulheres sem a infecção e que algumas dessas alterações, como o dímero-D, fazem parte do quadro gestacional [15].

Em relação aos exames de imagem, radiografia e tomografia computadorizada de tórax, o sinal mais comum da síndrome, infiltrados em vidro fosco, não apresentou diferença estatística significante entre as grávidas e não grávidas [16]. Entretanto, a presença de infiltração pulmonar em mulheres grávidas (50%) foi mais comum do que em mulheres não grávidas (10%).

Impacto no feto

Em fetos de mães infectadas por SARS-CoV-2, a taxa de prematuridade pode chegar a 47%, número elevado em relação às taxas de mães não infectadas, que, segundo a FIOCRUZ, se encontra em torno de 11,5% tal como a morte fetal que chega a 2,1% [17]. Gestantes com quadro clínico grave evoluem com baixa saturação de O^2, o que causa repercussões ao feto como hipoxemia e acidemia fetal [18], submetendo-o a sofrimento fetal e aumentando as chances de prematuridade e morte.

Sabe-se que a doença vascular placentária caracterizada por achados de má perfusão vascular materna, fetal e presença de trombos intervilosos, associa-se a prognóstico perinatal adverso [19]. Em estudos placentários de gestantes infectadas pelo Sars-CoV-2, observou-se: deposição de fibrina intramural, macrófagos de mecônio e vilosite crônica [20]. Acredita-se que essas alterações provavelmente ocorrem mais em função da fisiopatologia da doença materna, do que como consequência direta do vírus. Em muitos casos, as alterações placentárias também poderiam ocorrer em função de comorbidades como hipertensão, pré-eclâmpsia e diabetes [19].

Manejo de gestantes infectadas

A cloroquina e hidroxicloroquina são medicações com longa meia-vida, alto volume de distribuição e com capacidade de atravessar a placenta. Com isso, a utilização destas poderia ser danosa para gestantes, principalmente no primeiro trimestre, e para mulheres no período de pré-concepção. Estudos "in vivo" mostrou o risco de anomalias morfológicas, principalmente oculares, com o uso de cloroquina e hidroxicloroquina no período de organogênese. Entretanto, ainda não há estudos de casos relevantes em humanos sobre esse risco [21]. Estudos recentes não dão respaldo à utilização daquelas medicações, para tratamento da COVID-19, independentemente de serem casos leves ou moderados, mesmo em indivíduos não gestantes.

Alguns países adotaram como protocolo o uso de heparina por dez a quatorze dias em grávidas com casos moderados e graves de infecção por SARS-CoV-2. Nas gestantes que fizeram o uso correto da medicação as complicações tromboembólicas foram reduzidas [22].

Considerando que gestantes tem consumo elevado de oxigênio e tolerância reduzida à hipóxia, a pneumonia e hipoxemia podem aumentar o risco de depressão fetal. Com isso algumas considerações específicas como oxigenoterapia, prevenção da sobrecarga de fluidos, monitoramento da condição fetal e contração uterina são indicadas [23].

Nas gestantes que necessitam anestesia, em pacientes com saturação maior que 94%, a peridural contínua ou raquianestesia combinada é a primeira escolha para evitar a intubação endotraqueal, evitando a anestesia geral e seus riscos [24].

Transmissão vertical

A transmissão potencial do feto é analisada por meio da detecção do vírus por RT-PCR, sendo que este pode estar presente no líquido amniótico, no sangue do cordão, na secreção vaginal (nos casos de parto via vaginal) ou no leite materno; indicando a possível passagem de vírus através dos tecidos da mãe para o filho[25].

Os dados existentes até o momento não comprovam a existência de transmissão vertical, entretanto é provável que ela ocorra. Em relato de caso colhido em Toronto, Canadá, um neonato positivou para SARS-CoV-2 em *swab* nasal realizado antes de contato com a mãe e após limpeza completa do bebê. Nesse caso, submeteu-se também a placenta ao teste de PCR, sendo o resultado positivo[26]. Em estudo com 57 gestantes infectadas, a testagem no líquido amniótico mostrou-se positiva em apenas um caso (1,8%); o *swab* de nasofaringe com 24 horas de vida e uma semana após nascimento foi positivo[18].

Influência sobre o recém-nascido

Os recém-nascidos parecem ter bons resultados frente uma possível infecção materna do novo coronavírus. Em estudo realizado com recém-nascidos, quando comparados bebês de mães infectadas e não infectadas pelo SARS-CoV-2, não houve diferença em relação ao nascimento prematuro, admissão em UTIN e doença

respiratória nas primeiras oito semanas de vida. A incidência de infecção nos recém-nascidos foi baixa (1,1%), e os sintomas nos infectados eram leves[27].

Entretanto, orienta-se que recém-nascidos com suspeita de infecção, ou seja, aqueles com mães com história de infecção de SARS-Cov-2 entre 14 dias anteriores e 28 dias após o parto, ou os recém-nascidos diretamente expostos a infectados, devem ser observados. Os achados clínicos, especialmente em bebês prematuros, são inespecíficos. Com isso, é necessário monitorar de perto os sinais vitais, sintomas respiratórios e sintomas gastrointestinais. Além disso, é recomendada a subdivisão de departamentos neonatais em enfermarias de transição, quarentena e geral, para prevenir transmissões entre os bebês[28].

Amamentação

Até o momento não há evidência científica que estabeleça transmissão do vírus através da amamentação. Um estudo clínico que realizou busca de SARS-CoV-2 em amostras de leite materno, não demonstrou a presença do vírus no líquido[29]. O *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, reforça que, desde que a mãe infectada tenha condições clínicas e seja orientada sobre precauções padrões, a amamentação deve ser continuada e incentivada, pois seus benefícios superam os riscos[15], orientação que é seguida pelo MS e FEBRASGO.

Cuidados do puerpério

A gestação e puerpério aumentam o risco tromboembólico, de forma que sua incidência é cinco vezes maior na gestante quando comparada à mulher não grávida, principalmente por alterar os três fatores patogênicos na tríade de Virchow: hipercoagulabilidade, estase venosa e lesão endotelial. A lesão endotelial está relacionada, principalmente, ao parto sendo este cesariano ou parto vaginal operatório. Logo, o período puerperal há maior risco de eventos tromboembólicos, quando comparado ao período gestacional[30].

A infecção por COVID-19 causa alterações de coagulação, aumentando ainda mais o risco tromboembólico, já presente no puerpério[31]**.** O estado inflamatório da infecção por SARS-CoV-2 parece ter um papel patogênico direto na formação de trombos em vários órgãos, reduzindo o fluxo sanguíneo nos capilares e agravando a lesão local, explicado essas alterações de coagulação da doença[32].

Devido ao estado pró-trombótico das puérperas, os benefícios da tromboprofilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) provavelmente superam o risco hemorrágico[31]. Para mulheres submetidas à cesariana, que aumenta o risco de formação de trombos, a tromboprofilaxia deve ser recomendada. Apesar das indicações gerais, a tromboprofilaxia deve ser individualizada e adaptada à condição das gestantes/puérperas[33].

Vacina

Desde o início da pandemia do coronavírus, muitas vacinas foram levadas a estudos. No Brasil, foram registradas as vacinas Astrazeneca/Oxford (AZD1222- vetor viral não replicante), Pfizer BioNTech (BNT162b2- RNA-m), Janssen (JNJ-78436735- vetor viral com adenovírus) e CoronaVac (vírus inativado). Entretanto, para gestantes e puérperas foram vetadas as vacinas com vetor viral atenuado ou vetor de adenovírus por possíveis riscos, sendo assim recomendado apenas o uso de Pfizer e CoronaVac[34]**.**

Frente aos riscos da doença em questão, as Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia, incluindo a Brasileira[34], indicam a vacinação de gestantes e puérperas, desde que seja usada vacina com vírus inativos e sem adjuvantes[35].

A eficácia da vacina em gestantes e puérperas tem se mostrado semelhante à população geral. Em estudos de coorte que compararam gestantes vacinadas com a vacina Pfizer e gestantes não vacinadas, o primeiro grupo apresentou uma taxa de infecção 1,31% menor, apesar de não ter-se observado diferença na probabilidade de sintomatologia no caso de infecção (em ambos os grupos 83% das infectadas eram sintomáticas) [36]. A efetividade da vacina é maior após a imunização completa e aumenta com o passar do tempo após a aplicação da última dose. No caso da Pfizer, a eficácia foi 67% entre 14–20 dias e 71% 21–27 dias após a primeira dose e 96% nos dias 7-56 após a segunda dose [37].

Estudos preliminares observaram que chances de eventos adversos na gravidez e no nascimento foram semelhantes em gestantes vacinadas e não vacinadas, com o uso de vacinas de RNA mensageiro[38]. Desfechos como: morte fetal, nascimento prematuro ou baixo peso para a idade gestacional foram semelhantes em gestantes vacinadas ou não[39].

Pela incipiência de estudos no primeiro trimestre da gravidez e para maior segurança fetal, é sugerido que seja evitado o período da organogênese, dando-se preferência da vacinação no segundo e terceiro trimestre de

gestação. Para parceiros e familiares que estejam em contato diário com a gestante é essencial a vacinação, a fim de reduzir a chance de transmissão intrafamiliar[38].

Um dos potenciais benefícios da vacina é a possibilidade de passagem transplacentária de anticorpos decorrentes da vacina ao feto. Foi observado anticorpos IgG, IgA e anticorpos neutralizantes no cordão umbilical e leite materno de puérperas vacinadas durante a gestação. A transmissão das imunoglobulinas foi mais evidente em mulheres vacinadas durante a gestação do que em infectadas pelo vírus na gravidez[40], e foi maior em casos de imunização completa. Quando comparados neonatos nascidos de mulheres que receberam apenas uma dose da vacina e aqueles de mães que receberam as duas doses da vacina Pfizer BioNTech, 43,6% daqueles apresentaram IgG detectável em comparação a 98,5% dos filhos de mães com vacinação completa, reforçando a indicação da vacinação durante a gestação [41]. O benefício da proteção frente à COVID-19 no recém-nascido, principalmente a longo prazo, estão por ser determinados.

Conclusão:

A gestação e o puerpério alteram a fisiologia e imunidade da mulher, criando uma necessidade de maior atenção e assistência à saúde para esta e para o feto, principalmente em relação ao novo coronavírus.

Esta revisão analisou os principais riscos e manejos de gestantes, puérperas e recém-nascidos frente à pandemia da COVID-19. Percebemos, assim, que gestantes e puérperas devem ser acompanhadas de perto a fim de evitar uma piora de quadro em uma infecção pelo SARS-CoV-2, principalmente no caso de comorbidades ou distúrbios de coagulação anteriores à doença. Com isso, complicações com o recém-nascido também são evitadas.

Por conseguinte, as informações apresentadas são passíveis de mudanças com o avanço de novos estudos e descobertas, considerando que há, ainda, muitas incertezas sobre a doença e seus impactos. Espera-se que futuros estudos venham esclarecer as dúvidas apresentadas, objetivando uma melhor assistência ao binômio materno-fetal diante da COVID-19.

Referências Bibliográficas

1. Cruz RM, Borges-Andrade JE, Moscon DCB, Micheletto MRD, Esteves GGL, Delben PB, et al. COVID-19: Emergência e Impactos na Saúde e no Trabalho. Rev Psicol Organ e Trab [Internet]. 2020;20(2):I–III. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-66572020000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt%0Ahttps://doi.org/10.17652/rpot/2020.2.editorial%0Ahttps://www.mendeley.com/catalogue/5675d3ed-6077-3c73-92ec-59a54db3820b/?utm_source=desktop&utm_m
2. Nanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Liu 6 , Yuan Wei 1 , Jia'an Xia 1 , Ting Yu 1 , Xinxin Zhang 7 LZ. IKKE BRUG Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A DescriptNanshan Chen 1 , Min Zhou 2 , Xuan Dong 1 , Jieming Qu 2 , Fengyun Gong 3 , Yang Han 4 , Yang Qiu 5 , Jingli Wang 3 , Ying Li. Lancet. 2020;395(10223):507–13.
3. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB, Knobel R, Sousa L, Katz L, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in obstetric patients with severe COVID-19 in Brazil: a surveillance database analysis. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2020;127(13):1618–26.
4. Dusse LMS, Vieira LM, Carvalho M das G. Avaliação do dímero D (D-Di) na doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG). J Bras Patol e Med Lab. 2003;39(3):0–3.
5. Zipursky J, Barrett J. COVID-19 in pregnancy: Maintaining clarity with expanding evidence. Obstet Med. 2020;13(2):53–4.
6. Brasil M da S. Assistência À Gestante e Puérpera frente à Pandemia de Covid-19 Assistência À Gestante e Puérpera frente à Pandemia de Covid-19. 2020.
7. Soares CB, Hoga LA, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD, et al. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. Reme Rev Min Enferm [Internet]. 2010;8(1):102–6. Available from: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v12n3/v12n3a14%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2007000400002&lng=pt&tlng=pt%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=pt&tlng=pt%0Ahttp://www.ncbi.
8. Molteni E, Astley CM, Ma W, Sudre CH, Magee LA, Murray B, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) infection in pregnant women: characterization of symptoms and syndromes predictive of disease and severity through real-time, remote participatory epidemiology. medRxiv [Internet]. 2020;2020.08.17.20161760. Available from: https://doi.org/10.1101/2020.08.17.20161760.
9. Xu S, Shao F, Bao B, Ma X, Xu Z, You J, et al. Clinical manifestation and neonatal outcomes of

pregnant patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. Open Forum Infect Dis. 2020;7(7):1–7.

10. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, et al. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2020;127(12):1548–56.
11. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(3):501–3.
12. 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.
13. Larsen MD, de Graaf EL, Sonneveld ME, Plomp HR, Nouta J, Hoepel W, et al. Afucosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity. Science (80-). 2021;371(6532).
14. Shen P, Fillatreau S, Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, et al. cr ip t ce pt e d us cr ip t Ac ce pt us. Eur Neuropsychopharmacol [Internet]. 2015;26(6):1–15. Available from:http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X16300050%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139079
15. RCM|Royal college of Midwives and the RCOG|Royal college of Obstetricians & Gynecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy:Information for healthcare professionals Version 11: Published Friday 24 July 2020. 2020;(July):1–68. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-19-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v13.pdf
16. Wilson M, Wilson PJK. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Close Encount Microb Kind. 2021;(January):185–96.
17. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: National population based cohort study. BMJ. 2020;369:1–2.
18. Mahyuddin AP, Kanneganti A, Wong JJL, Dimri PS, Su LL, Biswas A, et al. Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2s. Prenat Diagn. 2020;40(13):1655–70.
19. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol. 2020;154(1):23–32.

20. Zhang P, Salafia C, Heyman T, Salafia C, Lederman S, Dygulska B. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placentas with pathology and vertical transmission. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(4):100197.

21. Richardson S, Js H, Narasimhan M, Jm C, Kw D, Castelli A, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine during pregnancy : What do we know ? Adverse drug reactions of hydroxychloroquine : Analysis of French. Therapies [Internet]. 2020;75(4):384–5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.004

22. Carrasco I, Muñoz-chapuli M, Vigil-vázquez S, Aguilera-alonso D, Hernández C, Sánchez-sánchez C, et al. SARS-COV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. 2021;8:1–10.

23. WANG Y, YANG M, WANG L, DONG H, LU Z. Pregnancy and COVID-19: what anesthesiologists should know. Minerva Anestesiol. 2021;87(1):77–84.

24. Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng B. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery : a case series of 17 patients ´ curite ´ et efficacite ´ de diffe ´ rents modes d ' anesthe ´ sie pour des Se ´ es par la COVID-19 accouchant . Can J Anesth Can d'anesthésie [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s12630-020-01630-7

25. Oliveira KF de, Oliveira JF de, Wenert M, Paschoini MC, Ruiz MT. Transmissão vertical e COVID-19: revisão de escopo. Rev Bras Enferm. 2020;74(1):1–11.

26. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital sars-cov-2 infection in a neonate born to a woman with active sars-cov-2 infection. Cmaj. 2020;192(24):E647–50.

27. Flaherman VJ, Afshar Y, Boscardin J, Keller RL, Mardy A, Prahl MK, et al. Infant Outcomes Following Maternal Infection with SARS-CoV-2: First Report from the PRIORITY Study. Clin Infect Dis [Internet]. 2020;1–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32947612

28. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). Ann Transl Med. 2020;8(3):47–47.

29. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.

30. Junqueira Mrt, Tonani Ll, Ribeiro Fs, Leite Jm, et al. Doença tromboembólica na gestação.

2006;16(3):170–3.

31. Benhamou D, Bonnet MP, Bonnin M, Bouthors AS, Bouvet L, Castel A, et al. Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352556820300862. 2020
32. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):786–7.
33. Oliveira KF de, Oliveira JF de, Wernet M, Paschoini MC, Ruiz MT. Período pós-parto e infecção pelo novo coronavírus: revisão de escopo. Rev Enferm UERJ. 2021;29:e56037.
34. Fundação Oswaldo Cruz. Vacinas contra a Covid-19. Comun e Informação [Internet]. 2021;1–6. Available from: https://portal.fiocruz.br/vacinascovid19
35. Klein SL, Creisher PS, Burd I, Klein SL, Creisher PS, Burd I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. 2021;131(5):2019–22.
36. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. JAMA - J Am Med Assoc. 2021;326(8):728–35.
37. Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. Nat Med. 2021;
38. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med. 2021;384(24):2273–82..
39. Kwan JN, Loh HC, Looi I. COVID-19 Vaccination during Pregnancy in Southeast Asia. Prog Microbes Mol Biol. 2021;4(1):1–14.
40. Participantes AE. Imunogenicidade de vacinas mRNA COVID-19 em mulheres grávidas e lactantes | Amamentação | JAMA | Rede JAMA. 2021;325(23):2370–80. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2780202?guestAccessKey=af39f2e3-942b-46929554508bcab77554&utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert-jama&utm_content=olf&utm_term=051321
41. Prabhu M, Murphy EA, Ph D, Sukhu AC, Yee J, Singh S, et al. EUA 2 . Laboratório de Neuro-oncologia Molecular , The Rockefeller University , New York , NY , EUA 3 . Departamento de Patologia,2021.