

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

URSULA TROVATO GOMEZ

Impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais em gestantes acompanhadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina e no Hospital Universitário da USP

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

**São Paulo
2022**



URSULA TROVATO GOMEZ

Versão Original

Impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais em gestantes acompanhadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina e no Hospital Universitário da USP

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutora em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gomez, Ursula Trovato

Impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais em gestantes acompanhadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina e no Hospital Universitário da USP / Ursula Trovato Gomez. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.COVID-19 2.SARS-CoV-2
3.Complicações na gravidez 4.Desfechos adversos do nascimento 5.Resultados adversos do nascimento
6.Resultado da gravidez 7.Complicações infecciosas na gravidez

USP/FM/DBD-401/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*A todas as gestantes que nos confiam sua saúde e a de
seus filhos todos os dias.*

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À **Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, chefe do departamento de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo comprometimento e afinho com que conduz esta Clínica diariamente, pela liderança inesitante nos tempos mais críticos da pandemia, pela compreensão nos meus (vários) momentos difíceis, permitindo-me seguir como parte desse seleto grupo de assistentes. Por me ensinar a me expressar de uma maneira melhor.

À **Profa. Maria de Lourdes Brizot**, coordenadora da Pós-Graduação do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, pelo compromisso contínuo com a pesquisa, pela organização, clareza e persistência generosas que possibilitaram crescimento científico quando a realidade nos desencorajava a pensar adiante. Por aceitar me guiar no mestrado e no doutorado, pela orientação paciente, firme e detalhista, que possibilitaram a concretização desses projetos. É uma honra e um privilégio ser sua aluna.

Ao **Comitê de Crise COVID-19 do HC-FMUSP**, que preparou, na velocidade da luz, a instituição, para um dos momentos mais difíceis de sua história e acompanhou o ritmo alucinante dos acontecimentos de forma irretocável.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, digníssimo professor titular do Departamento de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelos anos de dedicação a esta imponente Clínica, por me permitir, cordialmente, fazer parte dela.

À Dra. Adriana Gomes Luz, à Dra. Mariana Azevedo Carvalho e ao Prof. Fabio Roberto Cabar, pela participação no exame de qualificação, pelos comentários gentis e pelas sugestões construtivas que aprimoraram esta tese.

À Dra. Maria Augusta Gibelli, à Dra. Silvia Maria Ibidi, ao Prof. Werther Brunow de Carvalho, à Profa. Ester Cerdeira Sabino, à Dra. Lea Campos de Oliveira da Silva, ao Dr. Thomas Jaenisch e ao Dr. Philippe Mayaud, pela valiosa participação nesse projeto.

Aos docentes e assistentes que acompanham e possibilitam meu desenvolvimento profissional, corrigindo meus erros, elogiando meus acertos; por compartilharem, gentilmente, seu conhecimento todos os dias. Em especial, pela atuação incansável durante a pandemia, no HC e no HU, na pesquisa e na assistência. Por serem a base para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Pedro Paulo Pereira, por todas as lições e oportunidades profissionais, pela paciência com minhas falhas, e pela preocupação e amizade genuínas. Por me ensinar que o silêncio pode ser a melhor resposta.

Ao Prof. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, pelos ensinamentos, pela amizade e pela disponibilidade, especialmente nos últimos meses. Por ceder seu tempo valioso para apreciação desta tese.

À Sra. Lucinda Cristina Pereira, secretária da Pós-Graduação, por não medir esforços para resolver absolutamente tudo ao seu alcance e fora dele, pelo carinho com que faz seu trabalho.

À Stela Verzinhasse Peres, pela análise estatística desta tese, pela paciência com minhas perguntas repetitivas e dúvidas primárias.

À equipe administrativa e de enfermagem, por me tratarem sempre tão bem, pela parceria, pela atenção e pelo cuidado que fazem o meu trabalho muito mais fácil e prazeroso; por estarem sempre dispostas a ajudar, por sempre terem uma solução.

Ao Dr. Wagner Rodrigues Hernandez, pelas infinitas portas abertas e pelo conhecimento compartilhado. Serei eternamente grata.

À minha irmã Carolina e à minha mãe Maria Luisa, por cuidarem do que me é mais valioso enquanto caminho atrás dos meus sonhos.

Aos meus tios Puri e José Otávio, pela preocupação comigo e com os meus interesses, por me ajudarem a resolver tudo que eu jamais conseguiria resolver sozinha. Pelo acolhimento, especialmente nos últimos anos.

Aos meus avós Juán e Maria, meus maiores exemplos de trabalho, superação, resignação e serenidade.

Ao meu pai Cláudio, por ter dedicado sua vida a me dar todas as oportunidades. Por me fazer sentir segura enquanto eu não estava pronta para caminhar sozinha, ao mesmo tempo em que me preparava para seguir meu caminho quando já não pudesse estar por perto. Pelo orgulho que sempre teve de mim. Por me ensinar a importância de ser forte, mas permitir minhas quedas. Pela lição de determinação e coragem até os seus últimos dias. Por tanto que não sei expressar em palavras.

“Uma nuvem não sabe por que se move em tal direção. Sente um impulso... É para este lugar que devo ir agora. Mas o céu sabe os motivos e desenhos por trás de todas as nuvens. E você também saberá, quando se erguer o suficiente para ver além dos horizontes.”

Richard Bach

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

RESUMO

Gomez UTG. Impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais em gestantes acompanhadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina e no Hospital Universitário da USP [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Objetivo: Determinar os fatores clínicos e epidemiológicos associados à gravidade do quadro clínico em mulheres gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 e o risco de resultados gestacionais e neonatais adversos de acordo com a gravidade da infecção. **Métodos:** Análise retrospectiva de dados coletados de forma prospectiva de gestantes testadas para SARS-CoV-2 (ensaios sorológicos e/ou moleculares) durante a gravidez e/ou no parto em dois hospitais de São Paulo no período de 12 de abril de 2020 a 28 de fevereiro de 2021. Cinco grupos foram criados: C0, investigação negativa de SARS-CoV-2 e ausência de sintomas de COVID-19 durante a gravidez ou no parto; C1, investigação positiva e ausência de sintomas; C2, investigação positiva e presença de sintomas leves; C3, internação com COVID-19 moderado; C4, internação com COVID-19 grave. A associação de resultados gestacionais e neonatais com a gravidade da COVID-19 foi determinada por análise multivariada (AMV). **Resultados:** Foram incluídas 734 gestantes elegíveis, da seguinte forma: C0 (n= 357), C1 (n= 127), C2 (n= 174), C3 (n= 37), C4 (n= 39). Idade materna mais avançada apresentou piora da gravidade clínica (p= 0,044), e a nuliparidade foi menos frequente nos casos moderados e graves (ORa= 0,30; IC 95% 0,12 – 0,79 e ORa= 0,30; IC 95% 0,12 – 0,76, respectivamente), enquanto a hipertensão crônica apresentou associação com sintomas moderados (ORa= 5,21; IC 95% 2,09 – 13,0) e a diabetes pré-existente, com sintomas leves (ORa= 4,27; IC 95% 1,43 – 11,71). Em comparação com a ausência de infecção por SARS-CoV-2 (grupo C0), os seguintes resultados gestacionais e neonatais foram associados à COVID-19 grave: oligoâmnio (ORa= 6,18; IC 95% 1,87 - 20,39), sofrimento fetal (ORa= 4,01; IC 95% 1,84 - 8,75), parto prematuro (ORa= 5,51; IC 95% 1,47 - 20,61), maior tempo de internação (ORa= 1,66; IC 95% 1,36 - 2,02) e internação em unidade de terapia intensiva neonatal (ORa= 19,36; IC 95% 5,86 - 63,99). Todos os óbitos maternos (n= 6; 15,4%; p< 0,001) e neonatais (n= 5; 12,5%; p<0,001), e a maioria dos óbitos fetais (n= 4; 9,8%; p<0,001) ocorreram nos casos graves de COVID-19. A COVID-19 moderada foi associada a oligoâmnio (ORa= 6,23; IC 95% 1,93 - 20,13) e parto prematuro (ORa= 3,60; IC 95% 1,45 - 9,27). COVID-19 leve foi associada a oligoâmnio (ORa= 3,77; IC 95% 1,56 - 9,07). **Conclusão:** Progressão da idade materna, multiparidade e antecedentes de hipertensão arterial crônica e de diabetes correlacionaram-se com infecção mais grave. Os resultados gestacionais e neonatais adversos também estiveram associados à gravidade da COVID-19, com aumento do risco com a piora da doença.

Descritores: COVID-19. SARS-CoV-2. Complicações na gravidez. Desfechos adversos do nascimento. Resultados adversos do nascimento. Resultado da gravidez. Complicações infecciosas na gravidez.

ABSTRACT

Gomez UTG. Impact of SARS-CoV-2 on pregnancy and neonatal outcomes in pregnant women followed up at Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina and Hospital Universitário da USP [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Aim: To determine the factors associated with the severity of the clinical presentation in pregnant women infected with SARS-CoV-2 and the risk of adverse gestational and neonatal outcomes according to the presence and intensity of symptoms. **Methods:** Retrospective analysis of prospectively collected data on pregnant women tested for SARS-CoV-2 (serological and/or molecular assays) during pregnancy and/or at delivery in two hospitals in Sao Paulo from April 12th, 2020 to February 28th, 2021. Five groups were created: C0, negative SARS-CoV-2 investigation and no COVID-19 symptoms during pregnancy or at delivery; C1, positive investigation and absence of symptoms; C2, positive investigation with mild symptoms; C3, hospital admission with moderate COVID-19; C4, hospital admission with severe COVID-19. The association of pregnancy and neonatal outcomes with COVID-19 severity was determined by multivariate analysis (MVA). **Results:** 734 eligible pregnant women were enrolled as follows: C0 (n= 357), C1 (n= 127), C2 (n= 174), C3 (n= 37), C4 (n= 39). Increasing maternal age was associated with progressive disease severity (p= 0.044) and nulliparity was less frequent in the moderate and severe groups (aOR= 0.30; 95% CI 0.12 – 0.79 and aOR= 0.30; 95% CI 0.12 – 0.76, respectively), while chronic hypertension was associated with moderate symptoms (aOR= 5.21; 95% CI 2.09 – 13.0) and pre-existing diabetes, with mild symptoms (aOR= 4.27; 95% CI 1.43 – 11.71). Compared to absence of SARS-CoV-2 infection (group C0), the following pregnancy and neonatal outcomes were associated with severe COVID-19: oligohydramnios (aOR= 6.18; 95%CI 1.87 - 20.39), fetal distress (aOR= 4.01; 95%CI 1.84 - 8.75), preterm birth (aOR= 5.51; 95%CI 1.47 - 20.61), longer hospital stay (aOR= 1.66, 95%CI 1.36 - 2.02), and admission to neonatal intensive care unit (aOR= 19.36, 95%CI 5.86 - 63.99). All maternal (n= 6; 15.4%; p< 0.001) and neonatal (n=5; 12.5%; p< 0.001) and most fetal deaths (n=4; 9.8%; p< 0.001) occurred in the severe COVID-19 maternal group. Moderate COVID-19 was associated with oligohydramnios (aOR= 6.23; 95%CI 1.93 - 20.13) and preterm birth (aOR=3.60; 95%CI 1.45 - 9.27). Mild COVID-19 was associated with oligohydramnios (aOR= 3.77; 95%CI 1.56 - 9.07). **Conclusion:** Increasing maternal age, multiparity and a history of chronic hypertension and diabetes are related to more serious infection. Adverse pregnancy and neonatal outcomes are also associated with maternal symptomatic COVID-19 status, and the risk increases with disease severity.

Descriptors: COVID-19. SARS-CoV-2. Pregnancy complications. Adverse birth outcomes. Pregnancy outcome. Pregnancy complication infectious.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Fluxograma da formação da população estudada 52
- Figura 2** - Fluxograma da formação dos grupos 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estudos primários que demonstraram correlação entre infecção pelo SARS-CoV-2, presença e/ou intensidade de sintomas da COVID-19 e resultados gestacionais e/ou neonatais adversos	42
Tabela 2 -	Características da população de acordo com a presença ou ausência de infecção pelo SARS-CoV-2; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021	62
Tabela 3 -	Características da população de acordo com a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021	63
Tabela 4 -	Associação entre fatores maternos e gravidade da COVID-19 nas pacientes infectadas; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021.....	64
Tabela 5 -	Resultados gestacionais adversos de acordo com a presença e gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 (C0: sintomas ausentes e infecção ausente; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021	65
Tabela 6 -	Associação entre resultados gestacionais adversos e gravidade da COVID-19 nas pacientes infectadas; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021	67
Tabela 7 -	Resultados neonatais adversos de acordo com a presença e gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021.....	68
Tabela 8 -	Associação entre resultados neonatais adversos e gravidade da COVID-19 nas pacientes infectadas; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021	69

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Distribuição da população investigada para infecção pelo SARS-CoV-2 em grupos - HC-FMUSP e HU-USP - abril de 2020 a fevereiro de 2021..... 61

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Ar Ambiente
CANCOVID-Preg	<i>Canadian Surveillance of COVID-19 in Pregnancy</i> (Programa de Vigilância Canadense para a COVID-19 na Gestação)
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEC	Circulação extracorpórea
cm	Centímetros
CNAF	Cateter Nasal de Alto Fluxo
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 19</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i> (Pressão Positiva Contínua de Vias Aéreas)
CTB	Cardiotocografia Basal
DCOD:	<i>Danish COVID-19 in Pregnancy Database</i> (Banco de Dados Dinamarquês de COVID-19 na Gestação)
DLC	Divisão de Laboratório Central
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DMG	Diabetes <i>Mellitus</i> Gestacional
DMP	Diferença Média Padronizada
DNPR	<i>Danish National Patient Register</i> (Registro Nacional de Pacientes Dinamarquês)
DP	Desvio Padrão
DUM	Data da Última Menstruação
ECA-2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)
et al.	E Outros
FR	Frequência Respiratória
g	Gramas
g/L	Gramas por Litro
HAC	Hipertensão Arterial Crônica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HELLP	<i>Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets</i> (Hemólise, Elevação de Enzimas Hepáticas E Plaquetopenia)
HPP	Hemorragia Pós-Parto
HU-USP	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo
I ²	Coeficiente de Heterogeneidade
IC	Intervalo de Confiança
IG	Idade Gestacional
IIQ	Intervalo Interquartil
IMC	Índice de Massa Corpórea
IOT	Intubação Orotraqueal
IPM	Inspirações por Minuto
IPV	Índice de Pulsatilidade para Veias
kg/m ²	Quilogramas por Metro Quadrado
LIM	Laboratório de Investigação Médica
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome</i> (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)
mg/dL:	Miligramas por Decilitro
MiBa:	<i>Danish Microbiology Database</i> (Banco de Dados de Microbiologia Dinamarquês)
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de Mercúrio
n	Número
O ₂	Oxigênio
OF	Óbito Fetal
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances)
ORa	<i>Adjusted Odds Ratio</i> (Razão de Chances Ajustada)
PBF	Perfil Biofísico Fetal
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia de Polimerase)
PE	Pré-Eclâmpsia
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i> (Fator de Crescimento Placentário)
RCF	Restrição do Crescimento Fetal
REDCap [®]	<i>Research Electronic Data Capture Consortium</i>
RN	Recém-Nascido
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido Ribonucleico)

RPMO	Rotura Prematura de Membranas Ovulares
RPMO-PT	Rotura Prematura de Membranas Ovulares Pré-Termo
RR	Risco Relativo
RRa	Risco Relativo Ajustado
RT-PCR	<i>Reverse Polymerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia de Polimerase Reversa)
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> (Síndrome Respiratória Aguda Grave)
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> (Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave)
SET-NET	<i>Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network</i> (Rede de Vigilância para Ameaças Emergentes para Mães e Bebês)
sFLT-1	<i>Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1</i> (Tirosina Quinase fms Solúvel Tipo 1)
SpO ₂	Saturação de Oxigênio
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UI	Unidades Internacionais
UKOSS	<i>United Kingdom Obstetric Surveillance System</i> (Sistema de Vigilância Obstétrica do Reino Unido)
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
VM	Ventilação Mecânica
VNI	Ventilação Não Invasiva

LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
<	menor que
=	igual
>	maior que
±	mais ou menos
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
®	marca registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	OBJETIVOS	25
3	REVISÃO DA LITERATURA	27
3.1	Fatores associados à gravidade dos sintomas da COVID-19	27
3.1.1	Presença de comorbidades.....	27
3.1.2	Idade gestacional da infecção.....	30
3.2	Associação da gravidade da COVID-19 aos resultados gestacionais e neonatais adversos	31
3.2.1	Metanálises, revisões sistemáticas e comparações com coortes históricas	32
3.2.1.1	Abortamento	32
3.2.1.2	Óbito fetal e natimortalidade	32
3.2.1.3	Pré-eclâmpsia	33
3.2.1.4	Prematuridade.....	34
3.2.1.5	Diabetes <i>Mellitus</i> gestacional.....	35
3.2.1.6	Rotura prematura de membranas ovulares	35
3.2.1.7	Restrição do crescimento fetal (RCF)	36
3.2.1.8	Sofrimento fetal.....	37
3.2.1.9	Parto cesáreo.....	37
3.2.1.10	Hemorragia obstétrica	38
3.2.1.11	Baixo peso ao nascimento	39
3.2.1.12	Outros resultados neonatais adversos.....	40
3.2.2	Estudos primários	41
4	MATERIAL E MÉTODOS	48
4.1	Delineamento da pesquisa	48
4.2	Ética em pesquisa	48
4.3	Formação da população	48
4.3.1	Seguimento das pacientes.....	48
4.3.1.1	Pacientes com sintomas gripais	49
4.3.1.2	Pacientes sem sintomas gripais	50
4.3.2	Critérios de inclusão	51
4.3.3	Critérios de exclusão	51

4.3.4	Seleção dos casos	51
4.4	Métodos utilizados	52
4.4.1	Coleta de dados	52
4.4.1.1	Cálculo da idade gestacional	53
4.4.1.2	Determinação da infecção pelo SARS-CoV-2	53
4.4.2	Constituição dos grupos	54
4.4.3	Variáveis estudadas	56
4.4.3.1	Características maternas	56
4.4.3.2	Resultados gestacionais	56
4.4.3.3	Resultados neonatais	57
4.4.4	Análise dos dados	58
4.4.4.1	Cálculo do tamanho amostral	58
4.4.4.2	Apresentação das variáveis e análise estatística	58
5	RESULTADOS.....	61
5.1	Caracterização da população	61
5.2	Fatores associados à gravidade da COVID-19 nas gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2	62
5.3	Associação da gravidade do quadro materno das gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 aos resultados gestacionais adversos.....	64
5.4	Associação da gravidade do quadro materno das gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 aos resultados neonatais adversos	68
6	DISCUSSÃO	71
6.1	Achados principais	71
6.2	Comparação com resultados de estudos anteriores	73
6.3	Pontos fortes e limitações.....	77
6.4	Implicações para a pesquisa e a prática clínica	77
7	CONCLUSÕES	80
	REFERÊNCIAS	82
	ANEXOS	106
	ANEXO A - Estudo publicado em forma de artigo na revista eletrônica “Clinics” em 27 de junho de 2022	106
	ANEXO B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPpesq) da Diretoria do HCFMUSP	107
	ANEXO C - Registro do projeto na plataforma ClinicalTrial.gov	120
	ANEXO D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	121

APÊNDICE	126
APÊNDICE A - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes positivas e negativas	126
APÊNDICE B - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram a repercussão de sintomas da COVID-19 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes sintomáticas e assintomáticas	134
APÊNDICE C - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram a severidade da COVID-19 e os resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes com diferentes intensidades de sintomas.....	138

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, sigla designada pela Organização Mundial da Saúde que significa *Coronavirus Disease 19*, é uma doença respiratória e sistêmica recente, detectada, pela primeira vez, na província chinesa de Wuhan, em dezembro de 2019^{1,2}. Desde que foi declarada uma pandemia global, em março de 2020, tem afetado um número crescente de pessoas em todo o mundo, sendo responsável por medidas drásticas de isolamento social, fechamento de fronteiras, crises econômicas e aumento das desigualdades sociais, além de mais de 598 milhões de infectados e seis milhões de mortes em mais de duzentos países³.

É causada pelo SARS-CoV-2, um RNA (*Ribonucleic Acid*, Ácido Ribonucleico) vírus envelopado de fita simples da família dos Coronavírus, identificada, pela primeira vez, em 1960. Estes patógenos utilizam como porta de entrada para a célula os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), presentes, principalmente, no epitélio e estroma alveolares, nas células cardíacas e no trato gastrointestinal⁴⁻⁶, e são transmitidos, majoritariamente, por via aérea durante contato interpessoal direto ou por meio de aerossóis⁷. Os coronavírus são responsáveis por diversos tipos de doenças primariamente respiratórias com gravidade variável, desde as gripes comuns e pneumonias não complicadas até síndromes respiratórias agudas graves², que podem cursar com altas taxas de complicações clínicas e mortalidade^{8,9}.

O estudo da infecção pelo SARS-CoV-2 no período gestacional é de extrema importância, uma vez que os dados epidemiológicos em relação a esse grupo de pacientes são bastante assustadores. Tivemos, no Brasil, dentre os mais de dois milhões de notificações de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por SARS-CoV-2, aproximadamente, 1% correspondendo a gestantes e puérperas, ou seja, mais de 23 mil casos¹⁰. Apesar de constituírem uma exceção, considerando-se o curso habitualmente benigno da doença^{11,12}, foram registrados mais de dois mil óbitos de gestantes e puérperas em nosso país, configurando uma letalidade de quase 9%⁽¹⁰⁾, o que corresponde ao dobro da observada na população geral^{3,13}.

Nas gestantes, a supressão imunológica decorrente da diminuição na imunidade celular, da redução do número de linfócitos T e das células *natural-killers*¹⁴ faz com que essas pacientes constituam grupo de risco para a aquisição de doenças respiratórias infecciosas de forma geral¹⁵, e a COVID-19, sabidamente uma ameaça a indivíduos imunologicamente vulneráveis¹⁶, não é exceção¹⁷. A prevalência da infecção nessas pacientes não está bem definida e varia amplamente a depender do local e método de testagem¹⁸, mas um estudo que avaliou o rastreamento universal na gravidez descreveu positividade média de 5,3%¹⁹, o que se

assemelharia à da população geral²⁰⁻²³. Porém, alguns autores sugerem que a frequência da infecção pode ser até 70% maior²⁴⁻²⁶, em especial, em gestantes pertencentes a minorias étnicas e portadoras de comorbidades e sintomáticas^{24,27-33}.

Na gravidez, a infecção assintomática, que acontece em 70 a 95% dos casos^{20,34-37}, é mais frequente do que na população geral³⁷⁻³⁹. Quando há alguma manifestação clínica, os sintomas são semelhantes, destacando-se febre, tosse e mialgia, e, ocasionalmente, dor de garganta, cefaleia, anosmia, disgeusia, náuseas, vômitos e diarreia⁴⁰⁻⁴². Independentemente do tipo de sintomas, a intensidade do quadro é leve na grande maioria das vezes^{20,42,43}, mesmo quando há diagnóstico de pneumonia associada^{44,45}.

Apesar de o prognóstico da COVID-19 nas pacientes obstétricas ser favorável^{12,46} e de alguns estudos, inicialmente, terem observado evolução similar à de pacientes não gestantes com características demográficas e epidemiológicas semelhantes⁴⁷⁻⁴⁹, recentemente, está bem estabelecido o maior risco de intercorrências clínicas^{12,23,50-52}, mesmo quando a comparação se restringe apenas à população feminina com patologias de base⁵³ ou sintomática⁵⁴. À semelhança do que ocorre na população feminina geral, a presença de comorbidades parece ser o principal fator determinante da gravidade clínica da doença também nas gestantes^{55,56}.

Vários estudos demonstraram que gestantes têm maiores chances de hospitalização^{50,51,57}, internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)^{20,32,51}, ventilação mecânica (VM)^{20,32}, circulação extracorpórea (CEC)⁵⁸ e tempo prolongado de internação hospitalar^{26,57} quando comparadas às não gestantes. Em relação à mortalidade, são relatadas chances de 13% a 70% maiores^{50,59}.

A avaliação da presença de sintomas e da gravidade da COVID-19 na população obstétrica é especialmente importante, visto que os resultados gestacionais e neonatais parecem associar-se não apenas à presença do vírus, mas também à intensidade do quadro clínico⁶⁰⁻⁶⁴. Vários estudos sugerem maior chance de pré-eclâmpsia (PE)⁶⁴⁻⁶⁹, parto prematuro^{51,59,61,63,64,67,69-81} e parto cesáreo^{16,39,63,66,68,70,71,79,81-84} nas pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2. Aumento do risco de outras complicações obstétricas e fetais foram descritas, tais como: sofrimento fetal^{61,77,85}, óbito fetal (OF) e natimortalidade^{25,76,77,81,86-89}, hemorragia obstétrica^{25,90-92}, diabetes *Mellitus* gestacional (DMG)⁶⁴ e rotura prematura de membranas ovulares (RPMO)^{32,93-96}. Complicações pós-natais também foram observadas nos estudos⁹⁷, em especial, o maior risco de admissão em UTI neonatal (UTIN)^{77,86,89,95,97,98}, menores índices de Apgar^{77,79,86,96}, além de maior mortalidade neonatal^{67,76,89} e menor peso ao nascer^{64,76,77,79,81}. Entretanto, alguns autores não encontraram tais associações^(28,74,90,99-101), mesmo quando foi considerada a ocorrência de sintomas¹⁰²⁻¹⁰⁶.

É bastante possível que a COVID-19 torne-se uma doença com a qual tenhamos que lidar cronicamente, com picos de ocorrência sazonais^{107,108}. Em um país em que a mortalidade materna encontra-se bem acima do aceitável e no qual o cuidado materno-infantil é um aspecto frágil das políticas de saúde^{109,110}, entender melhor a infecção pelo SARS-CoV-2 no ciclo gravídico-puerperal é imprescindível para um melhor atendimento e aconselhamento das pacientes obstétricas e suas famílias no presente e no futuro. Assim sendo, e diante das evidências conflitantes de que dispomos até o momento, procuramos determinar os fatores associados à gravidade da COVID-19 nas gestantes e sua associação aos resultados gestacionais e neonatais adversos.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo, envolvendo pacientes gestantes investigadas para a infecção pelo SARS-CoV-2, tem como objetivos:

- Determinar os fatores clínicos e epidemiológicos maternos associados à gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2;
- Avaliar a associação da gravidade da COVID-19 aos resultados gestacionais e neonatais adversos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Fatores associados à gravidade dos sintomas da COVID-19

3.1.1 Presença de comorbidades

A ocorrência de complicações clínicas decorrentes da COVID-19 é maior em gestantes portadoras de patologias base, à semelhança do que ocorre na população feminina geral^{55,56,111}. A idade materna mais avançada, ainda que não caracterize uma doença propriamente dita, é considerada por vários autores como um risco obstétrico adicional¹¹²⁻¹¹⁴ e também parece se associar a piores desfechos maternos na infecção pelo SARS-CoV-2^{20,51,111}.

A presença de comorbidades pré-existentes como fator de risco para formas severas da COVID-19 na gravidez foi demonstrada por D'Antonio et al. (2021) em um estudo com o objetivo primário de comparar a morbidade e mortalidade maternas compostas entre gestações de alto e de baixo risco. Em uma extensa coorte retrospectiva realizada em 25 países, com 887 gestantes com confirmação de infecção pelo SARS-CoV-2, que foram testadas pela ocorrência de sintomas ou pela exposição ao vírus, os autores concluíram que há maior chance de gravidade clínica em gestações de alto quando comparadas às de baixo risco (OR= 1,52; IC 95%: 1,03 - 2,24; p= 0,036), com maior risco de sintomas respiratórios graves (OR= 2,13; IC 95%: 0,41 - 3,21; p< 0,001), internação hospitalar (OR= 1,48; IC 95%: 1,07 - 2,04; p= 0,02), necessidade de UTI (OR= 2,63; IC 95%: 1,42 - 4,88; p= 0,003) e VM invasiva (OR= 2,65; IC 95%: 1,19 - 5,94; p= 0,03)¹¹⁵.

Um pouco antes, logo no início da pandemia, um estudo de coorte inglês produzido a partir da base nacional de dados prospectiva do Sistema de Vigilância Obstétrica do Reino Unido (UKOSS – *United Kingdom Obstetric Surveillance System*), que conta com as 194 unidades obstétricas no Reino Unido, avaliou se a idade e o peso maternos associavam-se à gravidade da COVID-19. Para isso, comparou a necessidade de internação hospitalar de 165 pacientes assintomáticas ou com quadro leve com o de 75 pacientes com quadro moderado ou grave. Os autores observaram o dobro de chance de internação em pacientes com sobrepeso (RR= 2,0; IC 95%: 1,5 – 2,5) e obesidade (RR= 2,5; IC 95%: 2,0 – 3,2), em relação às com Índice de Massa Corpórea (IMC) normal. Relataram, ainda, risco mais de duas vezes maior para pacientes acima de 35 anos de idade quando comparadas às com idade entre 20 e 34 anos (RR= 2,3; IC 95%: 1,8 – 2,7)¹¹¹.

Khoury et al. (2020), em outra coorte prospectiva, avaliaram 241 pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2 internadas para o parto, mas não encontraram diferença na gravidade da doença de acordo com a idade ($p=0,23$), presença de Hipertensão Arterial Crônica (HAC) ($p=0,09$) ou intolerância à glicose ($p=0,06$) ao compararem essas características basais entre pacientes assintomáticas ou com quadros leves ($n=166$) e aquelas com quadros severos ou críticos ($n=75$). Entretanto, os próprios autores ressaltam que seus achados podem ter sido distintos por se tratar de estudo descritivo, não desenhado para detectar essas diferenças. Ainda assim, observaram que IMC acima de 30 associava-se de forma importante à severidade da doença ($p<0,001$)¹¹⁶.

No mesmo ano, uma relevante revisão sistemática realizada por Allotey et al. (2020) avaliou os fatores de risco associados à gravidade da COVID-19. Os autores observaram que a idade acima de 35 anos se correlacionava com doença grave (OR= 1,78; IC 95%= 1,25 – 2,55; $I^2=9\%$, quatro estudos) e que o IMC acima de 30 associava-se tanto à doença grave (OR= 2,38; IC 95%: 1,67 – 3,39; $I^2=0\%$, três estudos) quanto à necessidade de VM invasiva (OR= 5,63; IC 95%: 1,54 – 20,59; um estudo). A HAC mostrou correlação com a doença grave (OR= 2,0; IC 95%: 1,14 – 3,48; $I^2=0\%$, dois estudos), internação em UTI (OR= 17,47; IC 95%: 2,37 – 129,02; apenas um estudo), VM invasiva (OR= 69,51; IC 95%: 6,85 – 709,34; apenas um estudo) e morte materna (OR= 3,38; IC 95%: 1,17 – 9,75; $I^2=0\%$, dois estudos), enquanto a Diabetes *Mellitus* (DM) pré-existente teve relação apenas com doença mais severa (OR= 2,51; IC: 1,31 – 4,80; $I^2=12\%$, dois estudos). É importante ressaltar que, apesar de a revisão ser bastante ampla em seus objetivos e de a respectiva metanálise confirmar achados de estudos primários, foi realizada no início da pandemia, de forma que não foi possível a avaliação de muitas publicações²⁰.

Já em 2021, estudo caso-controle de Brandt et al. avaliou os fatores de risco para desfechos maternos desfavoráveis estudando 61 pacientes positivas para SARS-CoV-2 e mostrou que, apesar de a maioria (77,6%) das pacientes infectadas serem saudáveis e não apresentarem doenças de base, quando foi avaliada a severidade da doença, aquelas com sintomas graves ou críticos ($n=7$) apresentavam comorbidades com maior frequência (42,9% *versus* 24,6%). Foram mais prevalentes a DM (28,6% *versus* 16,4%), a HAC (28,6% *versus* 4,9%), a doença renal (14,4% *versus* 0%) e a anemia (14,3% *versus* 3,3%) quando comparadas às suas incidências em pacientes com quadro leve ($n=54$)¹¹⁷.

No mesmo ano, Galang et al. (2021), também buscando determinar condições associadas à gravidade da doença em gestantes com SARS-CoV-2, compilaram dados de 22 jurisdições de saúde americanas por meio da Rede de Vigilância para Ameaças Emergentes para Mães e Bebês

(SET-NET: *Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network*) e demonstraram que a COVID-19, em sua forma moderada a grave, apresenta correlação direta com o número de condições médicas subjacentes: a presença de uma, duas ou três ou mais comorbidades aumenta o risco desse tipo de manifestação em 1,41 (IC: 1,27 – 1,58); 1,51 (IC: 1,28 – 1,78) e 2,11 (IC: 1,63 – 2,76) vezes, respectivamente¹¹⁸. A presença de ao menos uma comorbidade também foi associada ao risco de internação em UTI (RR= 5,09; IC: 2,0 - 12,98; I²= 56%) e a mortalidade (RR= 2,26; IC: 1,77-2,89; I²= 76%) em metanálise de La Verde et al. (2021) com 13 estudos, que comparou pacientes que sobreviveram às que foram a óbito (n= 154) por complicações da COVID-19¹¹⁹ e na de Allotey et al. (2020), que adicionou maior risco de VM invasiva (OR= 4,48; IC: 1,40 – 14,37; I²= 0, com dois estudos) nessas pacientes²⁰.

Considerando-se cada patologia isoladamente, o estudo do SET-NET também evidenciou que a obesidade (RRa= 1,33; IC: 1,19 – 1,49), a HAC (RRa= 1,40; IC: 1,14 – 1,61), a DM (RRa= 1,57; IC: 1,20 – 1,97) e a doença pulmonar (RRa= 1,41; IC: 1,20 – 1,65) foram as que, isoladamente, associaram-se à gravidade da COVID-19¹¹⁸. Esses achados foram confirmados em outra coorte prospectiva, de Metz et al. (2021), que comparou as características basais de gestantes assintomáticas (n= 579), gestantes com sintomas leves ou moderados (n= 499) e gestantes com quadro grave ou crítico (n= 141), e concluiu tendência de idade média mais avançada (p= 0,006) e maior IMC médio (p< 0,001), além da presença de HAC (p= 0,007), DM (p= 0,002), pneumopatia crônica (p< 0,001) e hepatopatia crônica (p= 0,01) em pacientes com formas mais severas da doença¹²⁰.

Baptista et al. (2022), por sua vez, estudaram, em coorte prospectiva, os fatores associados à gravidade da COVID-19 analisando características predisponentes à necessidade de suplementação de oxigênio nas gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2. Para isso, avaliaram 145 pacientes internadas, observando que o IMC acima de 30, o tabagismo e a HAC aumentaram a chance de receber oxigênio em 1,86 (IC 95%: 1,10 - 3,21), 1,57 (IC 95%: 1,16 – 2,12) e 1,46 (IC 95%: 1,09 – 1,95) vezes, respectivamente¹²¹.

McClymont et al. (2022), a partir de dados de 6.012 gestações concluídas, obtidos do Programa de Vigilância Canadense para a COVID-19 na Gestação (CANCOVID-Preg, *Canadian Surveillance of COVID-19 in Pregnancy*), relataram aumento de, aproximadamente, 10% do risco de internação em UTI para cada ano adicional de idade em gestantes positivas acima de 30 anos de idade. A obesidade (RR= 1,89; IC 95%: 1,38 – 2,58), a HAC (RR= 2,36; IC 95%: 1,54 – 3,4), a DM (RR= 2,12; IC 95%: 1,27 – 3,25) e a asma (RR= 1,86; IC 95%: 1,17 – 2,76) foram associadas ao aumento do risco de hospitalização, enquanto o sobrepeso (RR= 3,26; IC: 1,79 – 6,15) e, novamente, a HAC (RR= 3,5; IC: 1,72 – 6,34) associaram-se ao risco

de internação em UTI. Por sua vez, a necessidade de oxigênio suplementar apresentou como fatores de risco a obesidade (RR= 1,94; IC: 1,14 – 3,32), a HAC (RR= 2,54; IC: 1,28 – 5,18) e a DM (RR= 4,12; IC: 1,78 – 9,55)⁵¹.

3.1.2 Idade gestacional da infecção

A aquisição da infecção em idades gestacionais (IG) mais tardias também parece associar-se à severidade do quadro clínico nas pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2¹²², em grande parte, pelo fato de as adaptações respiratórias e cardiovasculares inerentes à gravidez tornarem as gestantes menos tolerantes às infecções respiratórias^{123,124}. Entretanto, tal correlação ainda precisa ser mais bem avaliada¹²⁵.

Uma revisão sistemática do início da pandemia com quatro séries e 14 relatos de caso, somando 108 pacientes gestantes sintomáticas com diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2, observou que a IG média na admissão foi 36 semanas (\pm 25 dias), com apenas 20% dos casos apresentando-se sintomáticos para avaliação no primeiro e segundo trimestres. Desses últimos, todos foram liberados sem complicações⁴⁶.

Extenso estudo de coorte dinamarquês prospectivo, que usou dados do Registro Nacional de Pacientes Dinamarquês (*Danish National Patient Register*, DNPR), do Banco de Dados de Microbiologia Dinamarquês (*Danish Microbiology Database*, MiBa), e do Banco de Dados Dinamarquês de COVID-19 na Gestação (*Danish COVID-19 in Pregnancy Database*, DCOD), mostrou que a infecção adquirida entre 22 e 27 semanas (ORa= 3,77; IC 95%: 1,16 - 12,29) e entre 28 e 36 (ORa= 4,76; IC 95%: 1,60 - 14,12) aumentou a chance de internação hospitalar por sintomas relacionados à COVID-19 em relação à ocorrência de infecção com menos de 22 semanas¹²⁶.

McClymont et al. (2022) descreveram riscos quase quatro vezes menores e três vezes maiores de internação (RR= 0,3; IC 95%: 0,17 – 0,48 e RR= 2,44; IC 95%: 1,98 – 3,03), necessidade de UTI (RR= 0,16; IC 95%: 0,03 – 0,55 e RR= 2,76; IC 95%: 1,79 – 4,41), e de oxigênio suplementar (RR= 0,19; IC 95%: 0,06 – 0,47 e RR= 2,98; IC 95%: 2,13 – 4,27) em pacientes diagnosticadas com COVID-19 abaixo de 14 semanas e acima de 28 semanas, respectivamente, em relação àquelas com diagnóstico entre 15 e 27 semanas⁵¹.

Por outro lado, Allotey et al. (2020) não confirmaram em metanálise tal associação na revisão sistemática que avaliou, entre outros desfechos, se a IG acima de 28 semanas configurava fator de risco para doença grave (OR= 1,14; IC 95%: 0,69 – 1,90; I²= 47%, sete estudos), internação em UTI (OR= 5,69; IC 95%: 0,69 – 46,97; um estudo) e óbito materno

(OR= 1,16; IC 95%: 0,65 – 2,08; $I^2= 43,5\%$, três estudos), mas os autores entendem que o fato de poucas publicações descreverem o momento da infecção pode ter interferido nos resultados²⁰.

Da mesma forma, Galang et al. (2021) não encontraram associação da gravidade da COVID-19 e a IG da infecção ao compararem a ocorrência de doença leve ou assintomática nem de moderada a severa entre 2.145 e 4.282 pacientes diagnosticadas no segundo (RRa= 1,0; IC 95%: 0,98 – 1,38) e terceiro trimestres (RRa= 1,6; IC 95%: 0,85 – 1,17), respectivamente, com aquela observada em 967 mulheres diagnosticadas no primeiro trimestre. Entretanto, chama a atenção o fato de o número de pacientes incluídas no terceiro ser o dobro do segundo e quatro vezes maior que no primeiro trimestre¹¹⁸.

3.2 Associação da gravidade da COVID-19 aos resultados gestacionais e neonatais adversos

Para investigar adequadamente o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 na ocorrência de desfechos gestacionais e neonatais adversos, é indispensável compreender os diferentes tipos de comparação realizados pelos estudos com esse objetivo e a qual pergunta elas respondem.

Dessa forma, quando é realizada apenas a comparação entre gestantes com testes diagnósticos positivos e negativos, sem levar em consideração a ocorrência ou não de manifestações clínicas, consegue-se apenas responder, de forma bastante inespecífica, se a infecção é um fator definidor do desfecho da gravidez. Por sua vez, para entender se a presença do vírus em si pode influenciar na evolução da gestação, a melhor comparação é aquela realizada entre pacientes assintomáticas positivas e negativas. Finalmente, se o que se busca é compreender se o quadro clínico materno é definidor dos desfechos da gestação, incluir a gravidade dos sintomas da doença na comparação é essencial, devendo esta ser realizada entre pacientes com teste positivo que apresentam diferentes expressões da doença: assintomáticas, portadoras de sintomas leves, moderados e graves.

As revisões sistemáticas e metanálises constituem fração importante da literatura disponível sobre a infecção pelo SARS-CoV-2 na gravidez. Todavia, de forma geral, são compostas por estudos muito heterogêneos, que misturam as comparações acima descritas e, por isso, serão aqui revisadas separadamente. O mesmo foi feito para descrever estudos que compararam o período da pandemia com anos anteriores, uma vez que as mudanças de protocolos de seguimento e conduta, além das medidas de isolamento, podem ter impactado na

frequência de intercorrências, dificultando a distinção entre os efeitos iatrogênicos da prevenção e do tratamento, e o verdadeiro impacto da doença¹²⁷⁻¹³¹.

3.2.1 Metanálises, revisões sistemáticas e comparações com coortes históricas

3.2.1.1 Abortamento

Cavalcante et al. (2021) estimaram taxa global de abortamento em gestantes com COVID-19 de 15,3% (IC 95%: 10,94 - 20,59) e 23,1% (IC 95%: 13,17 - 34,95) utilizando modelos de efeito fixo e aleatório, respectivamente¹³². Tais valores assemelham-se aos da população obstétrica geral¹³³.

De forma semelhante, coorte canadense que avaliou, no momento do exame morfológico de primeiro trimestre, a frequência de gestações evolutivas, não observou diferença entre pacientes positivas assintomáticas e negativas para SARS-CoV-2 (76,1 *versus* 80,2%; $p=0,41$). A população de pacientes negativas foi obtida de registros realizados um ano antes da pandemia, mas o fato de a análise dos casos positivos ter sido feita no momento da realização de um exame eletivo indispensável reduz a possibilidade de um viés de seleção¹³⁴.

3.2.1.2 Óbito fetal e natimortalidade

A menor frequência de avaliações presenciais decorrente das mudanças da rotina assistencial e do temor em relação à aquisição da infecção reduz a possibilidade de identificação precoce de alterações fetais^{11,90,135}, e isso deve ser levado em consideração na análise da natimortalidade e do OF. Até o momento, não há correlação bem definida entre esses eventos e a infecção pelo SARS-CoV-2^{75,136}.

Metanálise recente de Pathirathna et al. (2022) que comparou os resultados perinatais da COVID-19 na gravidez não observou maior chance de OF entre 348 pacientes infectadas e 1.376 não infectadas (OR= 1,79; IC 95%: 0,51 - 6,23; $p=0,36$; $I^2=68\%$, três estudos), mas relatou maior natimortalidade no primeiro grupo em relação ao segundo (OR= 1,46; IC 95%: 1,16 - 1,85; $p=0,05$; $I^2=17\%$, seis estudos)⁷⁷, o que também foi relatado por Pérez-López et al. (2022) (OR= 2,70; IC 95%: 1,38 - 5,29), em metanálise de 17 estudos com baixo a moderado risco de viés⁽⁸⁹⁾, e por Marchand et al. (2022) (OR= 2,36; IC 95%: 1,24 - 4,46; $I^2=5,54\%$), ao revisarem 12 estudos que relataram esse desfecho⁷⁶.

Também Chmielewska et al. (2021), comparando os períodos pandêmico e pré-pandêmico, com um total de 168.295 gestações durante e 198.993 antes da pandemia, descreveram aumento significativo na natimortalidade (ORa= 1,28; IC 95%: 1,07 - 1,54; I²= 63%)⁸⁷.

Por outro lado, ao realizar comparação semelhante, Yang et al. (2022) não chegaram a mesma conclusão em sua metanálise, não observando diferenças nas chances de natimortalidade entre pacientes positivas e negativas para SARS-CoV-2 ao avaliarem 32 estudos comparando 797.416 pacientes da pandemia com 4.440.616 pacientes do período pré-pandemia (OR= 1,07; IC 95%: 0,97 - 1,18; I²= 75%)¹³⁷.

3.2.1.3 Pré-eclâmpsia

Revisão recente de Khalil et al. (2022) que utilizou os critérios de causalidade de Bradford Hill para a associação epidemiológica entre a COVID-19 e a PE entende que há evidências crescentes de que o SARS-CoV-2 possa levar ao desenvolvimento da PE devido a alterações patológicas placentárias e cardiovasculares decorrentes da infecção viral, mas conclui que mais evidências são necessárias para reforçar essa hipótese¹³⁸.

Em metanálise de Wei et al. (2021) que incluiu 42 estudos e um total de 438.548 gestantes, os autores não apenas observaram associação da infecção pelo SARS-CoV-2 à PE (OR= 1,33; IC 95%: 1,03 - 1,73; I²= 31% com 13 estudos), como também concluíram que a forma grave da infecção acarreta riscos dessa complicação hipertensiva muito maiores do que a forma leve (OR= 4,16; IC 95%: 1,55 - 11,15; I²= 0%, com cinco estudos) em uma análise bastante homogênea⁶⁴.

Corroborando essa hipótese, Conde-Agudelo e Romero (2022), com uma revisão sistemática de 28 estudos e 790.954 gestantes, encontraram em sua metanálise chance 62% maior (7% *versus* 4,8%) de que as pacientes contaminadas pelo SARS-CoV-2 desenvolvam não apenas as formas leves da PE (ORa= 1,58; IC 95%: 1,39 - 1,80; I²= 0%, com 11 estudos), mas também as formas graves (ORa= 1,76; IC 95%: 1,18 - 2,63; I²= 58%, com sete estudos), além de maior risco de evoluírem para eclâmpsia (ORa= 1,97; IC 95%: 1,01 - 3,84; I²= 0, com três estudos) e síndrome HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelets*) (ORa= 2,10; IC 95%: 1,48 - 2,97; I²= 0%, com um estudo). Ainda, adicionaram que o risco foi maior entre as pacientes com doença sintomática (ORa= 2,11; IC 95%: 1,59 - 2,81; I²= 0%, com sete estudos) do que entre aquelas com doença assintomática (ORa= 1,59; IC 95%: 1,21 - 2,10; I²= 0%, com seis estudos)⁶⁸.

Apesar dessas evidências, deve-se ressaltar que algumas anormalidades laboratoriais relacionadas à COVID-19 grave, como os níveis elevados de enzimas hepáticas e a trombocitopenia, podem ser similares às aquelas que ocorrem nas formas graves da PE, podendo mimetizar uma síndrome HELLP^{139,140}. Tais alterações são, provavelmente, causadas pela inflamação generalizada e danos endoteliais característicos das formas mais severas da infecção e, para Mendoza et al. (2020), a importante diferenciação entre as duas condições poderia ser feita pelo estudo da relação sFLT-1/ PIGF (*Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor*)¹⁴¹.

3.2.1.4 Prematuridade

Em relação à prematuridade, é possível observar maior ocorrência nas pacientes com COVID-19^{32,63,64,75,77}, com incidência estimada em 17%^{20,142}.

Em metanálise extensa de Marchand et al. (2022), com 111 estudos envolvendo 42.754 gestantes positivas, a infecção aumentou significativamente o risco de parto prematuro (OR= 1,48; IC 95%: 1,22 - 1,8)⁷⁶. Essa comparação, quando realizada com a coorte histórica de pacientes negativas para a infecção, também revelou maior incidência de partos com menos de 37 (ORa= 1,87; IC 95%: 1,23 - 2,85) e 32 semanas (ORa= 3,98; IC 95%: 1,48 - 10,7)¹¹¹.

A metanálise de Wei et al. (2021) que demonstrou associação da COVID-19 com a PE também teve como objetivo primário avaliar a associação da infecção com a prematuridade. Em relação a pacientes negativas, as positivas apresentaram maior risco de parto pré-termo (OR= 1,82; IC 95%: 1,38 - 2,39; $I^2 = 64\%$, com 18 estudos), o que também foi observado em pacientes sintomáticas na comparação com as assintomáticas (OR= 2,29, IC 95%: 1,49 - 3,53; $I^2 = 57\%$, com nove estudos) e nas com quadros graves em comparação às com quadros leves (OR= 4,29; IC 95%: 2,41 - 7,63; $I^2 = 61\%$, com 10 estudos). Porém, de forma diferente do observado em relação à PE, a heterogeneidade dos estudos é maior⁶⁴.

As diferentes metodologias dos estudos, em especial daqueles que levam em consideração a intensidade dos sintomas da infecção, fazem com que a associação entre o SARS-CoV-2 e a prematuridade não seja uma conclusão unânime. Grande dificuldade decorre do fato de muitos deles não especificarem se a prematuridade foi espontânea ou iatrogênica¹¹, principalmente se considerarmos a importância desta última durante a pandemia, cuja incidência foi estimada entre 54 e 94%^{20,51,142}. Essa questão fica evidente na comparação de Yang et al. (2022), com 52 estudos, realizada entre 2.372.521 gestações do período pandêmico e 28.518.300 gestações do período pré-pandêmico, em que houve redução global dos partos pré-termo (OR= 0,95; IC 95%:

0,93 - 0,98) e da prematuridade espontânea (OR= 0,91; IC 95%: 0,88 - 0,94), mas não nas estimativas ajustadas por indicação (ORa= 0,94; IC 95%: 0,74 - 1,19) e nos partos pré-termo induzidos (OR= 0,90; IC 95%: 0,79 - 1,01)¹⁴³.

Chmielewska et al. (2021), em sua metanálise, também observaram redução dos partos prematuros espontâneos em relação ao período pré-pandemia (ORa= 0,81; IC 95%: 0,67 - 0,97; considerando dois estudos e 11.022 gestações) e dos gerais (ORa= 0,91; IC 95%: 0,84 - 0,99; $I^2= 63\%$; considerando 12 estudos e 795.105 gestações), mas apenas quando foram incluídas na análise as publicações de países de alta renda. Por outro lado, não encontraram maiores taxas de prematuridade global (ORa= 0,94; IC 95%: 0,87 - 1,02; $I^2= 75\%$; considerando 15 estudos, 827.063 gestações) em uma avaliação sem distinção quanto ao nível de desenvolvimento socioeconômico⁸⁷. Os autores chamam a atenção para o importante fato de que as disparidades das conclusões em relação à prematuridade, tanto em seu trabalho como nos de outros, decorrem também das profundas desigualdades na assistência à saúde entre países ricos e pobres⁸⁷, exacerbadas pelas medidas de isolamento que se fizeram necessárias¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

3.2.1.5 Diabetes *Mellitus* gestacional

Intercorrência obstétrica bastante frequente, mas pouco citada na literatura em relação à associação com a infecção pelo SARS-CoV-2, a DMG não se mostrou mais frequente entre as 2.769 pacientes com teste positivo para SARS-CoV-2 em comparação às 13.807 com teste negativo coletados imediatamente antes do parto em metanálise recente, com 17 estudos, de Pérez-López et al. (2022)⁸⁹.

Por outro lado, Wei et al. (2021) observaram forte correlação da dessa intercorrência obstétrica com a COVID-19 em sua forma grave, em comparação à leve (OR= 1,99; IC 95%: 1,09 - 3,64), em análise de cinco estudos bastante homogêneos ($I^2= 14\%$)⁶⁴.

Para Eberle et al. (2022), é possível que o SARS-CoV-2 possa desencadear a DMG, visto que pode invadir e lesar as ilhotas pancreáticas por meio do receptor da ECA-2, mas, atualmente, não há estudos nesse sentido⁽¹⁴⁸⁾. A hipótese mais plausível parece ser que, mesmo nas pacientes sem fator de risco ou DM preexistente, o estado hiperglicêmico decorrente da DMG diminua a resposta imune à infecção, deixando essas mulheres mais susceptíveis ao vírus¹⁴⁹.

3.2.1.6 Rotura prematura de membranas ovulares

A RPMO foi observada com maior frequência em pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2 em uma metanálise com 38 estudos e 127.805 pacientes (OR= 1,39; IC 95%: 1,07 - 1,81). Porém, não há especificação em relação ao período gestacional da amniorrexe nem em relação ao estado clínico materno, além de haver grande heterogeneidade entre as publicações³².

Revisão sistemática de Akhtar et al. (2020), contemplando 22 estudos e 156 gestantes, descreve a RPMO pré-termo (RPMO-PT) como uma das principais complicações obstétricas da COVID-19, com incidência de 8%⁽⁹³⁾, o que é bastante elevada se comparada à observada na população obstétrica geral, que fica ao redor de 3%, segundo Bahrami et al. (2021)⁹⁴.

Este último autor, em uma metanálise com 16 estudos e 1.469 pacientes que teve como um dos objetivos primários estimar a ocorrência de RPMO-PT em gestantes com COVID-19, encontrou frequência de 9,9% (IC 95%: 0,056 – 0,164; $p < 0,001$). Entretanto, também aqui, a heterogeneidade dos estudos incluídos é bastante alta ($I^2 = 79,3\%$)⁹⁴.

3.2.1.7 Restrição do crescimento fetal (RCF)

A preocupação em relação ao crescimento fetal nas pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2 foi um dos principais temores, especialmente no início da pandemia, devido à alta incidência dessa complicação durante as epidemias da MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*; Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e da SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, Síndrome Respiratória Aguda Grave), com taxas de até 40%^{150,151}. Entretanto, o risco de RCF não parece aumentado pelo vírus da COVID-19, estimado pela metanálise de Bahrami et al. (2021) em 2,6% (IC 95%: 0,021 – 0,034; $p < 0,001$; $I^2 = 34\%$, com oito estudos)⁹⁴.

Um estudo que avaliou o crescimento fetal em 49 gestações complicadas pela COVID-19 especificamente na segunda metade da gravidez, e em 98 não complicadas, concluiu que as primeiras não têm maior risco de desenvolver RCF por meio da função placentária prejudicada, descrevendo velocidade de crescimento da circunferência abdominal ($p = 0,871$), comprimento do fêmur ($p = 0,423$) e peso fetal estimado ($p = 0,166$) compatíveis entre os dois grupos. Os pesos fetais absolutos estimados, tanto no segundo ($p = 0,168$) quanto no terceiro ($p = 0,235$) trimestres, também foram semelhantes¹⁰⁴.

Finalmente, um estudo prospectivo que objetivou comparar o efeito da COVID-19 adquirida no primeiro ($n = 28$) ou segundo ($n = 27$) trimestres nos desfechos fetais e neonatais

também não observou nenhum caso de RCF ao analisar uma população de pacientes assintomáticas¹⁵².

3.2.1.8 Sofrimento fetal

Elsaddig e Khalil et al. (2021) encontraram o sofrimento fetal como indicação de parto de 5,3% dos RN de mães positivas para COVID-19, valores maiores do que se observam em coortes de pacientes negativas de alto e baixo risco¹¹.

Pathirathna et al. (2022) também encontraram correlação positiva entre sofrimento fetal e a infecção pelo SARS-CoV-2 em sua metanálise ao compararem 1.248 neonatos de gestantes infectadas com 7.422 de gestantes não infectadas, observando maior frequência de sofrimento fetal no primeiro grupo (OR= 1,66; IC 95%: 1,35 - 2,05; $p < 0,05$; $I^2 = 26\%$, cinco estudos)⁷⁷.

Entretanto, essa conclusão precisa ser mais bem investigada, já que o sofrimento fetal é uma complicação obstétrica altamente associada ao quadro metabólico e hemodinâmico materno, sendo uma resposta esperada quando há gravidade da doença, pela consequente priorização de órgãos vitais e redução do fluxo sanguíneo útero-placentário^{153,154}.

3.2.1.9 Parto cesáreo

Apresentando grande associação com a prematuridade, a chance de parto por cesariana, nas pacientes com SARS-CoV-2, parece ser maior do que na população obstétrica geral^{39,63,68,137}.

A metanálise de Pathirathna et al. (2022) encontrou maior ocorrência de parto cesáreo (OR= 1,67; IC 95%: 1,29 - 2,15; $I^2 = 95\%$, com 20 estudos) na presença de infecção pelo SARS-CoV-2. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos incluídos é bastante alta, já que não houve separação pela presença ou intensidade de sintomas⁷⁷.

A relevância da gravidade dos sintomas na incidência de cesáreas é abordada pela revisão sistemática de Della Gata et al. (2020) e pela análise de Elsaddig e Khalil (2021), que concordam que a escolha da via de parto nas pacientes sintomáticas é altamente influenciada pela deterioração do quadro materno, em especial, quando há dispneia, um importante fator limitante ao trabalho de parto^{11,155}. A primeira publicação ressalta também a relevância de possíveis intercorrências obstétricas decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 para a elevada taxa de cesáreas na pandemia¹⁵⁵, enquanto a segunda lembra que, especialmente no início da pandemia, quando pouco se sabia sobre a evolução da doença, acreditava-se que o manejo da

doença respiratória materna grave seria melhorado, e a morbidade neonatal reduzida, pela resolução imediata da gestação, colaborando para o incremento da frequência de partos cirúrgicos nas pacientes infectadas¹¹.

Atualmente, sabe-se que essa última hipótese, válida num momento inicial, carece de comprovação clínica na grande maioria das vezes, como mostram Omar et al. (2022), em sua metanálise com 10 estudos bastante homogêneos ($I^2 = 0\%$), na qual não foi observado aumento significativo de complicações maternas ou perinatais nas 52 pacientes submetidas ao parto vaginal quando comparadas às 64 submetidas à cesárea, incluindo internação em UTI (OR= 1,68; IC 95%: 0,36 - 7,92; $p = 0,51$) e mortalidade maternas (RR= 0,82; IC 95%: 0,36 - 1,85; $p = 0,64$), sofrimento fetal (OR= 0,81; IC 95%: 0,20 - 3,20; $p = 0,77$), Apgar de primeiro minuto (DMP= -0,07; IC 95%: -0,91 - 0,77; $p = 0,87$), natimortalidade (OR= 0,44; IC 95%: 0,10 - 1,93, $p = 0,27$), intubação neonatal (OR= 0,85; IC 95%: 0,19 - 3,87; $p = 0,84$), e internação em UTI (OR= 1,14; IC 95%: 0,25 - 5,18; $p = 0,86$) e mortalidade neonatais (RR= 0,86; IC 95%: 0,26 - 2,79; $p = 0,80$)¹⁵⁶.

3.2.1.10 Hemorragia obstétrica

Hipotetiza-se que a maior frequência de eventos tromboembólicos graves nas gestantes com COVID-19^{66,157} decorra do risco trombótico adicional conferido pela infecção à gestação^{54,158}, visto que o SARS-CoV-2 associa-se a alterações hematológicas na população geral¹⁵⁹.

Contraditoriamente, Jafari et al. (2021) descrevem a hemorragia pós-parto como a complicação mais prevalente em 564 gestantes com infecção confirmada submetidas a parto (54,5%; IC 95%: 7 – 94%). Porém, os autores não observaram diferença ao comparar sua incidência com a observada em pacientes não infectadas, além de descreverem grande heterogeneidade entre os oito estudos incluídos para avaliação desse parâmetro, que relataram presença de sintomas em diferentes graus ($I^2 = 88\%$)³⁹.

Ainda que essa variação na intensidade do quadro clínico possa representar um viés, um estudo caso-controle que comparou a perda sanguínea e a necessidade de uterotônicos entre 32 parturientes positivas para SARS-CoV-2 e 32 negativas do período pré-pandemia, todas sem intercorrências gestacionais e que receberam analgesia peridural, observou maior perda sanguínea média ($406,4 \pm 102$ mL *versus* $195,6 \pm 32,1$ mL; $p = 0,005$) e maior necessidade de uso de múltiplas drogas uterotônicas (37,5% *versus* 6,25%; $p = 0,002$) no primeiro grupo⁹¹.

3.2.1.11 Baixo peso ao nascimento

Em relação aos desfechos neonatais, destacam-se as menções ao peso ao nascimento. Di Toro et al. (2021) acreditam que, por se apresentar de forma aguda, é pouco provável que a infecção pelo SARS-CoV-2 chegue a impactar o peso ao nascimento⁴⁷.

Entretanto, metanálise de Wei et al. (2021) mostrou que RN de mães positivas têm menor peso ao nascer (diferença média de $-68,96\text{g}$; IC 95%: $-130,22$ a $-7,69$; $I^2 = 29\%$, com 13 estudos). Além disso, descreveu que, em comparação à COVID-19 leve, a COVID-19 grave foi fortemente associada ao baixo peso ao nascer (OR= 1,89; IC 95%: 1,14 – 3,12; $I^2 = 0\%$; com dois estudos)⁶⁴.

Pathirathna et al. (2022), concordam que a COVID-19 aumenta as chances de baixo peso (menos de 2.500 g) ao nascimento em metanálise de três estudos que comparou esse parâmetro entre 807 RN de mães positivas e 1.743 de mães negativas (OR= 1,69; IC 95%: 1,35 – 2,11; $p < 0,05$; $I^2 = 0\%$)⁷⁷. Entretanto, apenas um dos estudos incluídos realizou ajustes para potenciais fatores de confusão, como etnia e existência de comorbidades maternas^{67,77}.

Por outro lado, duas grandes coortes, uma inglesa e uma americana, concordam que a infecção pelo SARS-CoV-2 não se associa ao baixo peso ao nascer ao comparar sua frequência (9,7 e 9,6%, respectivamente) em pacientes com confirmação diagnóstica da doença com a de coortes históricas de pacientes negativas após ajuste para a IG do parto, o principal fator de confusão na análise dessa^{160,161}.

Ainda, Yang et al. (2022), em metanálise também comparando os períodos pandêmico e pré-pandêmico, não observaram diferença na incidência de baixo (menos de 2.500 g) peso (OR= 0,91; IC 95%: 0,83 – 1,00; $I^2 = 70\%$, 14 estudos), muito baixo (menos de 1.500 g) peso (OR= 0,98; IC 95%: 0,75 – 1,27; $I^2 = 64\%$, seis estudos) ou extremo (menos de 1.000 g) baixo peso (OR= 0,65; IC 95%: 0,38 – 1,11; $I^2 = 81\%$, seis estudos) ao nascimento. Ao contrário, verificaram discreto aumento no peso médio ao nascer durante o período de pandemia em comparação com o período pré-pandemia (21 g; IC 95%: 13 – 30 g; $I^2 = 0\%$, nove estudos), mas os autores entendem que são necessários mais estudos para esclarecer essa associação, uma vez que é improvável que a pequena diferença encontrada apresente significância clínica. Além disso, entendem que outros fatores podem ter influenciado os achados do estudo¹³⁷.

3.2.1.12 Outros resultados neonatais adversos

Diversas metanálises e revisões sistemáticas analisaram os índices de Apgar em filhos de mães positivas para o SARS-CoV-2, mas a heterogeneidade na forma de apresentação de resultados chama a atenção na maior parte delas⁷⁷. Amirian et al. (2022), estudando primariamente os desfechos de 749 desses neonatos, relataram Apgar médio de primeiro e quinto minutos de 8,76 (IC 95%: 8,27 - 9,25) e 9,44 (IC 95%: 9,18 - 9,70)⁹⁷. Tal achado é bastante semelhante ao de Kasraeian et al. (2022) que, em metanálise recente, avaliaram RN de 87 pacientes positivas para SARS-CoV-2, apenas de terceiro trimestre, e encontraram valores médios de 8,86 e 9 para índices de Apgar de primeiro e quinto minutos, respectivamente⁴². Di Toro et al. (2022) também não observaram associação entre média de Apgar de quinto minuto menores que sete e a presença de infecção materna (12 estudos, $I^2 = 0\%$, $p = 1,0$)⁴⁷. Por outro lado, Pathirathna et al. (2022) observaram maior frequência de valores no quinto minuto, menores que sete (ORa= 1,44; IC 95%= 1,11 - 1,86; $I^2 = 0\%$, quatro estudos), nos 2.777 RN de mães positivas em relação aos 88.909 de mães negativas⁷⁷.

Esses últimos autores também observaram maior chance de admissão em UTIN (ORa= 2,12; IC 95%: 1,36 - 3,32; $p < 0,05$; $I^2 = 89\%$, 13 estudos) em filhos de mães infectadas (77), com risco muito semelhante ao encontrado por Pérez-López et al. (2022) (OR= 2,37; IC 95%= 1,18 - 4,76)⁸⁹. Porém, Di Toro et al. (2022), analisando a prevalência de encaminhamento à UTIN apenas de RN com sintomas respiratórios provavelmente relacionados à COVID-19, demonstraram baixa correlação entre essas situações (tamanho do efeito= 2%; IC 95%: 0 - 6%; nove estudos, $I^2 = 60\%$)⁴⁷.

Por fim, em relação ao óbito neonatal, tal complicação também foi abordada na metanálise recente de Marchand et al. (2022) que associou a infecção materna pelo SARS-CoV-2 ao baixo peso ao nascimento e à prematuridade, sendo encontrada incidência elevada do evento (3,0%; IC 95%: 2 - 4%). Na análise comparativa, a mortalidade neonatal (OR= 3,35; IC 95%: 1,07 - 10,5) foi maior entre os filhos de mães positivas, mas os autores destacam que os estudos avaliados foram bastante heterogêneos ($I^2 > 50\%$), não sendo possível descartar interferência de fatores como a própria prematuridade⁷⁶. Ainda assim, é relevante o fato de a mortalidade neonatal também ter sido maior nesses neonatos (OR= 3,23; IC 95%: 1,23 - 8,52) na metanálise de Pérez-López et al. (2022), que agrupou 17 estudos com risco baixo a moderado de viés⁸⁹. Por outro lado, Kasraeian et al. (2022), ao descreverem incidência de óbito neonatal de 0,2% em RN de mães positivas para SARS-CoV-2, afirmam que a infecção materna, como fator isolado, não aumenta o risco desse evento ($p = 0,89$)⁴. Tal conclusão é compartilhada por

Papapanou et al. (2022) que, analisando apenas revisões que descreveram a mortalidade neonatal como desfecho primário, não encontraram a COVID-19 como causa direta de óbito neonatal³⁷.

3.2.2 Estudos primários

A Tabela 1 resume as conclusões dos principais estudos primários, que incluíram mais de 100 casos positivos para SARS-CoV-2, e que correlacionaram a presença de infecção e/ou a ocorrência de sintomas e/ou a intensidade destes a resultados gestacionais e neonatais desfavoráveis.

Tabela 1 - Estudos primários que demonstraram correlação entre infecção pelo SARS-CoV-2, presença e/ou intensidade de sintomas da COVID-19 e resultados gestacionais e/ou neonatais adversos

Autor/ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Conclusão/observação
Adhikari, 2020 ¹⁶²	EUA	Coorte observacional	P (252) x N (3122)	- P > PC
Khoury, 2020 ¹¹⁶	EUA	Coorte prospectiva	- A (102) x L (64) - A (102) x G (63) - A (102) x C (12)	- A < G PC - A < C PC, prematuridade
Nayak, 2020 ⁸⁶	Índia	Coorte retrospectiva	P (141) x N (836)	- N > Apgar imediato 4-6, PN 2500-2900g e <1500g, OF, UTIN
Pierce-Williams, 2020 ¹⁶³	EUA	Coorte prospectiva	G (44) x C (20)	- C > Prematuridade <37 e 34 sem, PC, PN, UTIN, Apgar 5° min
Blitz, 2021 ⁸⁰	EUA	Coorte retrospectiva	- P (1261) x N (30289) - S (268) x N (30289) - A (993) x N (30289)	- P > N Prematuridade - S > N Prematuridade
Crovetto, 2021 ⁶⁰	Espanha	Coorte prospectiva	- P (317) x N (1908) - S (100) x A (217)	- S > N Prematuridade, SF intraparto - S > A Baixo peso extremo
Cruz-Lemini, 2021 ⁹⁵	Espanha	Coorte prospectiva	A (174) x N (430)	- N > RPMO - A > UTIN
Cruz Melguizo, 2021 ⁸¹	Espanha	Coorte prospectiva	P (1347) x N (1607)	- P > Prematuridade, PC, parto iatrogênico, RPMO, PE grave e RPMO-PT, OF, UTIN - P < IG parto, PN
DeSisto, 2021 ⁸⁸	EUA	Coorte retrospectiva	P (21653) x N (1227981)	- P > N (variante Delta)

continua

continuação

Tabela 1 Estudos primários que demonstraram correlação entre infecção pelo SARS-CoV-2, presença e/ou intensidade de sintomas da COVID-19 e resultados gestacionais e/ou neonatais adversos

Autor/ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Conclusão/observação
Eman, 2021 ¹⁶⁴	Turquia	Coorte retrospectiva	G (11) x C (8)	- G > Apgar 1º Min, IG parto
Epelboin, 2021 ⁶⁵	França	Coorte retrospectiva	P (874) x N (243771)	- P > Morte materna, PE ou eclâmpsia, hipertensão gestacional, prematuridade < 37, 32 e 28 sem, TPP induzido e espontâneo, SF, PC, HPP, corioamnionite
Gupta, 2021 ⁷⁰	Índia	Coorte retrospectiva	P (108) x N (3057)	- P > Prematuridade, PC, Apgar 5º min ≤ 7, SF - P < PN
Gurol-Urganci, 2021 ⁷³	Inglaterra	Coorte retrospectiva	P (3527) x N (338553)	- P > OF, parto prematuro, PE ou eclâmpsia, PC eletiva e emergência, internação materna > 3 dias, tempo de permanência RN > 3 dias, UTIN
Hcini, 2021 ²⁵	Guiana Francesa	Coorte prospectiva	P (137) x N (370)	- P < Nascidos vivos > 25 semanas - P > OF, HPP, UTI
Jering, 2021 ⁶⁶	EUA	Coorte retrospectiva	P (6380) x N (400066)	- P > N PE, HELLP, prematuridade, TPP, UTI, permanência hospitalar > 2 dias, morte materna, PC
Katz, 2021 ⁷⁴	EUA	Coorte prospectiva	- P (490) x N (964) - A (176) x N (400066) - S (314) x N (400066)	- P > N Prematuridade < 37s - S > N PC, prematuridade < 37s, permanência hospitalar pós-parto, desfechos neonatais adversos compostos

continua

continuação

Tabela 1 Estudos primários que demonstraram correlação entre infecção pelo SARS-CoV-2, presença e/ou intensidade de sintomas da COVID-19 e resultados gestacionais e/ou neonatais adversos

Autor/ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Conclusão/observação
Lai, 2021 ¹⁶⁵	Reino Unido	Coorte retrospectiva	A (696) x L (417) x M (72) x G (38)	- G > A PE - A ou L < M ou G PE - G > M > L > A PE, prematuridade <37,32, 28 sem - M ou G > A Prematuridade
Lokken, 2021 ⁵⁹	EUA	Coorte prospectiva	L (77) x G ou C (11)	- G ou C > Prematuridade, parto por COVID-19, sofrimento fetal, baixo PN, UTIN - G ou C < IG parto, PN
Martinez-Perez, 2021 ⁶⁹	Espanha	Coorte prospectiva	P (246) x N (763)	- P > PV instrumentado, prematuridade, prematuridade por RPMO-PT, prematuridade iatrogênica, RPMO, RPMO-PT, OF, PE moderada e grave, UTIN - P < IG parto
Metz, 2021 ¹²⁰	EUA	Coorte retrospectiva	A (579) x L (326) x M (173) x Gr (98) x C (43)	- A = L ou M - G e C > A Óbito materno, UTI, UTIN, PC, síndromes hipertensivas, ONN, HPP
Norman, 2021 ¹⁶⁶	Suécia	Coorte prospectiva	P (2323) x N (9275)	- P > N O ₂ suplementar, UTIN
Soto-Torres, 2021 ¹⁶⁷	EUA	Caso-controle	- P (106) x N (103) - S (49) x A (57)	- P > UTIN, prematuridade < 37 e 35 sem - P < IG parto

continua

continuação

Tabela 1 Estudos primários que demonstraram correlação entre infecção pelo SARS-CoV-2, presença e/ou intensidade de sintomas da COVID-19 e resultados gestacionais e/ou neonatais adversos

Autor/ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Conclusão/observação
Villar, 2021 ⁶⁷	Vários (18)	Coorte prospectiva	- P (706) x N (1424) - S (288) x A (418)	- P > Morbimortalidade materna e neonatal, hipertensão gestacional, PE, PE grave, HELLP, UTI, óbito materno, SF, TP induzido, PC, IG parto, prematuridade < 37 sem, PN - S < A < N IG parto - S e A > N Hipertensão gestacional, PE grave, HELLP
WAPM, 2021 ¹⁶⁸	Vários (22)	Coorte retrospectiva	S (294) x A (94)	- S > Prematuridade, PN
Barbero, 2022 ¹⁶⁹	Espanha	Coorte retrospectiva	L (externas, 49) x G (internadas, 42)	- G > PC, IG parto
Dileep, 2022 ¹⁷⁰	Emirados Árabes Unidos	Coorte retrospectiva	A ou L (147) x M ou G (53)	- M ou G > Prematuridade, PN, UTIN
Ferrara, 2022 ¹⁷¹	EUA	Coorte retrospectiva	P (1332) x N (42554)	- P > Prematuridade <37, 34 e 32 sem, morbidade materna grave
Litman, 2022 ¹⁷²	EUA	Coorte retrospectiva	P (2708) x N (39562)	- P > N Prematuridade precoce e tardia, PE, DPP
McClymont, 2022 ⁵¹	Canada	Coorte retrospectiva	P (6012) x N (443184)	- P > Prematuridade <37, 34 e 32 sem
Metz, 2022 ¹⁷³	EUA	Coorte retrospectiva	- P (2352) x N (11752) - A (1038) ou L (728) x N (11752) - M (347), G (180) ou C (59) x N (11752)	- P > N Morte materna por PE, HPP ou infecção, UTI, prematuridade <37 sem e UTIN - A ou L > N Infecção de parede e PE - M, G ou C > N Morte materna por PE, HPP ou infecção, UTI, prematuridade <37 e 32 sem, desfechos NN compostos, UTIN
Shams, 2022 ¹⁷⁴	Arábia Saudita	Transversal	S (146) x A (248)	- S > PC, OF, abortamento, UTI

continuação

Tabela 1 Estudos primários que demonstraram correlação entre infecção pelo SARS-CoV-2, presença e/ou intensidade de sintomas da COVID-19 e resultados gestacionais e/ou neonatais adversos

Autor/ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Conclusão/observação
Vimercati, 2022 ¹⁷⁵	Itália	Transversal	A (74) x L (24) x M (18) x G (5)	- G > L ou M PC emergência - G ou M > A ou L Prematuridade, desconforto respiratório NN
Vousden, 2022 ¹⁷⁶	Reino Unido	Coorte prospectiva	L (2903) ou M (917) x G (616)	- G > Prematuridade < 28 e 32 sem, natimortalidade, UTIN

A: pacientes assintomáticas para COVID-19; **C:** pacientes com COVID-19 crítica; **CTB:** cardiocografia basal; **DMG:** Diabetes Mellitus gestacional; **DPP:** Descolamento Prematuro de Placenta; **G:** pacientes com COVID-19 grave; **HELLP:** *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets* (Hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia; Síndrome HELLP); **HPP:** hemorragia pós-parto; **IG:** idade gestacional; **L:** pacientes com COVID-19 leve; **M:** pacientes com COVID-19 moderada; **MFF:** malformação fetal; **N:** pacientes não infectadas pelo SARS-CoV-2; **NN:** neonatal(ais); **OF:** óbito fetal; **ONN:** óbito neonatal; **O₂:** oxigênio; **P:** pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2; **PC:** parto cesáreo; **PE:** Pré-eclâmpsia; **PIG:** Pequeno para a Idade Gestacional; **PN:** Peso ao nascimento; **PV:** parto vaginal; **RCF:** Restrição do Crescimento Fetal; **RN:** recém-nascido; **RPMO:** Rotura Prematura de Membranas Ovulares; **RPMO-PT:** Rotura Prematura de Membranas Ovulares Pré-Termo; **S:** pacientes sintomáticas para COVID-19; **SF:** Sofrimento fetal; **TP:** trabalho de parto; **TPP:** Trabalho de Parto Prematuro; **UTI:** Unidade de Terapia Intensiva; **UTIN:** Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; **VM:** ventilação mecânica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

O presente estudo, publicado, em forma de artigo, na revista eletrônica “Clinics”, em 27 de junho de 2022 (Anexo A), consiste em uma análise retrospectiva de dados de pacientes atendidas de 12 de abril de 2020 a 28 de fevereiro de 2021, na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP). Os dados foram coletados para o “Estudo exploratório em COVID-19 na gestação”, uma coorte prospectiva, que teve como objetivo a investigação de múltiplas temáticas referentes à infecção pelo SARS-CoV-2 na gravidez e no puerpério.

4.2 Ética em pesquisa

O projeto “Estudo exploratório em COVID-19 na gestação” teve sua primeira aprovação em 11 de abril de 2020 e a última emenda realizada em 02 de abril de 2021, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) dos dois hospitais (CAAE: 30270820.3.0000.0068) (Anexo B) e registrado na plataforma ClinicalTrial.gov sob o número NCT04647994 (Anexo C).

Com todas as participantes incluídas no “Estudo exploratório em COVID-19 na gestação”, foi discutido e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo D). Em casos de situações críticas (risco iminente à vida da gestante e/ou do feto ou pacientes sob sedação), o TCLE foi aplicado *a posteriori*, após melhora clínica ou, nos casos de pacientes que evoluíram a óbito, apresentado aos seus responsáveis legais.

4.3 Formação da população

4.3.1 Seguimento das pacientes

Durante o período da pandemia, o HC-FMUSP tornou-se hospital de referência especificamente para atendimento a pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Portanto, durante o período do estudo, todas as pacientes que eram atendidas na Clínica Obstétrica do HC-

FMUSP passaram a ser atendidas no HU-USP, e todas as pacientes do HU-USP com quadros suspeitos ou com diagnósticos de infecção por SARS-CoV-2 eram acompanhadas no HC-FMUSP visando, desta forma, reduzir a contaminação individual e a disseminação da COVID-19. Para isso, o Instituto Central do Hospital das Clínicas (ICHC) passou a ser a referência para atendimento de casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo SARS-CoV-2, tendo apenas o Pronto-Socorro como porta de entrada, enquanto o HU-USP centralizou a assistência de todas as outras pacientes, mantendo atendimentos de demanda espontânea e as consultas ambulatoriais.

Os fluxos foram definidos, primariamente, pela presença ou ausência de queixas gripais (descritas adiante), sendo explicados por meio eletrônico às pacientes (no caso daquelas que já se encontravam em seguimento pré-natal) e/ou presencialmente.

4.3.1.1 Pacientes com sintomas gripais

Todas as pacientes que apresentassem queixas compatíveis com síndrome gripal, independentemente da intensidade ou duração, foram orientadas a procurar o Pronto-Socorro de Obstetrícia (PSO) do ICHC. Após avaliação inicial, era definida a necessidade de internação por motivo clínico e/ou obstétrico.

As pacientes que não apresentassem critérios de internação (disponíveis no Guia de Manejo COVID-19 HC-FMUSP¹⁷⁷) eram liberadas com prescrição de Oseltamivir em dose padrão (caso estivessem nos primeiros cinco dias de sintomas) e com orientação de permanecerem em isolamento domiciliar até o décimo quarto dia a partir do início dos sintomas, quando estariam liberadas para retomar o seguimento pré-natal no Hospital Universitário ou em seu serviço de origem. Caso fosse necessária reavaliação antes do término do isolamento ou se apresentassem sinais de alerta, deveriam retornar ao PSO do ICHC para nova consulta.

As pacientes que não apresentassem condição de alta, por motivo clínico e/ou obstétrico, permaneciam internadas no HC-FMUSP, em isolamento, em leito de enfermaria ou de UTI, a depender do quadro clínico. Nesses locais, procedia-se à assistência padronizada pelo Guia de Manejo COVID-19 HC-FMUSP¹⁷⁷ e pelos Protocolos Assistenciais da Clínica Obstétrica¹⁷⁸, e era realizada a investigação para infecção pelo SARS-CoV-2, da seguinte forma:

- antes do terceiro dia de sintomas, não era realizada testagem;
- entre o terceiro e o décimo dia de sintomas, era realizado o teste molecular para detecção da infecção;

- após o décimo dia de sintomas, era realizado o teste sorológico para detecção da infecção que, caso resultasse negativo, poderia indicar a coleta do teste molecular.

4.3.1.2 Pacientes sem sintomas gripais

As pacientes que não apresentassem quaisquer queixas compatíveis com síndrome gripal eram orientadas a manter seguimento pré-natal no ambulatório do HU-USP e a procurar o pronto atendimento da instituição em caso de quaisquer outras queixas. Tanto nas consultas de rotina quanto nas de urgência e emergência, as pacientes respondiam a um questionário para triagem de casos suspeitos de síndrome gripal, a partir do qual eram direcionadas ao local de atendimento, ainda no HU-USP.

Após a consulta inicial, aquelas que não apresentassem critérios de internação eram liberadas com orientação de manterem o seguimento pré-natal no HU-USP ou em seu serviço de origem, exceto se passassem a apresentar sintomas gripais; situação em que deveriam procurar o PSO do HC-FMUSP.

As pacientes que não apresentassem condição de alta, por motivo clínico e/ou obstétrico, eram reavaliadas em relação à possibilidade de infecção pelo SARS-CoV-2 para definir seu local de internação. Se configurassem quadro suspeito, eram transferidas imediatamente ao HC-FMUSP, no qual seguiam o fluxo descrito acima. Caso contrário, permaneciam internadas no HU-USP, sendo a assistência realizada também de acordo com os Protocolos Assistenciais da Clínica Obstétrica¹⁷⁸. Visto que se encontrava em andamento o estudo que objetivava determinar a incidência da infecção pelo SARS-CoV-2 na gestação por meio de rastreamento universal, a testagem para infecção era realizada pelo método sorológico, e eram oferecidas às pacientes nas seguintes situações:

- internação para parto; ou
- internação para resolução da gestação a qualquer momento, por quaisquer motivos (abortamento, gravidez ectópica, óbito fetal).

Essa testagem sorológica não era oferecida a todas as gestantes, uma vez que não havia disponibilidade de coletas e processamento das amostras de sangue, para a pesquisa, em tempo integral no Centro Obstétrico do HU-USP. Portanto, a maioria das pacientes era incluída no período diurno, durante a semana, não contando os fins de semana e feriados.

4.3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídas neste estudo as pacientes que preencheram os seguintes critérios:

- Realização de teste diagnóstico para investigação da infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação e/ou no parto;
- Desfecho da gestação até 28 de fevereiro de 2021; e
- Assinatura do TCLE.

4.3.3 Critérios de exclusão

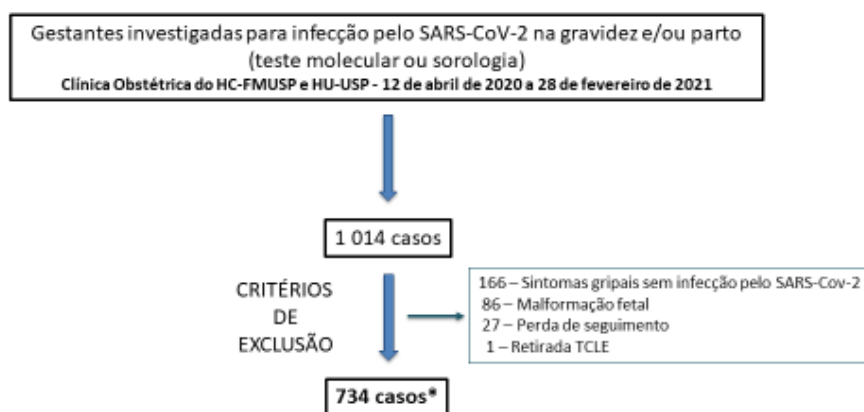
Foram excluídas deste estudo as pacientes que apresentaram um ou mais dos seguintes critérios:

- Presença de sintomas gripais e ausência confirmada de infecção;
- Gestação de fetos malformados;
- Resultados obstétricos e neonatais desconhecidos (perda de seguimento);
- Retirada de consentimento.

4.3.4 Seleção dos casos

Durante o período do estudo, 1014 pacientes atendidas na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP e HU-USP foram selecionadas para a análise, pois preenchiam os critérios de inclusão propostos.

Dentre elas, 280 foram excluídas: 166 apresentavam sintomas gripais com testagem negativa para infecção pelo SARS-CoV-2, 86 gestavam fetos com uma ou mais malformações, 27 não mantiveram seguimento e uma retirou o termo de consentimento (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da formação da população estudada

Fonte: De autoria própria.

4.4 Métodos utilizados

4.4.1 Coleta de dados

As informações relativas à assistência, gestação e evolução neonatal nas duas instituições da pesquisa foram obtidas a partir de prontuários físicos e eletrônicos, nos sistemas SoulMV[®], HCMED e Tesy[®], no HC-FMUSP e sistemas SADT[®] e na Intranet, no HU-USP), preenchidos prospectivamente pelas equipes multidisciplinares dos Departamentos de Obstetrícia e da Unidade Neonatal envolvidas na assistência.

Vários dados foram obtidos de todas as pacientes incluídas no estudo exploratório:

- dados sociodemográficos (idade, cor, peso, altura, escolaridade, profissão, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas);
- dados clínicos (doenças crônicas: diabetes; hipertensão; doenças cardíacas, pulmonares e reumatológicas; câncer; e eventos tromboembólicos);
- história obstétrica (número de gestações, partos vaginais, e cesáreas e abortamentos);
- detalhes da gestação atual:
 - idade gestacional;
 - tratamentos e internações;
 - *status* sorológicos para HIV, sífilis, hepatite B, hepatite C, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus;
 - vacinação para H1N1;
 - resultados de avaliações ultrassonográficas fetais;

- resultados de avaliações de vitalidade fetal;
- resultados de exames laboratoriais e de imagem.
- COVID-19: investigação e informações relacionadas;
- sintomas gripais como: febre, tosse, dor de garganta, coriza, dispneia, cefaleia, mialgia, astenia, fadiga, diarreia, anosmia e ageusia.

Dados referentes ao parto e aos recém-nascidos foram obtidos do prontuário médico antes da alta hospitalar.

Em caso de internação prévia ou posterior em outras instituições de saúde, foi realizado contato telefônico para obtenção de registros oficiais de informações específicas sobre assistência clínica, pré-natal e parto, além de dados sobre o recém-nascido.

Todos os dados obtidos foram imediatamente inseridos na plataforma de dados REDCap® (*Research Electronic Data Capture Consortium*, apoiado pelo *National Institutes of Health*, EUA)¹⁷⁹.

4.4.1.1 Cálculo da idade gestacional

Para determinar a IG, a data da última menstruação (DUM) foi considerada. Foi adotada a idade gestacional estimada por meio da ultrassonografia (USG) nos seguintes casos¹⁸⁰:

- DUM incerta ou desconhecida;
- Discrepância entre a IG menstrual e a biometria fetal maior que cinco dias, em USG realizado até oito semanas e seis dias;
- Discrepância entre a IG menstrual e a biometria fetal maior que sete dias, em USG realizado entre nove semanas e 13 semanas e seis dias;
- Discrepância entre IG menstrual e a biometria fetal maior que 10 dias, em USG realizado a partir 14 semanas.

4.4.1.2 Determinação da infecção pelo SARS-CoV-2

a. Sorologia:

As amostras de sangue de pacientes atendidas no HC-FMUSP foram encaminhadas ao Laboratório de Biologia Molecular da Divisão de Laboratório Central (DLC), no qual foram

analisadas usando o *kit* Elecsys anti-SARS-CoV-2 E2G300 (*Roche Diagnostics*[®], Mannheim, Alemanha). O teste consiste em um ensaio de eletroquimiluminescência, que permite a detecção qualitativa dos anticorpos IgG e IgM de forma específica, utilizando uma proteína recombinante do antígeno do nucleocapsídeo (N) do vírus para a metodologia de “sanduíche de duplo antígeno”, que favorece a detecção de anticorpos de alta afinidade contra o SARS-CoV-2.

As amostras de sangue de pacientes atendidas no HU-USP foram encaminhadas ao Laboratório de Investigação Médica da Obstetrícia (LIM-57), no qual foi feita a separação em plasma e soro. O soro foi, então, levado ao LIM da Parasitologia Clínica (LIM-46), e foi analisado usando o *kit* *Wondfo One Step* COVID-19 (Guangzhou Wondfo Biotech[®], China), que consiste em um ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral, que permite a detecção de anticorpos totais contra o vírus a partir do reconhecimento do domínio de ligação da proteína spike (S) do SARS-CoV-2.

É importante ressaltar que o Ministério da Saúde incluiu as gestantes e puérperas no grupo prioritário para a vacinação em 15 de março de 2021, de forma que o método sorológico, durante todo o período do estudo, manteve-se como uma forma fidedigna de investigação diagnóstica de infecção prévia ou subaguda.

b. Teste Molecular:

Amostras do trato respiratório (nasofaringe e/ou traqueia) foram coletadas de forma padronizada (técnica de coleta disponível no Guia de Manejo COVID-19 HC-FMUSP¹⁷⁷) e também encaminhadas ao Laboratório de Biologia Molecular da Divisão de Laboratório Central (DLC), no qual foram testadas por meio do *kit* RealStar SARS-CoV-2 RT-PCR 1.0 RUO (Altona Diagnostics[®]), que detecta de forma qualitativa e específica o RNA do SARS-CoV-2 por RT-PCR (*Reverse Polymerase Chain Reaction*; Reação em Cadeia de Polimerase Reversa), utilizando o aparelho LightCycler 96 Instrument (*Roche Diagnostics*[®], Mannheim, Alemanha).

4.4.2 Constituição dos grupos

A população do estudo foi dividida em cinco grupos, de acordo com o resultado da investigação da infecção pelo SARS-CoV-2, e com a presença e intensidade de sintomas da COVID-19.

Sintomas leves foram definidos como: febre, tosse, dor de garganta, mialgia, astenia, coriza, diarreia, anosmia, disgeusia, dispneia, cefaleia, fadiga, náuseas e/ou vômitos, sem a necessidade de suplementação de oxigênio ou internação hospitalar.

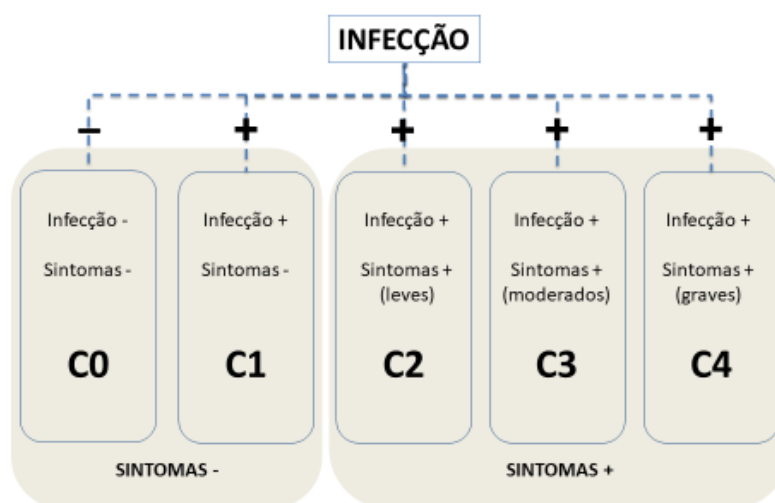
Sintomas moderados foram definidos pela necessidade de oxigênio suplementar por cateter simples, que foi indicada nos casos de saturação de oxigênio em ar ambiente (SpO₂ AA) <95% e/ou frequência respiratória (FR) >24 inspirações por minuto (ipm).

Sintomas graves foram definidos pela necessidade de internação em UTI, ou seja, por necessidade de oxigênio suplementar fornecido de qualquer maneira diferente do cateter simples (máscara de Venturi, máscara não reinalante ou com reservatório, cateter nasal de alto fluxo [CNAF], ventilação não invasiva [VNI] ou intubação orotraqueal [IOT]) ou por disfunção de outros órgãos.

Dessa forma, foram formados os seguintes grupos (Figura 2):

- C0: pacientes assintomáticas com sorologia negativa no parto e sem diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez;
- C1: pacientes assintomáticas com sorologia positiva no parto ou com diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez;
- C2: pacientes com sintomas leves, associados à sorologia positiva no parto ou a diagnóstico de COVID-19 durante a gravidez;
- C3: pacientes com sintomas moderados, associados à sorologia positiva no parto ou a diagnóstico de COVID-19 durante a gravidez; e
- C4: pacientes com sintomas graves, associados à sorologia positiva no parto ou a diagnóstico de COVID-19 durante a gravidez.

Figura 2 - Fluxograma da formação dos grupos



Fonte: De autoria própria.

4.4.3 Variáveis estudadas

4.4.3.1 Características maternas

- Idade (anos);
- Índice de massa corpórea (kg/m^2);
- Escolaridade (anos);
- Tabagismo na gestação (sim ou não);
- Paridade (primigesta; sim ou não);
- Número de fetos (gestação múltipla; sim ou não)
- Doenças clínicas prévias à gestação: Hipertensão Arterial Crônica, Diabetes *Mellitus*, doenças pulmonares, doenças cardiovasculares, doenças reumáticas, eventos tromboembólicos (sim ou não);
- Idade gestacional de início dos sintomas (semanas).

4.4.3.2 Resultados gestacionais

Os resultados gestacionais adversos estudados foram:

- Pré-eclâmpsia, definida pela presença de pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg com proteinúria ($\geq 0,3$ g/L em urina de 24 horas ou $\geq 1+$ pelo método quantitativo de fita) e/ou edema de mãos e face, após 20 semanas de gestação em paciente previamente normotensa (sim ou não);
- Diabetes *Mellitus* gestacional, definida pela intolerância aos carboidratos diagnosticada pela primeira vez na gestação a partir de uma glicemia de jejum de 92 a 125 mg/dL ou de, ao menos, um valor alterado no teste de tolerância à glicose oral de 75 g, considerando os seguintes valores de corte: ≥ 92 mg/dL no jejum, ≥ 180 mg/dL na primeira hora ou ≥ 153 mg/dL na segunda hora (sim ou não);
- Abortamento espontâneo, definido como a interrupção espontânea da gestação com menos de 20 semanas com produto da concepção pesando menos de 500 g (sim ou não);
- Sofrimento fetal, definido pela presença de diástole reversa de artérias umbilicais ou índice de pulsatilidade para veias (IPV) $> 1,5$ em ducto venoso na avaliação

dopplervelocimétrica e/ou nota final do perfil biofísico fetal (PBF) <6 e/ou desacelerações patológicas de repetição em cardiotocografia e/ou bradicardia fetal sustentada (sim ou não);

- Ruptura prematura das membranas ovulares pré-termo, definida como a ruptura espontânea das membranas coriônica e amniótica comprovadamente antes do início do trabalho de parto antes de 37 semanas completas de gestação (sim ou não);
- Oligoâmnio, definido pela medida do índice de líquido amniótico ≤ 5 cm ou do maior bolsão vertical ≤ 2 cm (sim ou não);
- Óbito fetal, definido pela morte intrauterina súbita de um feto a partir de 20 semanas completas de gestação ou pesando mais de 500 g (sim ou não);
- Parto prematuro, definido como aquele que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação, estratificado em diferentes idades gestacionais (<37, <34, <32 e <28 semanas) (sim ou não);
- Parto por cesariana (sim ou não);
- Atonia uterina intraparto ou pós-parto (definida como ausência de contratilidade uterina adequada após a dequitação, com necessidade de uso adicional de drogas uterotônicas e/ou doses mais altas do que as 10 unidades internacionais (UI) de ocitocina utilizadas rotineiramente, ou qualquer outra intervenção para contratilidade uterina adequada) (sim ou não);
- Tempo de internação hospitalar após o parto, até a alta (dias);
- Óbito materno, definido como morte materna durante a gestação ou até 42 dias pós-parto (sim ou não).

4.4.3.3 Resultados neonatais

Os resultados neonatais adversos estudados foram:

- Fetos pequenos para a idade gestacional (PIG), definido como peso abaixo do percentil 10 na curva de Fenton¹⁸¹ (sim ou não);
- Peso ao nascimento (gramas);
- Índice de Apgar com cinco minutos de vida abaixo de sete (sim ou não);
- Necessidade de oxigênio (O₂) suplementar (sim ou não);

- Ventilação mecânica, definida como qualquer método de suporte ventilatório que substitua total ou parcialmente a ventilação espontânea (sim ou não);
- Admissão à UTIN (sim ou não);
- Tempo de internação, definido como o intervalo entre o parto e a alta hospitalar (dias);
- Óbito neonatal, definido como a morte do recém-nascido após o parto, até 28 dias completos de vida (sim ou não).

4.4.4 Análise dos dados

Os dados armazenados no banco REDCap^{®179} foram exportados para o *software* Microsoft Excel, versão 2010 (Microsoft[®], EUA), para organização e conferência, e, em seguida, para o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20 (IBM[®], Armonk, NY, EUA), para análise estatística.

4.4.4.1 Cálculo do tamanho amostral

O tamanho da amostra foi calculado de forma não probabilística, por conveniência, uma vez que a variabilidade do fenômeno a ser investigado era desconhecida.

4.4.4.2 Apresentação das variáveis e análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas (n) e percentuais (%). As variáveis contínuas foram apresentadas pelas medianas com o intervalo interquartil (IIQ).

Os testes Qui-Quadrado, teste Exato de Fisher e a Associação Linear (Teste de Qui-Quadrado Ordinal) foram utilizados para verificar a associação das variáveis categóricas. Os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram aplicados para avaliar a diferença entre os grupos de acordo com as variáveis quantitativas.

A regressão logística multinomial foi aplicada às variáveis com significância na análise univariada para estimar os *odds ratios* (OR) e intervalos de confiança (IC) de 95% em relação ao grupo de referência. Em caso de duas ou mais variáveis independentes altamente correlacionadas (índice de Pearson >0,9) de forma linear, foi realizado ajuste para colinearidade

e multicolinearidade, respectivamente, por meio da regressão logística multivariada, buscando corrigir possíveis fatores de confusão.

O nível de significância adotado foi de 5% (valores de “p” $<0,05$ foram considerados significantes).

5 RESULTADOS

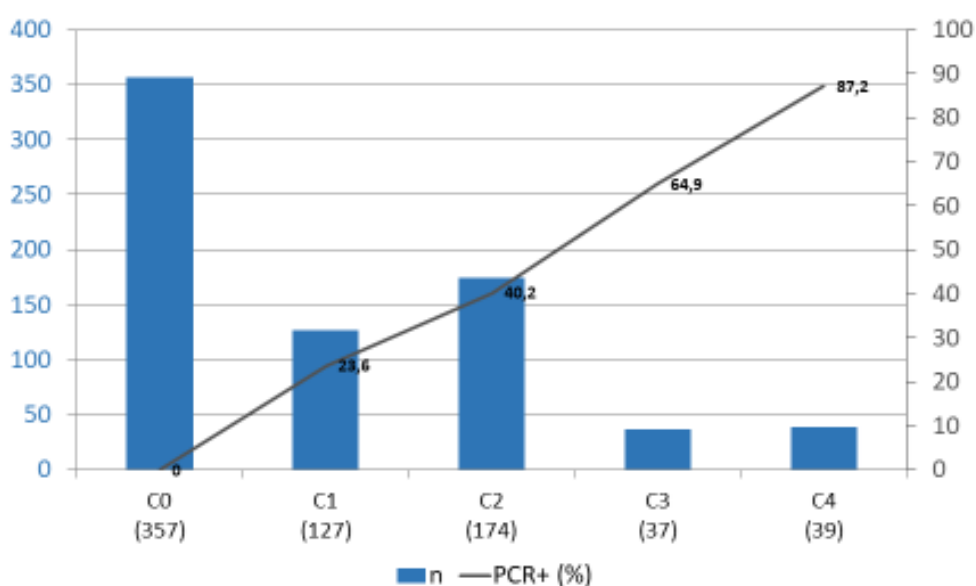
5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população

Durante os onze meses de estudo, as 734 gestantes que preencheram os critérios de inclusão foram distribuídas nos grupos previamente definidos: C0= 357, C1= 127, C2= 174, C3= 37 e C4= 39. Pouco mais da metade (n= 377; 51,4%) da população do estudo foi diagnosticada com infecção pelo SARS-CoV-2 em algum momento da gestação ou no parto.

A proporção de mulheres com resultado positivo em testes moleculares (RT-PCR) variou de 23,6% a 87,2%. A positividade desse tipo de teste aumentou concomitantemente à gravidade do grupo estudado (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição da população investigada para infecção pelo SARS-CoV-2 em grupos - HC-FMUSP e HU-USP - abril de 2020 a fevereiro de 2021



Fonte: Autoria própria

C0: sintomas ausentes e infecção ausente, C1: sintomas ausentes e infecção presente; C2: sintomas leves e infecção presente, C3: sintomas moderados e infecção presente, C4: sintomas graves e infecção presente) e frequência (em porcentagens) da positividade em testes moleculares (n=734).

Quando foi realizada a comparação dos antecedentes demográficos, obstétricos e pessoais entre pacientes infectadas (grupos C1 a C4) e não infectadas (grupo C0), sem avaliar a presença de sintomas ou a gravidade desses, a DM foi a única característica materna mais frequente entre as mulheres infectadas com SARS-CoV-2 ($p = 0,009$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características da população de acordo com a presença ou ausência de infecção pelo SARS-CoV-2; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021

Características	SARS-CoV-2 Positivo, (n=377)	SARS-CoV-2 Negativo, (n=357)	p
	n (%) ou mediana (IIQ)		
Idade (anos)	28 (24-33)	29 (24-35)	0,3*
IMC (kg/m ²)	31 (28-35) n=370	30,48 (26,9-35,02) n=351	0,09*
Escolaridade	12 (10-12) n=291	12 (10-12) n=356	0,21*
Tabagismo	32/374 (9,3)	33/356 (9,3)	0,73**
História obstétrica			
Nuliparidade	140 (37,0)	145/356 (40,7)	0,30**
Gemelaridade	15 (4,0)	7 (2,0)	0,11**
Comorbidades			
Diabetes <i>mellitus</i>	18 (4,8)	5 (1,4)	0,009**
Hipertensão crônica	36 (9,5)	21 (5,9)	0,06**
Cardiopatias	16 (4,2)	9 (2,5)	0,20**
Pneumopatia	40 (10,6)	24 (6,7)	0,06**
Reumatopatias	7 (1,9)	5 (1,4)	0,63**
Trombose	3 (0,8)	5 (1,4)	0,49***
Idade gestacional no início dos sintomas (semanas)	30 (22-34), n=187	NA	NA

IIQ= Intervalo Interquartil; IMC= Índice de Massa Corpórea; km/m²= quilogramas por metro quadrado; NA= não aplicável.

*Teste Não Paramétrico de Mann-Whitney

**Teste de Qui-Quadrado

*** Teste Exato de Fisher

5.2 Fatores associados à gravidade da COVID-19 nas gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2

Quando a mesma comparação foi feita considerando-se a presença e a gravidade do quadro clínico, diversas características maternas mostraram-se diferentes entre os grupos. A idade materna foi maior (p= 0,044) e, inversamente, a proporção de nulíparas foi menor (p< 0,001) conforme houve progressão da gravidade da doença (Tabela 3). O IMC foi maior (p= 0,012) e o antecedente de HAC foi mais frequente (p< 0,001) entre mulheres com COVID-19 moderado e grave (Tabelas 3 e 4). Da mesma forma, a DM foi observada com maior frequência (p= 0,013) entre as mulheres sintomáticas para a COVID-19 (grupos C2 a C4) quando comparadas às assintomáticas (grupo C1) e não infectadas (grupo C0) (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Características da população de acordo com a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021

Características	C0, n=357	C1, n=127	C2, n=174	C3, n=37	C4, n=39	p
	n (%) ou mediana (IIQ)					
Demográficas						
Idade (anos)	29 (24-35)	28 (23-32)	27 (23,75-33,25)	31 (26,5-34)	30 (26-36)	0,044*
IMC (kg/m ²)	30 (27-35) n=351	32 (28-35) n=122	30 (27-34)	33 (29-38) n=36	33 (29,75-35,75) n=38	0,012*
Escolaridade	12 (10-12) n=356	12 (10-12) n=125	12 (10-12) n=128	12 (10-12) n=20	12 (10-12) n=18	0,26*
Tabagismo	33/356 (9,3)	14 (11,0)	14/171 (8,2)	2 (5,4)	2 (5,1)	0,81***
História obstétrica						
Nuliparidade	145/356 (40,7)	52 (40,9)	76 (43,6)	6 (16,2)	6 (15,4)	<0,001**
Gemelaridade	7 (2,0)	6 (4,7)	6 (3,4)	1 (2,7)	2 (5,1)	0,32***
Comorbidades						
Diabetes <i>mellitus</i>	5 (1,4)	3 (2,4)	10 (5,7)	3 (8,1)	2 (5,1)	0,013***
Hipertensão crônica	21 (5,9)	8 (6,3)	10 (5,7)	10 (27,0)	8 (20,5)	<0,001***
Cardiopatias	9 (2,5)	4 (3,1)	7 (4,0)	2 (5,4)	3 (7,7)	0,33***
Pneumopatia	24 (6,7)	12 (9,4)	18 (10,3)	7 (18,9)	3 (7,7)	0,13***
Reumatopatias	5 (1,4)	0 (0)	7 (4,0)	0 (0)	0 (0)	0,10***
Trombose	5 (1,4)	1 (0,8)	1 (0,6)	1 (2,7)	0 (0)	0,66***
Idade gestacional no início dos sintomas (semanas)	NA	Referência	30 (22-36) n=118	30 (27-34) n=31	30,5 (23-33) n=36	0,95*

C0: sintomas ausentes e infecção ausente, C1: sintomas ausentes e infecção presente, C2: sintomas leves e infecção presente, C3: sintomas moderados e infecção presente, C4: sintomas graves e infecção presente); N = 734 – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021

IIQ= Intervalo Interquartil; IMC= Índice de Massa Corpórea; km/m²= quilogramas por metro quadrado; NA= não aplicável.

* Teste Não Paramétrico de Kruskal-Wallis

**Teste de Qui-Quadrado

*** Teste Exato de Fisher

Após ajuste para variáveis dependentes, a análise de regressão multivariada das associações de fatores maternos com a gravidade da COVID-19 mostrou correlação significativa da HAC apenas com COVID-19 moderada (ORa= 5,21; IC 95%: 2,09 - 13,0), enquanto o histórico de DM associou-se à COVID-19 leve e moderada (ORa= 4,27, IC 95%: 1,43 - 12,71 e ORa= 6,23; IC 95%: 1,37 - 28,34, respectivamente) (Tabela 4).

Tabela 4 - Associação entre fatores maternos e gravidade da COVID-19 nas pacientes infectadas; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021

	C1, n=127 OR (95% IC)	C2, n=174 OR (95% IC)	C3, n=37 OR (95% IC)	C4, n=39 OR (95% IC)
IMC (kg/m²)*				
OR	1,03 (0,99-1,06)	0,99 (0,96-1,02)	1,06 (1,01-1,12)	1,07 (1,02-1,13)
ORa	1,03 (0,99-1,06)	0,99 (0,96-1,02)	1,03 (0,97-1,09)	1,05 (1,00-1,11)
Nuliparidade[#]				
OR	1,01 (0,67-1,52)	1,12 (0,78-1,61)	0,28 (0,12-0,69)	0,27 (0,11-0,65)
ORa	0,96 (0,62-1,50)	0,99 (0,66-1,48)	0,30 (0,12-0,79)	0,30 (0,12-0,76)
Diabetes mellitus*				
OR	1,70 (0,40-7,23)	4,70 (1,44-12,68)	6,21 (1,42-27,13)	3,81 (0,71-20,31)
ORa	1,69 (0,40-7,18)	4,27 (1,43-12,71)	6,23 (1,37-28,34)	3,58 (0,66-19,57)
Hipertensão crônica*				
OR	1,08 (0,46-2,49)	0,97 (0,45-2,11)	5,93 (2,54-13,85)	4,13 (1,69-10,9)
ORa	0,96 (0,40-2,28)	1,02 (0,46-2,26)	5,21 (2,09-13,0)	2,65 (0,99-7,13)
Idade materna[#]				
OR	0,98 (0,95 - 1,01)	0,98 (0,98-1,01)	1,03 (0,98-1,08)	1,03 (0,98-1,09)
ORa	0,97 (0,95-1,01)	0,98 (0,95-1,01)	1,0 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)

C1: sintomas ausentes e infecção presente, C2: sintomas leves e infecção presente, C3: sintomas moderados e infecção presente, C4: sintomas graves e infecção presente) em comparação às pacientes não infectadas (C0= sintomas ausentes e infecção ausente); (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021
OR= *Odds ratio*; ORa= *Odds ratio* ajustado; IMC= Índice de Massa Corpórea; km/m²= quilogramas por metro quadrado; NA= não aplicável.

*Ajustados para variáveis colineares: diabetes mellitus, hipertensão crônica e IMC.

[#]Ajustados para variáveis colineares: idade e paridade.

5.3 Associação da gravidade do quadro materno das gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 aos resultados gestacionais adversos

A ocorrência de resultados obstétricos adversos por categoria de gravidade da COVID-19 e as associações para cada uma delas em relação às mulheres não infectadas (grupo C0) nas análises uni e multivariadas são apresentadas nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Resultados gestacionais adversos de acordo com a presença e gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021

Desfecho	C0 (n= 357)	C1 (n= 127)	C2 (n= 174)	C3 (n= 37)	C4 (n= 39)	p
	n (%) ou mediana (IQ)					
Pré-eclâmpsia	56/343 (16,3)	14/125 (11,2)	24 (13,8)	5/36 (13,9)	5 (12,8)	0,37**
Diabetes gestacional	107/343 (31,2)	31/125 (24,8)	35/173 (20,2)	5/36 (13,9)	3 (7,7)	<0,001**
Abortamento	25 (7,0)	7 (5,5)	0	0	0	<0,001***
Sofrimento fetal [#]	34/343 (9,9)	14 (11,0)	23/179 (12,8)	4/38 (10,5)	12 (30,7)	0,012***
RPMO-PT	12/336 (3,6)	9/120 (7,5)	16/173 (9,2)	1/36 (2,8)	3/38 (7,8)	0,063***
Oligoâmnio [#]	8/365 (2,7)	4/133 (3,3)	15/181 (8,3)	5/38 (13,2)	5/41 (12,2)	<0,001***
Óbito fetal [#]	2/340 (0,6)	1/126 (0,8)	2/180 (1,1)	0/38	4/41 (9,8)	0,006***
Idade gestacional no parto (semanas)	39 (38-40)	39 (38-40)	39 (37-40)	39 (36,5-40)	34 (31-39)	<0,001*
< 37	23/331 (6,9)	10/118 (8,5)	30/172 (17,4)	9 (24,3)	23/35 (65,7)	<0,001**
< 34	7/331 (2,1)	3/118 (2,5)	11/172 (6,4)	3 (8,1)	20/39 (51,3)	<0,001***
< 32	2/331 (0,6)	3/118 (2,5)	5/172 (2,9)	2 (5,4)	13/39 (33,3)	<0,001***
< 28	0/331	1/118 (0,8)	1/172 (0,6)	0	6/39 (15,4)	<0,001***
Prematuridade espontânea	4/23 (17,4)	3/10 (30,0)	8/30 (26,7)	5/9 (55,6)	2/23 (8,7)	0,063***
Prematuridade iatrogênica	19/23 (82,6)	7/10 (70,0)	22/30 (73,3)	4/9 (44,4)	21/23 (91,3)	0,063***
Parto cesáreo	181/332 (54,5)	77/120 (64,2)	113/173 (65,3)	27/37 (73,0)	30/39 (76,9)	<0,001**
Atonia uterina	32/357 (9,0)	8/127 (6,3)	17 (9,7)	2/37 (5,4)	7/39 (17,9)	0,27***
Tempo de internação pós-parto (dias)	2,0 (2-3) n=338	3,0 (2-3) n=117	3,0 (2-3) n=157	3,0 (2-4) n=34	11,5 (5,25- 19,75) n=28	<0,001*
Óbito materno	0/357	0/125	0/172	0/37	6/39 (15,4)	<0,001***

C0: sintomas ausentes e infecção ausente, C1: sintomas ausentes e infecção presente, C2: sintomas leves e infecção presente, C3: sintomas moderados e infecção presente, C4: sintomas graves e infecção presente); (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021

n= número; RPMO-PT= rotura prematura de membranas ovulares pré-termo.

[#]O denominador refere-se ao número de fetos.

*Teste Não Paramétrico de Kruskal-Wallis

**Associação Linear

***Teste Exato de Fisher

Após ajuste para variáveis colineares, o sofrimento fetal apresentou OR de 4,01 (IC 95%: 1,84 - 8,75) em comparação ao grupo de pacientes não infectadas (C0) (Tabela 6), enquanto o oligoâmnio foi significativamente associado a todos os grupos sintomáticos (ORa= 3,77; IC 95%: 1,56 - 9,07; ORa= 6,23; IC 95%: 1,93 - 20,13 e ORa= 6,18; IC 95%: 1,87 - 20,39 para COVID-19 leve, moderada e grave, respectivamente) (Tabela 6). Foi observada média da IG no parto significativamente menor ($p < 0,001$) no grupo com COVID-19 grave em todas as faixas de IG analisadas (Tabelas 5), sendo o parto prematuro abaixo de 37 semanas associado à COVID-19 moderada (ORa= 3,6; IC 95%: 1,45 - 9,27) e grave (ORa= 5,51; IC 95%: 1,47 - 20,61) na análise multivariada (Tabela 6).

Não houve diferença nas frequências de PE e de RPMO-PT entre os grupos ($p = 0,37$ e $p = 0,063$; respectivamente). O abortamento espontâneo foi mais frequente ($p < 0,001$) nos grupos de pacientes não infectadas (C0) e infectadas assintomáticas (C1) (Tabela 5). A taxa de sofrimento fetal foi significativamente maior ($p = 0,012$) no grupo COVID-19 grave (30,7% *versus* 9,9%) em comparação a mulheres não infectadas, mostrando-se também mais frequente do que naquelas com infecção assintomática (11%), leve (12,8%) e moderada (10,5%) (Tabela 5). Todas as mortes maternas ($n = 6$) ocorreram no grupo COVID-19 grave, afetando 15,4% das mulheres neste grupo ($p < 0,001$) (Tabela 5). O tempo de internação pós-parto foi significativamente maior no grupo COVID-19 grave em comparação com os outros grupos (11,5 *versus* 3 dias) (Tabela 5) com ORa de 1,66 (IC 95%: 1,36 - 2,02) (Tabela 6).

Tabela 6 - Associação entre resultados gestacionais adversos e gravidade da COVID-19 nas pacientes infectadas; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021

	Diabetes gestacional [#]	Sofrimento fetal*	Oligoâmnio*	Óbito fetal*	IG no parto (<37 semanas) [#]	Parto cesáreo [#]	Alta pós-parto (dias) [#]
C0 (n=357)	Referência						
C1 (n=127)							
OR	0,73 (0,46-1,16)	1,13 (0,58-2,18)	1,38 (0,41-4,67)	1,35 (0,12-15,04)	1,24 (0,57-2,69)	1,49 (0,97-2,30)	1,07 (0,89-1,29)
ORa	0,75 (0,46-1,23)	1,15 (0,59-2,21)	1,37 (0,40-4,63)	NA	1,18 (0,54-2,60)	1,43 (0,91-2,24)	1,06 (0,87-1,29)
C2 (n=174)							
OR	0,56 (0,36-0,87)	1,34 (0,76-2,35)	4,03 (1,68-9,70)	1,9 (0,27-13,59)	2,83 (1,59-5,05)	1,57 (1,07-2,30)	1,22 (1,06-1,42)
ORa	0,59 (0,37-0,93)	1,31 (0,74-2,31)	3,77 (1,56-9,07)	0,99 (0,10-11,01)	1,80 (0,95-3,44)	1,37 (0,91-2,05)	1,14 (0,97-1,34)
C3 (n=37)							
OR	0,36 (0,14-0,94)	1,07 (0,36-3,20)	6,76 (2,09-21,85)	NA	4,3(1,82-10,2)	2,25 (1,06-4,80)	1,38 (1,13-1,73)
ORa	0,40 (0,15-1,08)	1,04 (0,35-3,12)	6,23 (1,93-20,13)	NA	3,60 (1,45-9,27)	2,08 (0,89-4,84)	1,22 (0,99-1,50)
C4 (n=39)							
OR	0,18 (0,06-0,61)	4,20 (1,94-9,06)	6,20 (1,93-19,94)	18,27 (3,24-103,16)	25,67 (11,34-58,07)	2,78 (1,28-6,04)	1,92 (1,59-2,32)
ORa	0,10 (0,10-1,24)	4,01 (1,84-8,75)	6,18 (1,87-20,39)	4,42 (0,36-54,80)	5,51 (1,47-20,61)	2,0 (0,48-11,96)	1,66 (1,36-2,02)

C1: sintomas ausentes e infecção presente, C2: sintomas leves e infecção presente, C3: sintomas moderados e infecção presente, C4: sintomas graves e infecção presente) em comparação às pacientes não infectadas (C0= sintomas ausentes e infecção ausente); (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021.

OR= *odds ratio*; ORa= *odds ratio ajustado*; NA= não aplicável.

[#]Ajustado para variáveis colineares: diabetes gestacional, prematuridade, parto cesáreo e tempo de internação pós-parto.

*Ajustado para variáveis colineares: sofrimento fetal, oligoâmnio e óbito fetal.

5.4 Associação da gravidade do quadro materno das gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 aos resultados neonatais adversos

A ocorrência de desfechos neonatais adversos por categoria da COVID-19 e as associações para cada categoria em relação às mulheres não infectadas (grupo C0) nas análises uni e multivariadas são apresentadas nas Tabelas 7 e 8.

Todos os desfechos neonatais adversos foram encontrados com maior frequência entre as mulheres com COVID-19 grave ($p < 0,001$) (Tabela 7). Embora o peso ao nascer tenha sido quase 1.000g menor entre bebês nascidos de mães com COVID-19 grave, não houve diferenças quando a estratificação foi feita levando em consideração a IG no parto (abaixo do percentil 10, $p = 0,37$; abaixo do percentil três, $p = 0,22$) (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultados neonatais adversos de acordo com a presença e gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021

Desfecho	C0 (n=365)	C1 (n=133)	C2 (n=181)	C3 (n=38)	C4 (n=41)	p
	n (%) ou mediana (IIQ)					
Peso ao nascimento (g)	3260 (2835-3615) n=340	3155 (2788-3555) n=126	3160 (2707-3447) n=178	3129 (2795-3574) n=38	2117,5 (1481,25-3167,5) n=40	<0,001*
p<10 [#]	30/338 (8,9)	12/124 (9,7)	15/177 (8,5)	3/38 (7,9)	0/37	0,37***
p<3 [#]	14/338 (4,1)	2/124 (1,6)	2/177 (1,1)	0/38	0/37	0,22***
Apgar 5 ^o . minuto < 7 [#]	5/329 (1,5)	4/118 (3,4)	0/166	1/35 (2,9)	12/34 (35,3)	<0,001***
O ² suplementar [#]	36/317 (11,4)	19/119 (16,0)	39/171 (22,8)	6/38 (15,8)	24/36 (66,7)	<0,001**
Ventilação mecânica [#]	2/328 (0,6)	2/123 (1,6)	3/172 (1,7)	3/38 (7,9)	13/36 (36,1)	<0,001***
UTIN [#]	24/338 (7,1)	13/125 (10,4)	39/177 (22,0)	7/38 (18,4)	23/36 (63,9)	< 0,001**
Tempo de internação [#]	3 (2-3) n=326	3 (2-3) n=119	3 (2-5) n=172	3 (2-5) n=37	15 (4-34) n=35	<0,001*
Óbito neonatal [#]	0/338	0/125	0/177	0/38	5/40 (12,5)	<0,001***

C0: sintomas ausentes e infecção ausente, C1: sintomas ausentes e infecção presente, C2: sintomas leves e infecção presente, C3: sintomas moderados e infecção presente, C4: sintomas graves e infecção presente); (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021.

n= número; IIQ= Intervalo Interquartil; UTIN= Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; NA= não aplicável.

O denominador refere-se ao número de fetos.

*Teste Não Paramétrico de Kruskal-Wallis

**Associação Linear

***Teste Exato de Fisher

Porém, nas análises ajustadas multivariadas, a admissão em UTIN foi a única complicação neonatal independentemente associada à gravidade da COVID-19 de forma significativa, com ORa= 3,68 (IC 95%: 1,43 - 9,48) para COVID-19 leve, ORa= 5,21 (IC 95%: 1,15 - 23,67) para COVID-19 moderado e ORa= 19,36 (IC 95%: 5,86 - 63,99) para COVID-19 grave, ressaltando a colinearidade de muitos desses resultados (Tabela 8).

Tabela 8 - Associação entre resultados neonatais adversos e gravidade da COVID-19 nas pacientes infectadas; (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021

	Apgar 5º minuto < 7	O ₂ suplementar	Ventilação mecânica	UTIN	Tempo de internação
C0 (n=357)	Referência				
C1 (n=127)					
OR	2,21 (0,60-8,61)	1,48 (0,81-2,70)	2,69 (0,38-19,34)	1,52 (0,75-3,08)	1,01 (0,98-1,04)
ORa	NA	1,38 (0,64-2,99)	NA	1,24 (0,35-4,39)	0,99 (0,94-1,05)
C2 (n=174)					
OR	NA	2,31 (1,40-3,80)	2,89 (0,48-17,48)	3,70 (2,14-6,39)	1,04 (1,02-1,07)
ORa	NA	1,05 (0,51-2,15)	NA	3,68 (1,43-9,48)	1,01 (0,98-1,04)
C3 (n=37)					
OR	1,90 (0,22-16,65)	1,46 (0,57-3,74)	13,97 (2,26-86,48)	2,95 (1,18-7,41)	1,04 (1,00-1,07)
ORa	NA	0,54 (0,12-2,38)	NA	5,21 (1,15-23,67)	1,01 (0,95-1,06)
C4 (n=39)					
OR	36,11 (11,68-111,67)	15,61 (7,19-33,88)	92,13 (19,60-433,02)	23,15 (10,44-51,35)	1,06 (1,04-1,09)
ORa	NA	2,76 (0,93-8,17)	NA	19,36 (5,86-63,99)	1,02 (0,98-1,05)

C1: sintomas ausentes e infecção presente, C2: sintomas leves e infecção presente, C3: sintomas moderados e infecção presente, C4: sintomas graves e infecção presente) em comparação às pacientes não infectadas (C0= sintomas ausentes e infecção ausente); (n=734) – HC-FMUSP e HU-USP – abril de 2020 a fevereiro de 2021.

UTIN= Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; NA= não aplicável devido ao número pequeno ou à colinearidade com outras variáveis.

*Ajustado para variáveis colineares: Apgar de 5º minuto <7, O₂ suplementar, ventilação mecânica, UTIN e tempo de internação.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Achados principais

Os achados do presente estudo mostraram que a multiparidade e a presença de comorbidades prévias são fatores de risco para formas mais graves da COVID-19.

As gestantes que desenvolveram quadro moderado da doença, quando comparadas às pacientes não infectadas, eram, mais frequentemente, portadoras de HAC e DM, sendo esta última também mais prevalente nas que desenvolveram quadro leve. Vale mencionar que o IMC mais elevado também foi uma característica observada nas pacientes com quadros moderados e graves, mas mostrou-se um fator de confusão após ajuste para essas duas patologias; assim, isoladamente, em nossa amostra, não se associou à gravidade da COVID-19.

A paridade e a idade materna também apresentaram correlação com a gravidade da doença, mas a associação aos quadros moderados e graves após ajuste para variáveis dependentes manteve-se apenas com a multiparidade. Isso pode decorrer do fato de as modificações gravídicas imunológicas e sistêmicas ocorrerem de forma diferente entre primigestas e múltiparas¹⁸²⁻¹⁸⁴, acarretando diferentes formas clínicas de manifestação da infecção pelo SARS-CoV-2.

Entretanto, essa hipótese assume, ao menos parcialmente, que as adaptações fisiológicas à gestação impactariam diretamente na severidade da COVID-19, o que não pode ser completamente confirmado por nossos achados, visto que não observamos piores quadros clínicos em pacientes com infecção diagnosticada mais tardiamente na gestação.

Em relação aos resultados obstétricos adversos, observamos que tanto os gestacionais quanto os neonatais tornam-se mais frequentes conforme piora o quadro clínico materno.

Especificamente, a COVID-19 grave levou a maior ocorrência de sofrimento fetal anteparto, tempo prolongado de internação e óbito maternos. Ainda, todas as suas formas sintomáticas aumentaram o risco de oligoâmnio, que se mostrou mais grave à medida em que o quadro clínico se deteriorou, com risco quase duas vezes maior em casos moderados e graves em relação aos leves. Acreditamos que alterações do volume do líquido amniótico possam ser consequência da influência do estado hipoxêmico e de hipercoagulabilidade da COVID-19 sobre o balanço hídrico materno e a perfusão vascular fetal^{185,186}. Além disso, casos graves, que requerem cuidados intensivos, necessitam controle desse balanço de forma mais rigorosa¹⁸⁷, o que também pode levar ao oligoâmnio se não realizado com cautela.

As formas moderadas e graves da doença associaram-se também à prematuridade em todas as faixas de idade gestacional analisadas, o que ocorreu tanto por indicação médica de resolução da gestação, visando evitar repercussão fetal irreversível, quanto pela ocorrência de trabalho de parto prematuro, resposta sabidamente associada à instabilidade materna^{188,189}. A semelhança encontrada nas taxas de partos prematuros iatrogênicos e espontâneos, quando comparados todos os grupos ($p=0,063$), faz sentido em nosso caso, por sermos serviço de referência para gestações complicadas por outras razões clínicas e/ou obstétricas, que, muitas vezes, requerem nascimento precoce por motivos não associados à infecção pelo SARS-CoV-2. Porém, um fato chama a atenção: dentro de cada grupo, o parto iatrogênico foi maioria (82,6%, 70%, 65,3% e 76,9% em C0, C1, C2 e C4, respectivamente), com exceção do de pacientes com quadro moderado (C3), no qual o trabalho de parto prematuro espontâneo representou fração maior (55,6%). Esse também é um achado plausível, pois faz sentido que pacientes com quadros moderados tenham evoluído com trabalho de parto prematuro espontâneo com mais frequência do que os casos mais leves, enquanto, nos casos graves, não houve tempo hábil para que isso ocorresse, dada a necessidade de parto pouco tempo após a internação pela severidade dos sintomas.

Para os neonatos, após ajuste para variáveis codependentes, apenas a necessidade de UTIN foi associada à severidade da COVID-19, com risco progressivamente aumentado de acordo com a gravidade materna. De fato, se considerarmos que a prematuridade pode, isoladamente, levar a inúmeras complicações neonatais, e que nenhuma das condições estudadas por nós apresentou correlação com a intensidade dos sintomas após ajuste de colinearidade, causa estranheza que a necessidade de UTIN tenha se destacado nesse sentido. Entretanto, é importante lembrar que muitos dos partos prematuros foram iatrogênicos devido à instabilidade clínica materna, com necessidade de encaminhamento dessas pacientes à UTI. Além disso, tanto em nosso serviço quanto em outros locais em todo o mundo, não se sabia, no início da pandemia, se era seguro manter o binômio no mesmo ambiente em caso de infecção materna pelo risco de contaminação do neonato. Dessa forma, um número significativo deles não necessitava de cuidados intensivos, mas não puderam ser encaminhados ao alojamento conjunto por suas mães estarem impossibilitadas de permanecer nesse ambiente ou pelas rotinas adaptadas ao início da pandemia.

6.2 Comparação com resultados de estudos anteriores

Nosso estudo corrobora a importante e, atualmente, bem consolidada, afirmação de publicações anteriores^{115,117,118,120,121}, de que a existência de patologias de base se associa diretamente à ocorrência de complicações clínicas nas gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2. A HAC e a DM pré-existentes, assim como maior IMC e idade mais avançada, são vastamente descritas como mais prevalentes em pacientes hospitalizadas^{50,51,57}, nas com indicação de UTI^{20,32,51}, VM^{20,32}, e internação prolongada^{26,57} e morte maternas^{50,59}.

Não observamos maior gravidade clínica em pacientes com gestações mais avançadas. A literatura é controversa nesse sentido, mas carece de estudos que objetivem, especificamente, avaliar a idade gestacional como fator de risco para a gravidade da COVID-19, sendo as conclusões, até o momento, decorrentes de observações secundárias^{20,46,51,118,122,126}. Além de ser fato frequentemente observado na prática clínica, faz também sentido teórico que pacientes em idades gestacionais mais avançadas expressem sintomas mais exuberantes, especialmente do ponto de vista respiratório. O edema de mucosa de vias aéreas superiores, maior produção de muco, elevação do diafragma e conseqüente redução do volume total pulmonar e da capacidade residual funcional levam a maior desconforto ventilatório mesmo em pacientes saudáveis^{190,191}, fazendo-nos refletir sobre os efeitos da sobreposição dessa situação basal às demandas de uma infecção pulmonar. Apesar de diversas adaptações cardiopulmonares da gravidez iniciarem já no primeiro trimestre^{190,191}, é válido pensar se uma paciente intensamente dispneica no terceiro trimestre desenvolveria tal sintoma de forma tão profusa caso estivesse em uma fase mais inicial da gestação. Deve-se considerar, ainda, que a maior demanda fetal e, portanto, materna, de oxigênio com a progressão da gestação¹⁹² pode representar um viés para a análise dessa correlação, pois acarreta menor tolerância em relação aos parâmetros ventilatórios, levando à aplicação de métodos mais invasivos de suporte respiratório e à classificação de tais pacientes como mais graves.

Apesar de não termos confirmado a associação entre gravidade clínica e idade gestacional tardia de aquisição da infecção, é relevante a maior frequência de abortamento em mulheres não infectadas e infectadas assintomáticas em nossa amostra, o que pode ser consequência de a maioria das pacientes sintomáticas terem adquirido a doença após 20 semanas de gravidez. Em relação a esse desfecho, não se concluiu, até o momento, se apresenta relação com a infecção pelo SARS-CoV-2, em qualquer apresentação clínica^{60,85,86,101,168,193,194}. Recentemente, Sacinti et al. (2021) relataram uma taxa mais alta de abortamentos espontâneos em 2020 do que em 2019 (RR= 1,25; IC: 1,16 - 1,35; p <0,0001), mas os autores acreditam que isso pode decorrer

da redução nas taxas absolutas de gravidez, já que não houve associação entre a positividade de infecção e a frequência de perda gestacional precoce ($p = 0,810$)¹⁹⁵. Estudos que incluam uma população maior de infectadas durante o primeiro trimestre de gestação são necessários para melhor verificar essa correlação.

A ausência de diferença significativa entre a prematuridade iatrogênica e espontânea, justificável em nosso caso pelas características de nossa população, poderia sugerir, em outra situação, que a necessidade de antecipação do parto não se associa à gravidade da COVID-19, fato discordante da maioria dos estudos^{59,85,116,163-165,169,170,173,175,176}, que compartilham conosco a ideia de que a redução progressiva da idade gestacional do parto ocorre simultaneamente à degeneração das condições maternas. De fato, alguns^{87,196-198} relataram decréscimo de prematuridade durante os anos da pandemia, mas possíveis vieses precisam ser considerados. Em especial, é digno de nota que grande parte deles tenha sido realizado em países de alta renda, em que mudanças no estilo de vida (melhor nutrição, redução de situações de estresse relacionadas ao trabalho e isolamento social eficaz) restringiram consultas de emergência que poderiam culminar em partos prematuros iatrogênicos¹⁹⁶, ao mesmo tempo em que o pronto acesso ao cuidado levou à tomada de ações de forma mais eficaz, reduzindo a prematuridade consequente a sintomas críticos. Essa realidade não corresponde à da maioria dos países do mundo que, assim como o Brasil, viu crescer a morbimortalidade materna por acesso desigual aos serviços de saúde^{52,199}.

O atraso no atendimento às pacientes sintomáticas também justifica maior necessidade de realização de cesárea, aumento que tem sido relatado por vários autores^{65-67,70,71,73,74,81,82,84,96,116,163,174} e também foi observado por nós. A necessidade do parto de emergência, devido à maior frequência de sofrimento fetal secundário a condições maternas críticas, é uma explicação plausível¹⁵⁵, mas não a única, pois, mesmo casos mais leves, compartilham essa tendência. É mais provável que o isolamento contínuo, por longos períodos, das parturientes infectadas, tenha se tornado demasiadamente dispendioso, visto que coexistia a necessidade absoluta de vigilância do bem-estar materno e fetal com a mesma assiduidade, em uma realidade de equipe assistencial e equipamentos de proteção individual reduzidos, fazendo da cesárea a opção mais adequada ao momento do ponto de vista financeiro e energético. Uma revisão sistemática de Debrabandere et al. (2021) corrobora essa hipótese, sugerindo que indicação de parto cesáreo pelos profissionais reflete sua extrema cautela e busca pelo melhor atendimento possível, principalmente se considerarmos que, no início da pandemia, vivíamos uma situação de incerteza, com orientações e recomendações que mudavam constantemente²⁰⁰. Com o avanço do conhecimento sobre os efeitos da COVID-19

sobre a gestação, aprendemos que a realização de parto cirúrgico não reduz a chance de contaminação do neonato e tampouco acarreta, isoladamente, melhora do quadro clínico a ponto de aplicá-lo como terapêutica materna, podendo, ao contrário, expor a paciente ao estresse cirúrgico em um momento de extrema fragilidade do organismo^{156,201}. Di Toro et al. (2021) enfatizaram a ausência de evidências que sustentem o benefício desse modo de parto em mulheres infectadas⁴⁷.

Os distúrbios hipertensivos durante a gravidez não foram associados à gravidade da COVID-19 em nosso estudo, o que é consistente com os achados de um grande estudo de coorte inglês¹⁷⁶, conclusão que deve decorrer, mais uma vez, do maior risco clínico-obstétrico basal das nossas pacientes. No entanto, estudos têm descrito maior incidência de pré-eclâmpsia na população infectada pelo SARS-CoV-2, tanto na presença assintomática do vírus^{64,67,173} quanto com a piora das condições maternas^{64,68,120,165,173}. Esta hipótese merece investigação aprofundada, pois, apesar de ter sido proposto que a infecção viral poderia predispor à pré-eclâmpsia por invasão trofoblástica inadequada e pela inflamação sistêmica materna^{138,202}, deve-se notar que este estado inflamatório pode levar a uma série de características que podem mimetizar um estado pré-eclâmpico, em especial, no que se refere às alterações laboratoriais^{139,140}.

Notavelmente, encontramos frequências de DMG significativamente menores nos grupos de COVID-19 grave e moderado, o que pode ser consequência do fato de essas gestantes terem sido internadas com quadros mais avançados, logo evoluindo para parto, não havendo, então, tempo hábil para a realização do exame de rastreamento da doença. Ainda, a orientação às pacientes não apenas de se afastarem de suas atividades, como também de permanecerem em isolamento no caso de sintomas leves, pode ter reduzido sobremaneira as oportunidades de diagnóstico. Enquanto uma revisão sistemática recente não mostrou diferença significativa (OR = 1,01; IC 95%, 0,86-1,19) nas taxas de DMG entre mulheres grávidas afetadas e não afetadas pelo COVID-19⁸⁹, Cauldwell et al. (2021) relataram um aumento de 33,8% na incidência de DMG durante a pandemia de COVID-19. Os autores postularam que uma redução na frequência de atividade física e piora dos hábitos alimentares da população pode ter levado a esse achado²⁰³.

Correlacionamos a ocorrência de oligoâmnio à de sintomas da COVID-19 em qualquer intensidade e de sofrimento fetal às formas graves da doença. Dentre os poucos estudos que investigaram, especificamente, a associação entre marcadores de deterioração do estado fetal e a infecção por SARS-CoV-2, Soto-Torres et al. (2021) destacam-se por sua análise de achados ultrassonográficos, não encontrando diferença no índice de líquido amniótico entre mulheres

positivas para SARS-CoV-2 e controles não infectados em uma população majoritariamente oligo ou assintomática⁹⁸. Porém, estudos recentes mostram que mesmo essas gestantes podem apresentar lesões características de hipoperfusão vascular em nível microscópico na interface materno-fetal²⁰⁴⁻²⁰⁷, ainda que o SARS-CoV-2 não seja identificado localmente^{208,209}, correlacionando essas alterações à ocorrência de insuficiência placentária²⁰⁶, o que justificaria nosso achado em relação ao impacto sobre o líquido amniótico.

De forma semelhante, não está claro se o óbito dos fetos de pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2 ocorre somente por deterioração clínica materna ou se a resposta fisiopatológica ao vírus e sua presença na placenta^{208,210,211}, no sangue do cordão umbilical e no líquido amniótico^{39,212-214} também apresentam papel relevante. Horn et al. (2022) concordam com a hipótese de que a função placentária inadequada possa ocorrer na ausência de evidência clínica de infecção, descrevendo dois casos de óbito fetal súbito em mães oligossintomáticas para COVID-19²⁰⁷. Diferentemente, observamos maior taxa de morte fetal apenas em gestações severamente afetadas pela COVID-19, mas não em pacientes assintomáticas ou com sintomas leves, conclusão semelhante à de Huntley et al. (2021)¹⁷. Esse achado faz sentido se lembramos que, apesar de bem documentada, a transmissão vertical intrauterina não é tão frequente^{97,213,215,216}, sugerindo a existência de alguma barreira placentária, ainda que não totalmente efetiva²¹⁷⁻²¹⁹.

Por outro lado, essa barreira não impede a passagem dos relaxantes musculares e sedativos administrados às gestantes em terapia intensiva²²⁰, o que pode, sem dúvida, ter influenciado nosso elevado número de neonatos de pacientes graves encaminhados a UTIN, já que impactam o estado neonatal nos primeiros minutos de vida^{221,222}. Esse padrão também foi observado por Pierce-Williams et al. (2020), Metz et al. (2021) e Vimercati et al. (2022), que ainda encontraram, respectivamente, menores índices de Apgar de quinto minuto e maior frequência de óbito e desconforto respiratório entre recém-nascidos dessas pacientes, e por Lokken et al. (2021), que adicionaram o baixo peso ao nascimento como consequência de sintomas maternos graves e críticos^{59,120,163,175}. Diferentemente, à exceção da UTIN, não concluímos associação isolada entre qualquer evento adverso neonatal e a intensidade dos sintomas da COVID-19. Da mesma forma, não pudemos confirmar a relação entre infecção ou presença de sintomas da COVID-19 e peso de nascimento, pois, apesar de os casos mais graves resultarem em neonatos menores em números absolutos, esse padrão desapareceu quando avaliamos o percentil para a idade gestacional.

6.3 Pontos fortes e limitações

Um ponto forte deste estudo é o seu tamanho amostral, bastante significativo se considerarmos que é derivado de um único centro, cuja assistência obedece a protocolos muito bem estabelecidos de conduta e gerenciamento.

Além disso, destaca-se o fato de termos feito comparações entre categorias diferentes de gravidade e de termos incluído um grupo controle de pacientes não infectadas e assintomáticas. Isso permitiu distinguir os efeitos da presença do SARS-CoV-2 daqueles decorrentes da existência e severidade dos sintomas da COVID-19, por meio da comparação entre pacientes assintomáticas negativas e assintomáticas positivas, e entre pacientes sintomáticas em diferentes intensidades, respectivamente. Apesar de a correlação entre doença grave e pior prognóstico obstétrico ser intuitiva, poucos estudos com um número razoável de pacientes graves^{116,120,163-165,170,173,223} a examinaram a dessa forma.

Uma limitação do estudo é que ele abrangeu um longo período de tempo, durante o qual diferentes cepas virais foram identificadas, algumas das quais associadas a um risco maior de disfunção placentária e comprometimento fetal^{162,224,225}. Assim, a possibilidade de existir uma mistura de subtipos de SARS-CoV-2 em nossa amostra, apesar de pouco provável, deve ser considerada, visto que não investigamos o genótipo viral.

Ainda, é relevante citar que, apesar de as nossas populações de pacientes positivas e negativas serem bastantes homogêneas em suas características basais, as mulheres atendidas em nosso serviço apresentam, globalmente, gestações de maior risco quando comparadas à população geral, visto que, antes da pandemia, já éramos um serviço de referência para esses casos. Isso fica evidente quando atentamos para o grande número de pacientes excluídas por malformação fetal, que representavam 7,5% dos casos elegíveis inicialmente e, também, pela ausência de diferença significativa na ocorrência de partos iatrogênicos e de pré-eclâmpsia entre os grupos de manifestações clínicas variáveis.

6.4 Implicações para a pesquisa e a prática clínica

O presente estudo representa mais um passo para elucidar um dos maiores questionamentos, tanto dos profissionais de saúde quanto das próprias gestantes, desde o início da pandemia: qual a consequência da aquisição assintomática do SARS-CoV-2? Por si só, ela poderia aumentar os riscos de intercorrências obstétricas ou isso se restringiria à deterioração clínica materna e aos efeitos iatrogênicos dela decorrentes?

A ausência de diferença significativa de qualquer desfecho adverso estudado entre o grupo de pacientes não infectadas e o de pacientes infectadas assintomáticas sugere que a presença do vírus na placenta exerça papel secundário no desenvolvimento de intercorrências gestacionais graves. Da mesma forma, ao não apresentarmos incremento de complicações neonatais após ajuste para fatores de confusão, concluímos que elas não parecem decorrer da infecção viral fetal, mas sim da prematuridade inerente aos casos graves.

Nossas conclusões reforçam que os profissionais que lidam com gestantes devem dispensar atenção diferenciada a pacientes múltiparas, hipertensas, diabéticas e com idade mais avançada. Além disso, que devem valorizar a ocorrência de sintomas e realizar avaliação cuidadosa da vitalidade fetal, com ênfase no volume de líquido amniótico, mesmo nos casos leves, visto que podem, especialmente em idades gestacionais mais tardias, confundirem-se com queixas habituais da gravidez e, se não identificados precocemente, progredir para casos severos, com consequente piora do prognóstico obstétrico.

Ao concluirmos que esse prognóstico depende de forma significativa da gravidade clínica da COVID-19, reforçamos ainda mais as recomendações em relação à imunização. Apesar de dados sobre a eficácia e a segurança das vacinas contra o SARS-CoV-2 na população obstétrica serem limitados, devido à exclusão das gestantes dos ensaios clínicos iniciais²²⁶, estudos recentes sugerem que, além de seus riscos hipotéticos superarem aqueles associados à aquisição da doença^{227,228}, sua administração reduz complicações^{227,229} mesmo em pacientes com formas mais graves da doença²³⁰, não se associa a intercorrências obstétricas^{228,231,232} e proporciona passagem de anticorpos tanto por via transplacentária^{224,233} quanto durante a amamentação^{234,235}.

Desde a primeira onda de infecção em massa, diversas outras ocorreram e, ainda que se tenha disseminado a ideia do arrefecimento da pandemia, estudos mostram que novas cepas podem ser ainda mais ameaçadoras para as gestantes^{162,236,237}. Mesmo assim, infelizmente, a intenção das próprias pacientes em se vacinar, assim como sua adesão à campanha, é inferior em relação a de outras vacinas indicadas na gestação²³⁸⁻²⁴⁰. Portanto, o empenho contínuo dos profissionais em informar adequadamente e estimular a prática é imprescindível^{226,231,241,242}, visto que, ainda que medidas preventivas bem estabelecidas reduzam os riscos relacionados à aquisição da infecção de forma razoável²²⁶, a vacinação segue como principal maneira de evitar complicações clínicas e, consequentemente, obstétricas²⁴³.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O presente estudo, que avaliou os fatores clínicos e epidemiológicos maternos associados à gravidade da COVID-19 e a correlação desta com os resultados gestacionais e neonatais adversos, em gestantes investigadas para a infecção pelo SARS-CoV-2, permite concluir que:

- idade materna, multiparidade e antecedentes de hipertensão arterial crônica e de diabetes associam-se à gravidade da COVID-19;
- maior gravidade dos sintomas da COVID-19 aumenta os riscos de resultados gestacionais e neonatais adversos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH LC. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci.* 2021;18(3):763-7.
2. Zawilska JB, Lagodzinski A, Berezinska M. COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment. *J Physiol Pharmacol.* 2021 Aug;72(4).
3. WHO - World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report [Internet]. [cited 2018 sep 5]. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631-7.
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 May;17(5):259-60.
6. Shirbhate E, Pandey J, Patel VK, Kamal M, Jawaid T, Gorain B, Kesharwani P, Rajak H. Understanding the role of ACE-2 receptor in pathogenesis of COVID-19 disease: a potential approach for therapeutic intervention. *Pharmacol Rep.* 2021 Dec;73(6):1539-50.
7. Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov). *Infect Dis Model.* 2020;5:248-55.
8. Alimohamadi Y, Tola HH, Abbasi-Ghahramanloo A, Janani M, Sepandi M. Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* 2021 Jul 30;62(2):E311-E320.
9. Bakhshandeh B, Jahanafrooz Z, Abbasi A, Goli MB, Sadeghi M, Mottaqi MS, Zamani M. Mutations in SARS-CoV-2; Consequences in structure, function, and pathogenicity of the virus. *Microb Pathog.* 2021 May;154:104831.
10. Observatório Obstétrico COVID-19. Dados do SIVEP-Gripe -Internet. [cited 5 set 2018]. Disponível em: https://observatorioobstetrico.shinyapps.io/COVID_gesta_puerp_br
11. Elsaddig M, Khalil A. Effects of the COVID pandemic on pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Jun;73:125-136.
12. Samadi P, Alipour Z, Ghaedrahmati M, Ahangari R. The severity of COVID-19 among pregnant women and the risk of adverse maternal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Jul;154(1):92-99.
13. Karadag E. Increase in COVID-19 cases and case-fatality and case-recovery rates in Europe: A cross-temporal meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Sep;92(9):1511-7.
14. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010 Jun;63(6):425-33.

15. Goodrum LA. Pneumonia in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1997 Aug;21(4):276-83.
16. Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, Zhang Y, Buka S, Yao X, Tang Z, Zhang X, Qiu L, Zhang Y, Zhou J, Cao J, Wang Y, Zhou A. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med.* 2020;18(1):330.
17. Huntley BJB, Mulder IA, Di Mascio D, Vintzileos WS, Vintzileos AM, Berghella V, Chauhan SP. Adverse pregnancy outcomes among individuals with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021 Apr 1;137(4):585-96.
18. Viswanathan M, Kahwati L, Jahn B, Giger K, Dobrescu AI, Hill C, Klerings I, Meixner J, Persad E, Teufer B, Gartlehner G. Universal screening for SARS-CoV-2 infection: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 15;9(9):CD013718.
19. Hashim NAF, Mahdy ZA, Abdul Rahman R, Kalok AHM, Sutan R. Universal Testing Policy for COVID-19 in pregnancy: a systematic review. *Front Public Health.* 2022 Feb 8;10:588269.
20. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, Zhou D, Coomar D, Sheikh J, Lawson H, Ansari K, Attarde S, Littmoden M, Banjoko A, Barry K, Akande O, Sambamoorthi D, van Wely M, van Leeuwen E, Kostova E, Kunst H, Khalil A, Tiberi S, Brizuela V, Broutet N, Kara E, Kim CR, Thorson A, Escuriet R, Gottlieb S, Tong VT, Ellington S, Oladapo OT, Mofenson L, Zamora J, Thangaratinam S, on behalf of the Preg COV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320.
21. Vintzileos WS, Muscat J, Hoffmann E, John NS, Vertichio R, Vintzileos AM, Vo D. Screening all pregnant women admitted to labor and delivery for the virus responsible for coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):284-6.
22. LaCourse SM, Kachikis A, Blain M, Simmons LE, Mays JA, Pattison AD, Salerno CC, McCartney SA, Kretzer NM, Resnick R, Shay RL, Savitsky LM, Curtin AC, Huebner EM, Ma KK, Delaney S, Delgado C, Schippers A, Munson J, Pottinger PS, Cohen S, Neme S, Bourassa L, Bryan A, Greninger A, Jerome KR, Roxby AC, Lokken E, Cheng E, Adams Waldorf KM, Hitti J. Low Prevalence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Among Pregnant and Postpartum Patients With Universal Screening in Seattle, Washington. *Clin Infect Dis.* 2021 Mar 1;72(5):869-72.
23. Gulersen M, Rochelson B, Shan W, Wetcher CS, Nimaroff M BM. Severe maternal morbidity in pregnant patients with SARS-CoV-2 infection. *Am J Obs Gynecol MFM.* 2022;4(4):100636.
24. Maru S, Patil U, Carroll-Bennett R, Baum A, Bohn-Hemmerdinger T, Ditchik A, Scanlon ML, Krishnan P, Bogaert K, Woodbury C, Maru D, Noble L, Wasserman R, Brown B, Vreeman R, Masci J. Universal screening for SARS-CoV-2 infection among pregnant women at Elmhurst Hospital Center, Queens, New York. *PLoS One.* 2020 Dec 10;15(12):e0238409.

25. Hcini N, Maamri F, Picone O, Carod JF, Lambert V, Mathieu M, Carles G, Pomar L. Maternal, fetal and neonatal outcomes of large series of SARS-CoV-2 positive pregnancies in peripartum period: A single-center prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Feb;257:11-18.
26. Lokken EM, Taylor GG, Huebner EM, Vanderhoeven J, Hendrickson S, Coler B, Sheng JS, Walker CL, McCartney SA, Kretzer NM, Resnick R, Kachikis A, Barnhart N, Schulte V, Bergam B, Ma KK, Albright C, Larios V, Kelley L, Larios V, Emhoff S, Rah J, Retzlaff K, Thomas C, Paek BW, Hsu RJ, Erickson A, Chang A, Mitchell T, Hwang JK, Gourley R, Erickson S, Delaney S, Kline CR, Archabald K, Blain M, LaCourse SM, Adams Waldorf KM; Washington COVID-19 in Pregnancy Collaborative. Higher severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection rate in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;225(1):75.e1-75.e16.
27. Goldfarb IT, Diouf K, Barth WH, Robinson JN, Katz D, Gregory KE, Ciaranello A, Yawetz S, Shenoy ES, Klompas M. Universal SARS-CoV-2 testing on admission to the labor and delivery unit: Low prevalence among asymptomatic obstetric patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020 Sep;41(9):1095-6.
28. Gold S, Saeed H, Mokhtari N, Chornock RL, Fries M, Overcash R, Iqbal S. 564 Comparison of clinical outcomes in pregnant women with and without COVID-19 based on disease severity. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Feb;224(2):S357.
29. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, Spencer H, Rusek M, Anderson J, Veazie S, Smith M, Kansagara D. Racial and ethnic disparities in COVID-19-related infections, hospitalizations, and deaths : a systematic review. *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):362-73.
30. Magnus MC, Örtqvist AK, Dahlqvist E, Ljung R, Skår F, Oakley L, Macsali F, Pasternak B, Gjessing HK, Håberg SE, Stephansson O. Association of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy with pregnancy outcomes. *JAMA.* 2022 Apr 19;327(15):1469-77.
31. Pressman A, Lockhart SH, Wilcox J, Smits K, Ezzell J, Albeiroti S, DeRee M, Flaherty C, Genolaga S, Goodreau M, Refai F, Restall A, Lanner-Cusin K, Azar KM. COVID-19 in pregnancy by race and ethnicity: Implications for development of a vaccination strategy. *Womens Health (Lond).* 2021 Jan-Dec;17:17455065211063300.
32. Wang H, Li N, Sun C, Guo X, Su W, Song Q, Liang Q, Liang M, Ding X, Lowe S, Bentley R SY. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022;56:188-95.
33. Teixeira MLB, Costa Ferreira Júnior OD, João E, Fuller T, Silva Esteves J, Mendes-Silva W, Carvalho Mocarzel C, Araújo Maia R, Theodoro Boullosa L, Gonçalves CCA, Frankel PP, Fragoso da Silveira Gouvêa MI. Maternal and Neonatal Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in a Cohort of Pregnant Women with Comorbid Disorders. *Viruses.* 2021 Jun 30;13(7):1277.
34. Khalil A, Hill R, Ladhani S, Patisson K, O'Brien P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnancy: symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):296-7.

35. London V, McLaren R Jr, Atallah F, Cepeda C, McCalla S, Fisher N, Stein JL, Haberman S, Minkoff H. The relationship between status at presentation and outcomes among pregnant women with COVID-19. *Am J Perinatol*. 2020 Aug;37(10):991-4.
36. Sutton D, Wen T, Staniczenko AP, Huang Y, Andrikopoulou M, D'Alton M, Feinberg BB, Fuchs K, Goffman D, Gyamfi-Bannerman C, Kahe K, Landau R, Lasky JA, Miller R, Ntoso AD, Panzer A, Sheen JJ, Simpson LL, Friedman AM. Clinical and Demographic risk factors for COVID-19 during delivery hospitalizations in New York City. *Am J Perinatol*. 2021 Jul;38(8):857-68.
37. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, Siristatidis C. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 12;18(2):596.
38. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, Menzies D. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 3;15(11):e0241536.
39. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, Basirjafari S, Mohammadi M, Rasmussen-Ivey C, Razizadeh MH, Nouri-Vaskeh M, Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021 Sep;31(5):1-16.
40. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985.
41. Serra FE, Francisco RPV, de Rossi P, de Lourdes Brizot M, Rodrigues AS. COVID-19 outcomes in hospitalized puerperal, pregnant, and neither pregnant nor puerperal women. *PLoS One*. 2021 Nov 15;16(11):e0259911.
42. Kasraeian M, Zare M, Vafaei H, Asadi N, Faraji A, Bazrafshan K, Roozmeh S. COVID-19 pneumonia and pregnancy; a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 May;35(9):1652-9.
43. Matar R, Alrahmani L, Monzer N, Debiane LG, Berbari E, Fares J, Fitzpatrick F, Murad MH. Clinical presentation and outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 1;72(3):521-33.
44. Li W, Yu N, Kang Q, Zeng W, Deng D, Chen S, Feng L, Wu J. Clinical manifestations and maternal and perinatal outcomes with COVID-19. *Am J Reprod Immunol*. 2020 Nov;84(5):e13340.
45. Liu Y, Chen H, Tan W, Kuang Y, Tang K, Luo Y, Guo Y. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *J Infect*. 2021 Jun;82(6):e9-e10.

46. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jul;99(7):823-9.
47. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, Risso FM, Romano F, Wiesenfeld U, Levi-D'Ancona R, Ronfani L, Ricci G. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan;27(1):36-46.
48. Vizheh M, Muhidin S, Aghajani F, Maleki Z, Bagheri F, Hosamirudsari H, Aleyasin A, Tehranian A. Characteristics and outcomes of COVID-19 pneumonia in pregnancy compared with infected nonpregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Jun;153(3):462-8.
49. Hsu AL, Ohler AM, Goldstein A, Truong S, Tang CY, Wan XF, McElroy JA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Disease Severity: Pregnant vs Nonpregnant Women at 82 Facilities. *Clin Infect Dis.* 2022;74(3):467-71.
50. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, Woodworth KR, Nahabedian JF 3rd, Azziz-Baumgartner E, Gilboa SM, Meaney-Delman D; CDC COVID-19 Response pregnancy and infant linked outcomes team. update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Nov 6;69(44):1641-7.
51. McClymont E, Albert AY, Alton GD, Boucoiran I, Castillo E, Fell DB, Kuret V, Poliquin V, Reeve T, Scott H, Sprague AE, Carson G, Cassell K, Crane J, Elwood C, Joynt C, Murphy P, Murphy-Kaulbeck L, Saunders S, Shah P, Snelgrove JW, van Schalkwyk J, Yudin M MDC-PT. Association of SARS-CoV-2 infection during pregnancy with maternal and perinatal outcomes. *JAMA.* 2022;327(20):1983-91.
52. Rodrigues A, Lacerda L, Francisco RPV. *Brazilian Obstetric Observatory.* 2021;1-19.
53. DeBolt CA, Bianco A, Limaye MA, Silverstein J, Penfield CA, Roman AS, Rosenberg HM, Ferrara L, Lambert C, Khoury R, Bernstein PS, Burd J, Berghella V, Kaplowitz E, Overbey JR, Stone J. Pregnant women with severe or critical coronavirus disease 2019 have increased composite morbidity compared with nonpregnant matched controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 May;224(5):510.e1-510.e12.
54. Oakes MC, Kernberg AS, Carter EB, Foeller ME, Palanisamy A, Raghuraman N, Kelly JC. Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021 May;3(3):100319.
55. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet.* 2020 Mar 7;395(10226):760-2.
56. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2):177-86.
57. Qeadan F, Mensah NA, Tingey B, Stanford JB. The risk of clinical complications and death among pregnant women with COVID-19 in the Cerner COVID-19 cohort: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):2-14.

58. Centers for Disease Control and Prevention. Data on COVID-19 during pregnancy: severity of maternal illness [Internet]. Available from: <https://COVID.cdc.gov/COVID-data-tracker/#pregnant-population>.
59. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, Coler B, Walker CL, Sheng JS, Al-Haddad BJS, McCartney SA, Kretzer NM, Resnick R, Barnhart N, Schulte V, Bergam B, Ma KK, Albright C, Larios V, Kelley L, Larios V, Emhoff S, Rah J, Retzlaff K, Thomas C, Paek BW, Hsu RJ, Erickson A, Chang A, Mitchell T, Hwang JK, Erickson S, Delaney S, Archabald K, Kline CR, LaCourse SM, Adams Waldorf KM; Washington State COVID-19 in Pregnancy Collaborative. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jul;225(1):77.e1-77.e14.
60. Crovetto F, Crispi F, Llurba E, Pascal R, Larroya M, Trilla C, Camacho M, Medina C, Dobaño C, Gomez-Roig MD, Figueras F, Gratacos E; KidsCorona Pregnancy COVID-19 Group. Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection on pregnancy outcomes: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 16;73(10):1768-75.
61. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, Feng L, Li C, Chen H, Qiao Y, Lei D, Wang C, Xiong G, Xiao F, He W, Pang Q, Hu X, Wang S, Chen D, Zhang Y, Poon LC, Yang H. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul;223(1):111.e1-111.e14.
62. Haye MT, Cartes G, Gutiérrez J, Ahumada P, Krause B, Merialdi M, Gonzalez R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with confirmed severe and mild COVID-19 at one large maternity hospital in Chile. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Apr 1:1-6.
63. Joseph NT, Metz TD. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy outcomes: state of the science. *Obstet Gynecol*. 2021 Oct 1;138(4):539-41.
64. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2021 Apr 19;193(16):E540-8.
65. Epelboin S, Labrosse J, De Mouzon J, Fauque P, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, Sermondade N, Hesters L, Bergère M, Devienne C, Jonveaux P, Ghosn J, Pessione F. Obstetrical outcomes and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2021 Nov 30;18(11):e1003857.
66. Jering KS, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, Vardeny O, Greene MF, Solomon SD. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Women Giving Birth With and Without COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021 May 1;181(5):714-7.
67. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, Roggero P, Prefumo F, do Vale MS, Cardona-Perez JA, Maiz N, Cetin I, Savasi V, Deruelle P, Easter SR, Sichitiu J, Soto Conti CP, Ernawati E, Mhatre M, Teji JS, Liu B, Capelli C, Oberto M, Salazar L, Gravett MG, Cavoretto PI, Nachinab VB, Galadanci H, Oros D, Ayede AI, Sentilhes L, Bako B, Savorani M, Cena H, García-May PK, Etuk S, Casale R, Abd-

- Elsalam S, Ikenoue S, Aminu MB, Vecciarelli C, Duro EA, Usman MA, John-Akinola Y, Nieto R, Ferrazi E, Bhutta ZA, Langer A, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021 Aug 1;175(8):817-26.
68. Conde-Agudelo A, Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jan;226(1):68-89.e3.
69. Martínez-Perez O, Vouga M, Cruz Melguizo S, Forcen Acebal L, Panchaud A, Muñoz-Chápuli M, Baud D. Association Between Mode of Delivery Among Pregnant Women With COVID-19 and Maternal and Neonatal Outcomes in Spain. *JAMA.* 2020 Jul 21;324(3):296-9.
70. Gupta P, Kumar S, Sharma SS. SARS-CoV-2 prevalence and maternal-perinatal outcomes among pregnant women admitted for delivery: Experience from COVID-19-dedicated maternity hospital in Jammu, Jammu and Kashmir (India). *J Med Virol.* 2021 Sep;93(9):5505-14.
71. Binte Masud S, Zebeen F, Alam DW, Hossian M, Zaman S, Begum RA, Nabi MH, Hawlader MDH. Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With and Without COVID-19: A Comparative Study From Bangladesh. *J Prev Med Public Health.* 2021 Nov;54(6):422-30.
72. Taghavi SA, Heidari S, Jahanfar S, Amirjani S, Aji-Ramkani A, Azizi-Kutenaee M, Bazarganipour F. Obstetric, maternal, and neonatal outcomes in COVID-19 compared to healthy pregnant women in Iran: a retrospective, case-control study. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;26(1):17.
73. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, Harris T, Hawdon J, Morris E, Muller P, Waite L, Webster K, van der Meulen J, Khalil A. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Nov;225(5):522.e1-522.e11.
74. Katz D, Bateman BT, Kjaer K, Turner DP, Spence NZ, Habib AS, George RB, Toledano RD, Grant G, Madden HE, Butwick AJ, Lynde G, Minehart RD, Beilin Y, Houle TT, Sharpe EE, Kodali B, Bharadwaj S, Farber MK, Palanisamy A, Prabhu M, Gonzales NY, Landau R, Leffert L. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Coronavirus Disease 2019 Registry: An Analysis of Outcomes Among Pregnant Women Delivering During the Initial Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Outbreak in the United States. *Anesth Analg.* 2021 Aug 1;133(2):462-73.
75. Aho Glele LS, Simon E, Bouit C, Serrand M, Filipuzzi L, Astruc K, Kadhel P, Sagot P. Association between SARS-CoV-2 infection during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: A re-analysis of the data reported by Wei et al. (2021). *Infect Dis Now.* 2022 May;52(3):123-8.

76. Marchand G, Patil AS, Masoud AT, Ware K, King A, Ruther S, Brazil G, Calteux N, Ulibarri H, Parise J, Arroyo A, Coriell C, Cook C, Ruuska A, Nourelden AZ, Sainz K. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. *AJOG Glob Rep.* 2022 Feb;2(1):100049.
77. Pathirathna ML, Samarasekara BPP, Dasanayake TS, Saravanakumar P, Weerasekara I. Adverse perinatal outcomes in COVID-19 infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare (Basel).* 2022 Jan 20;10(2):203.
78. Wang X, Chen X, Zhang K. Maternal infection with COVID-19 and increased risk of adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Feb 13:1-8.
79. Li N, Han L, Peng M, Lv Y, Ouyang Y, Liu K, Yue L, Li Q, Sun G, Chen L, Yang L. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2035-41.
80. Blitz MJ, Gerber RP, Gulersen M, Shan W, Rausch AC, Prasannan L, Meirowitz N, Rochelson B. Preterm birth among women with and without severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Dec;100(12):2253-9.
81. Cruz Melguizo S, de la Cruz Conty ML, Carmona Payán P, Abascal-Saiz A, Pintando Recarte P, González Rodríguez L, Cuenca Marín C, Martínez Varea A, Oreja Cuesta AB, Rodríguez PP, Fernández Buhigas I, Rodríguez Gallego MV, Fernández Alonso AM, López Pérez R, Broullón Molanes JR, Encinas Pardilla MB, Ramírez Gómez M, Gimeno Gimeno MJ, Sánchez Muñoz A, Martínez-Pérez O, On Behalf Of The Spanish Obstetric Emergency Group S O E G. Pregnancy outcomes and SARS-CoV-2 infection: the Spanish Obstetric Emergency Group Study. *Viruses.* 2021 May 7;13(5):853.
82. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, Yang YJ, Zhao Z, Baergen RN, DiPace JI, Razavi AS, Skupski DW, Snyder JR, Singh HK, Kalish RB, Oxford CM, Riley LE. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study. *BJOG.* 2020 Nov;127(12):1548-56.
83. Bhatia K, Columb M, Bewlay A, Eccles J, Hulgur M, Jayan N, Lie J, Verma D, Parikh R. The effect of COVID-19 on general anaesthesia rates for caesarean section. A cross-sectional analysis of six hospitals in the north-west of England. *Anaesthesia.* 2021 Mar;76(3):312-9.
84. Pirjani R, Hosseini R, Soori T, Rabiei M, Hosseini L, Abiri A, Moini A, Shizarpour A, Razani G, Sepidarkish M. Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study. *J Travel Med.* 2020 Nov 9;27(7):taaa158.
85. Khoiwal K, Agarwal A, Gaurav A, Kumari R, Mittal A, Sabnani S, Mundhra R, Chawla L, Bahadur A, Chaturvedi J. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19: an interim analysis. *Women Health.* 2022 Jan;62(1):12-20.

86. Nayak AH, Kapote DS, Fonseca M, Chavan N, Mayekar R, Sarmalkar M, Bawa A. Impact of the Coronavirus Infection in Pregnancy: A Preliminary Study of 141 Patients. *J Obstet Gynaecol India*. 2020 Aug;70(4):256-61.
87. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Thangatinam T, Le Doare K, Ladhani S, von Dadelszen P, Magee L, Khalil A. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2021;9(6):e759-72.
88. DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, Polen K, Ko JY, Meaney-Delman D, Ellington SR. Risk for Stillbirth Among Women With and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization - United States, March 2020 - September 2021. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(47):1640-5.
89. Pérez-López FR, Savirón-Cornudella R, Chedraui P, López-Baena MT, Pérez-Roncero G, Sanz-Arenal A, Narváez-Salazar M, Dieste-Pérez P TM. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies with COVID 19: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;1-17.
90. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, Tian JH, Dong L, Hu RH. [Analysis of the pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-19 in Hubei Province]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020 Mar 25;55(3):166-71.
91. Omer Ibrahim Abdalla E, Nahid S, Shastham Valappil S, Gudavalli S, Sellami S, Korichi N, Ahmad S, Vicente Canizares Cespedes V, Gopalakrishnan S. Impact of COVID-19 status on patients receiving neuraxial analgesia during labor: A national retrospective-controlled study. *Qatar Med J*. 2022 Jul 11;2022(3):30.
92. Gulersen M, Lenchner E, Grunebaum A, Chervenak FA BE. Impact of COVID-19 pandemic on maternal and neonatal morbidities in the United States. *Am J Obs Gynecol MFM*. 2022;4(5):100667.
93. 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.
94. Bahrami R, Schwartz DA, Karimi-Zarchi M, Javaheri A, Dastgheib SA, Ferdosian F, Noorishadkam M, Mirjalili SR, Neamatzadeh H. Meta-analysis of the frequency of intrauterine growth restriction and preterm premature rupture of the membranes in pregnant women with COVID-19. *Turk J Obstet Gynecol*. 2021 Sep 27;18(3):236-44.
95. Cruz-Lemini M, Ferriols Perez E, de la Cruz Conty ML, Caño Aguilar A, Encinas Pardilla MB, Prats Rodríguez P, Muner Hernando M, Forcen Acebal L, Pintado Recarte P, Medina Mallen MDC, Perez Perez N, Canet Rodriguez J, Villalba Yarza A, Nieto Velasco O, Del OBOTSOEG. Obstetric outcomes of SARS-CoV-2 infection in asymptomatic pregnant women. *Viruses*. 2021;13(1):112.
96. Timircan M, Bratosin F, Vidican I, Suciú O, Tirnea L, Avram V, Marincu I. Exploring pregnancy outcomes associated with SARS-CoV-2 infection. *medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 1;57(8):796.

97. Amirian A, Pakzad R, Hasanpour V, Mirzadeh N, Abdi F. Neonatal outcome among pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jan 4;1-15.
98. Soto-Torres E, Hernandez-Andrade E, Huntley E, Mendez-Figueroa H, Blackwell SC. Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jul;58(1):111-20.
99. Galang RR, Chang K, Strid P, Snead MC, Woodworth KR, House LD, Perez M, Barfield WD, Meaney-Delman D, Jamieson DJ, Shapiro-Mendoza CK, Ellington SR. Severe coronavirus infections in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2020 Aug;136(2):262-72.
100. Arinkan SA, Dalli Alper EC, Topcu G, Muhcu M. Perinatal outcomes of pregnant women having SARS-CoV-2 infection. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Nov;60(6):1043-46.
101. Vural T, Bayraktar B, Yildirim Karaca S, Odabas O, Yilmaz N, Samlioglu P, Ozeren M. Comparison of maternal, perinatal, and neonatal outcomes of asymptomatic and symptomatic pregnant women with Coronavirus Disease-2019. *Medeni Med J.* 2022 Mar 18;37(1):44-53.
102. Jacoby VL, Murtha A, Afshar Y, Gaw SL, Asiodu I, Tolosa J, Norton ME, Boscardin WJ, Flaherman V. Risk of pregnancy loss before 20 weeks' gestation in study participants with COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Oct;225(4):456-7.
103. Eltemamy E, Salama S, Salem SM, Abdel-Rasheed M, Salama E, Elsirgany S, Elnahas T. Assessment of fetal growth and anomalies in the era of COVID-19 pandemic: an Egyptian pilot study. *Middle East Fertil Soc J.* 2021;26(1):32.
104. Rizzo G, Mappa I, Maqina P, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsarya A, D'Antonio F. Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Jun;100(6):1034-9.
105. S Steffen HA, Swartz SR, Jackson JB, Kenne KA, Ten Eyck PP, Merryman AS, Castaneda CN, Marsden K, Maxwell T, Merrill AE, Krasowski MD, Rysavy MB. SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy in a Rural Midwest All-delivery Cohort and Associated Maternal and Neonatal Outcomes. *Am J Perinatol.* 2021 May;38(6):614-21.
106. Trahan MJ, Malhamé I, O'Farrell P, Mitric C, Desilets J, Bastrash MP, El-Messidi A, Abenhaim HA. Obstetrical and newborn outcomes among patients with SARS-CoV-2 during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021 Jul;43(7):888-892.e1.
107. Phillips N. The coronavirus is here to stay - here's what that means. *Nature.* 2021 Feb;590(7846):382-4.
108. Al-Tawfiq JA, Chu DT, Hoang VT, Memish ZA. From pandemicity to endemicity: the journey of SARS-CoV-2. *J Epidemiol Glob Health.* 2022 Jun;12(2):147-9.
109. Souza DRS, de Morais TNB, Costa KTDS, de Andrade FB. Maternal health indicators in Brazil: A time series study. *Medicine (Baltimore).* 2021 Nov 5;100(44):e27118.

110. Francisco RPV, Lacerda L, Rodrigues AS. Obstetric observatory brazil-COVID-19: 1031 maternal deaths because of COVID-19 and the unequal access to health care services. *Clinics*. 2021;76:e3120.
111. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P. KJUOSSS-C-2 I in PCG. 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:m2107.
112. Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martínez S, Gutiérrez Prat M, Serra Zantop B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Sep 23;19(1):342.
113. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. *Acta Med Port*. 2019 Mar 29;32(3):219-26.
114. Peteiro-Mahía L, Blanco-López S, López-Castiñeira N, Navas-Arrebola R, Seoane-Pillado T, Pertega-Díaz S. Advanced maternal age as an obstetric risk factor: current experience in a Hospital from Northwestern Spain. *Acta Med Port*. 2022;35(13):550-7.
115. D'Antonio F, Sen C, Mascio DD, Galindo A, Villalain C, Herraiz I, Arisoy R, Ovayolu A, Eroğlu H, Canales MG, Ladella S, Cojocar L, Turan O, Turan S, Hadar E, Brzezinski-Sinai NA, Dollinger S, Uyaniklar O, Ocakouglu SR, Atak Z, Premru-Srsen T, Kornhauser-Cerar L, Druškovič M, Ples L, Gündüz R, Ağaçayak E, Schwartzman JA, Malbran MN, Liberati M, Sebastiano FD, Oronzi L, Cerra C, Buca D, Cagnacci A, Ramone A, Barra F, Carosso A, Benedetto C, Cosma S, Pintiaux A, Daelemans C, Costa E, Özel A, Muhçu M, Lopez JSJ, Alvarado C, Piqueras AL, Oliva DE, Schera GBL, Volpe N, Frusca T, Samardjiski I, Simeonova S, Papestiev IA, Hojman J, Turkcuoglu I, Cromi A, Laganà AS, Ghezzi F, Sirico A, Familiari A, Scambia G, Sukhikh ZKGT, Gorina KA, de Sa RAM, Vaz M, Feuerschuette OHM, Gatta AND, Youssef A, Donna GD, Martinez-Varea A, Loscalzo G, Morales Roselló J, Stefanovic V, Nupponen I, Nelskylä K, Ayala R, Molpeceres RG, Vázquez AP, Sandri F, Cataneo I, Lenzi M, Haberal ET, Huertas E, Sanchez A, Arango P, Bermejo A, Alcantara MMG, Göynüner G, Okuyan E, Madalina C, Guisan AC, Schulte AM, Esposito V, De Robertis V, Zdjelar S, Lackovic M, Mihajlovic S, Jekova N, Saccone G, Aslan MM, Dedda MCD, Chalid M, Canache JEM, Daskalakis G, Antsaklis P, Vega EC, Cueto E, Taccaliti C, Aykanat Y, Özlem Genç Ş, Froessler B, Radulova PA, Morano D, Bianchi B, Marino MGL, Meccariello G, Rohatgi B, Schiattarella A, Morlando M, Colacurci N, Villasco A, Biglia N, Marques ALS, Gatti A, Luvero D, Angioli R, Pittaro A, Lila A, Zlatohlávková B; On the behalf of the World Association of Perinatal Medicine working group on coronavirus disease 2019. Maternal and perinatal outcomes in high compared to low risk pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (phase 2): the World Association of Perinatal Medicine working group on coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Jul;3(4):100329.

116. Khoury R, Bernstein PS, Debolt C, Stone J, Sutton DM, Simpson LL, Limaye MA, Roman AS, Fazzari M, Penfield CA, Ferrara L, Lambert C, Nathan L, Wright R, Bianco A, Wagner B, Goffman D, Gyamfi-Bannerman C, Schweizer WE, Avila K, Khaksari B, Proehl M, Heitor F, Monro J, Keefe DL, D'Alton ME, Brodman M, Makhija SK, Dolan SM. Characteristics and outcomes of 241 births to women with severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at five New York City Medical Centers. *Obstet Gynecol.* 2020 Aug;136(2):273-82.
117. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Schuster M, Patrick HS, Rosen T, Sauer MV, Boyle C, Ananth CV. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Apr;224(4):389.e1-389.e9.
118. Galang RR, Newton SM, Woodworth KR, Griffin I, Oduyebo T, Sancken CL, Olsen EO, Aveni K, Wingate H, Shephard H, Fussman C, Alaali ZS, Silcox K, Siebman S, Halai UA, Lopez CD, Lush M, Sokale A, Barton J, Chaudhary I, Patrick PH, Schlosser L, Reynolds B, Gaarenstroom N, Chicchelly S, Read JS, de Wilde L, Mbotha D, Azziz-Baumgartner E, Hall AJ, Tong VT, Ellington S, Gilboa SM; Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Risk factors for illness severity among pregnant women with confirmed severe acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection-Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 22 State, Local, and Territorial Health Departments, 29 March 2020-5 March 2021. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 15;73(Suppl 1):S17-S23.
119. La Verde M, Riemma G, Torella M, Cianci S, Savoia F, Licciardi F, Scida S, Morlando M, Colacurci N, De Franciscis P. Maternal death related to COVID-19: A systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Aug;154(2):212-9.
120. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, Manuck TA, Miodovnik M, Sowles A, Clark K, Gyamfi-Bannerman C, Mendez-Figueroa H, Sehdev HM, Rouse DJ, Tita ATN, Bailit J, Costantine MM, Simhan HN, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021 Apr 1;137(4):571-80.
121. Baptista FS, Paganoti CF, Gomez UT, Peres SV, Malbouisson LM, Brizot ML, Francisco RPV. Risk factors for oxygen requirement in hospitalized pregnant and postpartum women with COVID-19. *Clinics (Sao Paulo).* 2022 Jun 20;77:100072.
122. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier AG, Maillart E, El Hachem L, El Kenz H, Andronikof M, De Bels D, Damoiseil C, Preseau T, Vignes D, Cannie MM, Vauloup-Fellous C, Fils JF, Benachi A, Jani JC, Vivanti AJ. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Nov;223(5):764-8.
123. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S390-7.

124. Yu W, Hu X, Cao B. Viral infections during pregnancy: the big challenge threatening maternal and fetal health. *Matern Fetal Med.* 2021 Dec 9;4(1):72-86.
125. Salem D, Katranji F, Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 Mar;152(3):291-8.
126. Aabakke AJM, Krebs L, Petersen TG, Kjeldsen FS, Corn G, Wøjdemann K, Ibsen MH, Jonsdottir F, Rønneberg E, Andersen CS, Sundtoft I, Clausen T, Milbak J, Burmester L, Lindved B, Thorsen-Meyer A, Khalil MR, Henriksen B, Jønsson L, Andersen LLT, Karlsen KK, Pedersen ML, Klemmensen Å, Vestgaard M, Thisted D, Tatla MK, Andersen LS, Brülle AL, Gulbech A, Andersson CB, Farlie R, Hansen L, Hvidman L, Sørensen AN, Rathcke SL, Rubin KH, Petersen LK, Jørgensen JS, Stokholm L, Bliddal M. SARS-CoV-2 infection in pregnancy in Denmark-characteristics and outcomes after confirmed infection in pregnancy: A nationwide, prospective, population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Nov;100(11):2097-110.
127. Justman N, Shahak G, Gutzeit O, Ben Zvi D, Ginsberg Y, Solt I, Vitner D, Beloosesky R, Weiner Z, Zipori Y. Lockdown with a price: the impact of the COVID-19 pandemic on prenatal care and perinatal outcomes in a Tertiary Care Center. *Isr Med Assoc J.* 2020 Sep;22(9):533-7.
128. Kc A, Gurung R, Kinney M V., Sunny AK, Moinuddin M, Basnet O, Paudel P, Bhattarai P, Subedi K, Shrestha MP, Lawn JE, Malqvist M. Effect of the COVID-19 pandemic response on intrapartum care, stillbirth, and neonatal mortality outcomes in Nepal: a prospective observational study. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(10):e1273-81.
129. McDonnell S, McNamee E, Lindow SW, O'Connell MP. The impact of the COVID-19 pandemic on maternity services: A review of maternal and neonatal outcomes before, during and after the pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Dec;255:172-6.
130. Srivastava K. COVID-19: Why has India had a spike in stillbirths? *BMJ.* 2021 Sep 3;374:n2133.
131. Hawco S, Rolnik DL, Woolner A, Cameron NJ, Wyness V, Mol BW, Black M. The impact of mitigation measures on perinatal outcomes during the first nine months of the COVID-19 pandemic: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol.* 2022;274:117-27.
132. Cavalcante MB, de Melo Bezerra Cavalcante CT, Cavalcante ANM, Sarno M, Barini R, Kwak-Kim J. COVID-19 and miscarriage: from immunopathological mechanisms to actual clinical evidence. *J Reprod Immunol.* 2021 Nov;148:103382.
133. Francisco R, Zugaib M. Abortamento. In: *Protocolos Assistenciais.* 6ª ed. 2022. p.559-68.
134. Rotshenker-Olshinka K, Volodarsky-Perel A, Steiner N, Rubinfeld E, Dahan MH. COVID-19 pandemic effect on early pregnancy: are miscarriage rates altered, in asymptomatic women? *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Mar;303(3):839-45.

135. Jardine J, Relph S, Magee LA, von Dadelszen P, Morris E, Ross-Davie M, Draycott T KA. Maternity services in the UK during the coronavirus disease 2019 pandemic: a national survey of modifications to standard care. *An Int J Obstet Gynaecol*. 2021;128(5):880-9.
136. Khalil A, Blakeway H, Samara A, O'Brien P. COVID-19 and stillbirth: direct vs indirect effect of the pandemic. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Mar;59(3):288-95.
137. Yang J, D'Souza R, Kharrat A, Fell DB, Snelgrove JW, Murphy KE, Shah PS. COVID-19 pandemic and population-level pregnancy and neonatal outcomes: a living systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Oct;100(10):1756-70.
138. Khalil A, Samara A, Chowdhury T, O'Brien P. Does COVID-19 cause pre-eclampsia? *Ultras Obstetr Gynecol*. 2022;59(2):146-52.
139. Futterman I, Toaff M, Navi L, Clare CA. COVID-19 and HELLP: Overlapping clinical pictures in two gravid patients. *AJP Rep*. 2020 Apr;10(2):e179-e182.
140. Zitiello A, Grant GE, Ben Ali N, Feki A. Thrombocytopaenia in pregnancy: the importance of differential diagnosis during the COVID-19 pandemic. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Jun;35(12):2414-6.
141. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, Lopez-Martinez RM, Balcells J, Fernandez-Hidalgo N, Carreras E, Suy A. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG*. 2020 Oct;127(11):1374-80.
142. Birmingham University. COVID-19 in Pregnancy (PregCOV-19LSR) [Internet]. 2020 [cited 2018 sep 8]. Available from: <https://www.birmingham.ac.uk/research/who-collaborating-centre/pregcov/index.aspx>.
143. Yang J, D'Souza R, Kharrat A, Fell DB, Snelgrove JW, Murphy KE, Shah PS. Coronavirus disease 2019 pandemic and pregnancy and neonatal outcomes in general population: a living systematic review and meta-analysis (updated Aug 14, 2021). *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Jan;101(1):7-24.
144. Abrams EM, Szeffler SJ. COVID-19 and the impact of social determinants of health. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):659-61.
145. Been JV, Burgos Ochoa L, Bertens LCM, Schoenmakers S, Steegers EAP, Reiss IKM. Impact of COVID-19 mitigation measures on the incidence of preterm birth: a national quasi-experimental study. *Lancet Public Health*. 2020 Nov;5(11):e604-e611.
146. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-93.
147. Fisher SA, Sakowicz A, Barnard C, Kidder S, Miller ES. Neighborhood deprivation and preterm delivery during the coronavirus 2019 pandemic. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 Jan;4(1):100493.

148. Eberle C, James-Todd T, Stichling S. SARS-CoV-2 in diabetic pregnancies: a systematic scoping review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Aug 21;21(1):573.
149. Eskenazi B, Rauch S, Iurlaro E, Gunier RB, Rego A, Gravett MG, Cavoretto PI, Deruelle P, García-May PK, Mhatre M, Usman MA, Elbahnasawy M, Etuk S, Napolitano R, Deantoni S, Liu B, Prefumo F, Savasi V, Marques PF, Baafi E, Zainab G, Nieto R, Serrano B, Aminu MB, Cardona-Perez JA, Craik R, Winsey A, Tavchioska G, Bako B, Oros D, Benski C, Galadanci H, Savorani M, Oberto M, Sentilhes L, Risso M, Takahashi K, Vecciarelli C, Ikenoue S, Pandey AK, Soto Conti CP, Cetin I, Nachinab VB, Ernawati E, Duro EA, Kholin A, Firlit ML, Easter SR, Sichitiu J, John-Akinola Y, Casale R, Cena H, Agyeman-Duah J, Roggero P, Langer A, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. Diabetes mellitus, maternal adiposity, and insulin-dependent gestational diabetes are associated with COVID-19 in pregnancy: the INTERCOVID study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Jul;227(1):74.e1-74.e16.
150. Alserehi H, Wali G, Alshukairi A, Alraddadi B. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis*. 2016 Mar 2;16(1):105.
151. Kazemi SN, Hajikhani B, Didar H, Hosseini SS, Haddadi S, Khalili F, Mirsaeidi M, Nasiri MJ. COVID-19 and cause of pregnancy loss during the pandemic: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Aug 11;16(8):e0255994.
152. Rosen H, Bart Y, Zlatkin R, Ben-Sira L, Ben Bashat D, Amit S, Cohen C, Regev-Yochay G, Yinon Y. Fetal and perinatal outcome following first and second trimester COVID-19 infection: evidence from a prospective cohort study. *J Clin Med*. 2021 May 16;10(10):2152.
153. Muraskas J, Astrug L, Amin S. FIRS: Neonatal considerations. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020 Aug;25(4):101142.
154. Kooijman MN, Jaddoe VWV, Steegers EAP, Gaillard R. Associations of maternal metabolic profile with placental and fetal cerebral and cardiac hemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Feb;257:51-8.
155. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul;223(1):36-41.
156. Omar M, Youssef MR, Trinh LN, Attia AS, Elshazli RM, Jardak CL, Farhoud AS, Hussein MH, Shihabi A, Elnahla A, Zora G, Abdelgawad M, Munshi R, Aboueisha M, Toraih EA, Fawzy MS, Kandil E. Excess of cesarean births in pregnant women with COVID-19: A meta-analysis. *Birth*. 2022 Jun;49(2):179-93.
157. Benhamou D, Keita H, Ducloy-Bouthors AS; Obstetric Anaesthesia and Critical Care Club Working Group. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020 Jun;39(3):351-3.
158. Servante J, Swallow G, Thornton JG, Myers B, Munireddy S, Malinowski AK, Othman M, Li W, O'Donoghue K, Walker KF. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):108.

159. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1995-2002.
160. Banerjee J, Mullins E, Townson J, Playle R, Shaw C, Kirby N, Munnery K, Bourne T, Teoh TG, Dhanjal M, Poon L, Wright A, Lees C. Pregnancy and neonatal outcomes in COVID-19: study protocol for a global registry of women with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy and their neonates, understanding natural history to guide treatment and prevention. *BMJ Open.* 2021 Jan 29;11(1):e041247.
161. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, Playle R, Perry A, Bourne T, Lees CC; PAN-COVID investigators and the National Perinatal COVID-19 Registry Study Group. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Apr;57(4):573-81.
162. Adhikari EH, SoRelle JA, McIntire DD, Spong CY. Increasing severity of COVID-19 in pregnancy with Delta (B.1.617.2) variant surge. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jan;226(1):149-51.
163. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, Penfield CA, Roman AS, DeBolt CA, Stone JL, Bianco A, Kern-Goldberger AR, Hirshberg A, Srinivas SK, Jayakumar JS, Brandt JS, Anastasio H, Birsner M, O'Brien DS, Sedev HM, Dolin CD, Schnettler WT, Suhag A, Ahluwalia S, Navathe RS, Khalifeh A, Anderson K, Berghella V. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 Aug;2(3):100134.
164. Eman A, Balaban O, Kocayigit H, Süner KÖ, Cırdı Y, Erdem AF. Maternal and neonatal outcomes of critically ill pregnant and puerperal patients diagnosed with COVID-19 Disease: retrospective comparative study. *J Korean Med Sci.* 2021 Nov 15;36(44):e309.
165. Lai J, Romero R, Tarca AL, Iliodromiti S, Rehal A, Banerjee A, Yu C, Peeva G, Palaniappan V, Tan L, Mehta M, Nicolaides KH. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Dec;225(6):689-693.e1.
166. Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, Byström E, Jonsson J, Sengpiel V, Ludvigsson JF, Håkansson S, Stephansson O. Association of maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy with neonatal outcomes. *JAMA.* 2021 May 25;325(20):2076-86.
167. Soto-Torres E, Hernandez-Andrade E, Huntley E, Mendez-Figueroa H, Blackwell SC. Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jul;58(1):111-20.
168. WAPM (World Association of Perinatal Medicine) Working Group on COVID-19. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Feb;57(2):232-41.

169. Barbero P, Mugüerza L, Herraiz I, García Burguillo A, San Juan R, Forcén L, Mejía I, Batllori E, Montañez MD, Vallejo P, Villar O, García Alcazar D, Galindo A. SARS-CoV-2 in pregnancy: characteristics and outcomes of hospitalized and non-hospitalized women due to COVID-19. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Jul;35(14):2648-54.
170. Dileep A, ZainAlAbdin S AS, AbuRuz S. Investigating the association between severity of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal outcomes. *Sci Rep.* 2022;12(1):3024.
171. Ferrara A, Hedderson MM, Zhu Y, Avalos LA, Kuzniewicz MW, Myers LC, Ngo AL, Gunderson EP, Ritchie JL, Quesenberry CP, Greenberg M. Perinatal complications in individuals in California with or without SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *JAMA Intern Med.* 2022 May 1;182(5):503-12.
172. Litman EA, Yin Y, Nelson SJ, Capbarat E, Kerchner D, Ahmadzia HK. Adverse perinatal outcomes in a large United States birth cohort during the COVID-19 pandemic. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022 May;4(3):100577.
173. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval GJ, Grobman WA, Saade GR, Manuck TA, Longo M, Sowles A, Clark K, Simhan HN, Rouse DJ, Mendez-Figueroa H, Gyamfi-Bannerman C, Bailit JL, Costantine MM, Sehdev HM, Tita ATN, Macones GA; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity and mortality from obstetric complications. *JAMA.* 2022 Feb 22;327(8):748-59.
174. Shams T, Alhashemi H, Madkhali A, Noorelahi A, Allarakia S, Faden Y, Alhasani A, Alzahrani K, Alrefai A, Ghilan NA, Al-Sum H, Kurdi S, Al-Ansari Y, Aloitaibi M. Comparing pregnancy outcomes between symptomatic and asymptomatic COVID-19 positive unvaccinated women: Multicenter study in Saudi Arabia. *J Infect Public Heal.* 2022;15(8):845-52.
175. Vimercati A, De Nola R, Trerotoli P, Metta ME, Cazzato G, Resta L, Malvasi A, Lepera A, Ricci I, Capozza M, Laforgia N, Cicinelli E. COVID-19 infection in pregnancy: obstetrical risk factors and neonatal outcomes-A monocentric, single-cohort study. *Vaccines (Basel).* 2022 Jan 21;10(2):166.
176. Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ KM. Management and implications of severe COVID-19 in pregnancy in the UK: data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. *Acta Obs Gynecol Scand.* 2022;101(4):461-70.
177. Guia de Manejo COVID-19. HC FMUSP. São Paulo; 08 de abril de 2021. Disponível em: <http://www.ajudarsempreemfronteiras.com.br/wp-content/uploads/2021/04/2021-Guia-de-Manejo-COVID-versao-1-08.04.21.pdf>.
178. Zugaib M, Bittar RE, Francisco RPV. Protocolos Assistenciais. 5a. Edição. São Paulo: Editora Atheneu; 2015. 749p.

179. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377-81.
180. Committee opinion n° 611: method for estimating due date. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):863-866.
181. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003 Dec 16;3:13.
182. Rurangirwa AA, Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Hemodynamic adaptations in different trimesters among nulliparous and multiparous pregnant women; the Generation R study. *Am J Hypertens.* 2012 Aug;25(8):892-9.
183. Iizuka M, Miyasaka N, Hirose Y, Toba M, Sakamoto S, Kubota T. Is there a differential impact of parity on factors regulating maternal peripheral resistance? *Hypertens Res.* 2016 Oct;39(10):737-43.
184. Badrov MB, Yoo JK, Steinback CD, Davenport MH, Fu Q. Influence of multiparity on sympathetic nerve activity during normal pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 Apr 1;318(4):H816-9.
185. Heider A. Fetal Vascular Malperfusion. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1484-9.
186. Lapinsky SE, Al Mandhari M. COVID-19 critical illness in pregnancy. *Obstetr Med.* 2021.
187. Oxford-Horrey C, Savage M, Prabhu M, Abramovitz S, Griffin K, LaFond E, Riley L, Easter SR. Putting It All Together: Clinical Considerations in the Care of Critically Ill Obstetric Patients with COVID-19. *Am J Perinatol.* 2020 Aug;37(10):1044-51.
188. Challis JR. Molecular aspects of preterm labor. *Bull Mem Acad R Med Belg.* 1998;153(5-6):263-70; discussion 270-3.
189. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014 Aug 15;345(6198):760-5.
190. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011 Mar;32(1):1-13.
191. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: Physiology masterclass. *Breathe (Sheff).* 2015 Dec;11(4):297-301.
192. Murray AJ. Oxygen delivery and fetal-placental growth: beyond a question of supply and demand? *Placenta.* 2012 Nov;33(Suppl 2):e16-22.
193. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, Filippini C, D'Avolio A, Ghisetti V, Di Perri G, Benedetto C. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Apr;224(4):391.e1-391.e7.

194. la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, Fich Olsen L, Prætorius L, Zedeler A, Christiansen AH, Nielsen JR, Bang D, Berntsen S, Ollé-López J, Ingham A, Bello-Rodríguez J, Storm DM, Ethelberg-Findsen J, Hoffmann ER, Wilken-Jensen C, Jørgensen FS, Westh H, Jørgensen HL, Nielsen HS. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod.* 2021 Jan 1;36(1):40-7.
195. Sacinti KG, Kalafat E, Sukur YE, Koc A. Increased incidence of first-trimester miscarriage during the COVID-19 pandemic. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Jun;57(6):1013-4.
196. Einarsdóttir K, Swift EM, Zoega H. Changes in obstetric interventions and preterm birth during COVID-19: a nationwide study from Iceland. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Oct;100(10):1924-30.
197. Hedley PL, Hedermann G, Hagen CM, Bækvad-Hansen M, Hjalgrim H, Rostgaard K, Laksafoss AD, Hoffmann S, Jensen JS, Breindahl M, Melbye M, Hviid A, Hougaard DM, Krebs L, Lausten-Thomsen U, Christiansen M. Preterm birth, stillbirth and early neonatal mortality during the Danish COVID-19 lockdown. *Eur J Pediatr.* 2022 Mar;181(3):1175-84.
198. Gemmill A, Casey JA, Catalano R, Karasek D, Margerison CE, Bruckner T. Changes in preterm birth and caesarean deliveries in the United States during the SARS-CoV-2 pandemic. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2022 Jul;36(4):485-9.
199. Franco VF, Rodrigues AS, Junior ERR, de Godói LG, Monroy NAJ, da Costa RA, Francisco RPV. Demographic and epidemiological characteristics of pregnant and postpartum women who died from severe acute respiratory syndrome in Brazil: a retrospective cohort study comparing COVID-19 and nonspecific etiologic causes. *PLoS One.* 2022 Oct 3;17(10):e0274797.
200. Debrabandere ML, Farabaugh DC, Giordano C. A Review on mode of delivery during COVID-19 between December 2019 and April 2020. *Am J Perinatol.* 2021 Mar;38(4):332-41.
201. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):652-3.
202. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Carreras E, Suy A. Authors' reply re: Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2021 Feb;128(3):618.
203. Cauldwell M, van-de-L'Isle Y, Watt Coote I, Steer PJ. Seasonal and SARS-CoV-2 pandemic changes in the incidence of gestational diabetes. *BJOG.* 2021 Oct;128(11):1881-7.
204. Husen MF, van der Meeren LE, Verdijk RM, Fraaij PLA, van der Eijk AA, Koopmans MPG, Freeman L, Bogers H, Trietsch MD, Reiss IKM, DeKoninck PLJ, Schoenmakers S. Unique severe COVID-19 placental signature independent of severity of clinical maternal symptoms. *Viruses.* 2021 Aug 23;13(8):1670.

205. Arcos Júnior GF, Francisco RPV, Kill B, Peres SV, Gibelli MABC, Ibidi SM, Carvalho WB, Simões AB, Brizot ML, Schultz R, Carvalho MA; HC-FMUSP-Obstetric COVID-19 Study Group. Placental pathological findings in coronavirus disease 2019: Perinatal outcomes. *Placenta*. 2022 Oct;128:23-8.
206. Celik E, Vatansever C, Ozcan G, Kapucuoglu N, Alatas C, Besli Y, Palaoglu E, Gursoy T, Manici M, Turgal M, Dogan O, Cekic SG, Duru B, Ata B, Ergonul O, Can F. Placental deficiency during maternal SARS-CoV-2 infection. *Placenta*. 2022 Jan;117:47-56.
207. Horn LC, Krücken I, Hiller GGR, Niedermair M, Perac K, Pietsch C, Höhn AK. Placental pathology in sudden intrauterine death (SIUD) in SARS-CoV-2-positive oligosymptomatic women. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jun 18:1-12.
208. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, Dygulska B, Heyman T, Salafia C, Shen D, Bates SV, Roberts DJ. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*. 2020 Nov;33(11):2092-103.
209. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, Chen X. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*. 2020 Dec;77(6):994-9.
210. Argueta LB, Lacko LA, Bram Y, Tada T, Carrau L, Rendeiro AF, Zhang T, Uhl S, Lubor BC, Chandar V, Gil C, Zhang W, Dodson BJ, Bastiaans J, Prabhu M, Houghton S, Redmond D, Salvatore CM, Yang YJ, Elemento O, Baergen RN, tenOever BR, Landau NR, Chen S, Schwartz RE, Stuhlmann H. Inflammatory responses in the placenta upon SARS-CoV-2 infection late in pregnancy. *iScience*. 2022 May 20;25(5):104223.
211. Rakheja D, Treat K, Timmons CF, Carrillo D, Miller SE, Stroberg E, Barton LM, Duval EJ, Mukhopadhyay S. SARS-CoV-2 Immunohistochemistry In Placenta. *Int J Surg Pathol*. 2022 Jun;30(4):393-6.
212. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, Benachi A, De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020 Jul 14;11(1):3572.
213. Maeda MFY, Brizot ML, Gibelli MABC, Ibidi SM, Carvalho WB, Hoshida MS, Machado CM, Sabino EC, Oliveira da Silva LC, Jaenisch T, Mendes-Correa MCJ, Mayaud P, Francisco RPV; HC-FMUSP-Obstetric COVID19 Study Group. Vertical transmission of SARS-CoV2 during pregnancy: A high-risk cohort. *Prenat Diagn*. 2021 Jul;41(8):998-1008.
214. Poon LC, Leung BW, Ma T, Yu FNY, Kong CW, Lo TK, So PL, Leung WC, Shu W, Cheung KW, Mounghmaithong S, Wang CC. Relationship between viral load, infection-to-delivery interval and mother-to-child transfer of anti-SARS-CoV-2 antibodies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jun;57(6):974-8.
215. Edlow AG, Li JZ, Collier AY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, Gray KJ, Bordt EA, Shook LL, Yonker LM, Fasano A, Diouf K, Croul N, Devane S, Yockey LJ, Lima R, Shui J, Matute JD, Lerou PH, Akinwunmi BO, Schmidt A, Feldman J, Hauser BM, Caradonna TM, De la Flor D, D'Avino P, Regan J, Corry H, Coxen K, Fajnzylber J,

- Pepin D, Seaman MS, Barouch DH, Walker BD, Yu XG, Kaimal AJ, Roberts DJ, Alter G. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030455.
216. 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*. 2021 Jul 2;67(3):fmaa059.
217. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta*. 2020 Sep 15;99:45-49.
218. Beesley MA, Davidson JR, Panariello F, Shibuya S, Scaglioni D, Jones BC, Maksym K, Ogunbiyi O, Sebire NJ, Cacchiarelli D, David AL, De Coppi P, Gerli M. COVID-19 and vertical transmission: assessing the expression of ACE2/TMPRSS2 in the human fetus and placenta to assess the risk of SARS-CoV-2 infection. *BJOG*. 2022 Jan;129(2):256-66.
219. Cribiù FM, Erra R, Pagni L, Rubio-Perez C, Alonso L, Simonetti S, Croci GA, Serna G, Ronchi A, Pietrasanta C, Lunghi G, Fagnani AM, Piñana M, Matter M, Tzankov A, Terracciano L, Anton A, Ferrazzi E, Ferrero S, Iurlaro E, Seoane J, Nuciforo P. Severe SARS-CoV-2 placenta infection can impact neonatal outcome in the absence of vertical transmission. *J Clin Invest*. 2021 Mar 15;131(6):e145427.
220. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, Zipursky J, Clarfield L, Maxwell C, Arzola C, Lapinsky S, Paquette K, Murthy S, Cheng MP, Malhamé I. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Feb;57(2):195-203.
221. Guay J, Grenier Y, Varin F. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular relaxants in pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun;34(6):483.
222. Aoyama K, Seaward PG, Lapinsky SE. Fetal outcome in the critically ill pregnant woman. *Crit Care*. 2014;18(3):307.
223. Vousden N, Bunch K, Morris E, Simpson N, Gale C, O'Brien P, Quigley M, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, Knight M. The incidence, characteristics and outcomes of pregnant women hospitalized with symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in the UK from March to September 2020: A national cohort study using the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS). *PLoS One*. 2021 May 5;16(5):e0251123.
224. Atyeo CG, Shook LL, Brigida S, De Guzman RM, Demidkin S, Muir C, Akinwunmi B, Baez AM, Sheehan ML, McSweeney E, Burns MD, Nayak R, Kumar MK, Patel CD, Fialkowski A, Cvrk D, Goldfarb IT, Yonker LM, Fasano A, Balazs AB, Elovitz MA, Gray KJ, Alter G, Edlow AG. Maternal immune response and placental antibody transfer after COVID-19 vaccination across trimester and platforms. *Nat Commun*. 2022 Jun 28;13(1):3571.
225. Wang AM, Berry M, Moutos CP, Omere C, Clark SM, Harirah HM, Jain S, Olson GL, Pacheco LD, Saade GR, Saad AF. Association of the Delta (B.1.617.2) Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) With Pregnancy Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;138(6):838-41.

226. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy: what obstetricians need to know. *Obstet Gynecol.* 2021 Mar 1;137(3):408-14.
227. Brillo E, Tosto V, Gerli S, Buonomo E. COVID-19 vaccination in pregnancy and postpartum. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 May 16:1-20.
228. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, Marquez PL, Olson CK, Liu R, Chang KT, Ellington SR, Burkel VK, Smoots NA, Geen CJ, Licata C, Zhang BC, Alimchandani M, Mba-Honas A, Martin SW, Gee JM, Meaney-Delman DM, CDC v-safe COVID-19 Pregnancy Registry Team. Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2273-82.
229. de Andrade Pereira Silva M, Ribeiro HF, Oliveira RR, Pelloso FC, Pujals C, Pedroso RB, Carvalho MDB PS. Factors associated with vaccination against COVID-19 in pregnant and hospitalized postpartum women: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269091.
230. de Freitas Paganoti C, Alkmin da Costa R, Papageorghiou AT, da Silva Costa F, Quintana SM, Graziela de Godoi L, Adriana Jiménez Monroy N, Sacramento Rodrigues A, Pulcineli Vieira Francisco R. COVID-19 Vaccines Confer Protection in Hospitalized Pregnant and Postpartum Women with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel).* 2022 May 10;10(5):749.
231. Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, Heath PT, Ladhani SN, Le Doare K, Magee LA, O'Brien P, Rezvani A, von Dadelszen P, Khalil A. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2):236.e1-236.e14.
232. Lipkind HS, Vazquez-Benitez G, DeSilva M, Vesco KK, Ackerman-Banks C, Zhu J, Boyce TG, Daley MF, Fuller CC, Getahun D, Irving SA, Jackson LA, Williams JTB, Zerbo O, McNeil MM, Olson CK, Weintraub E, Kharbanda EO. Receipt of COVID-19 vaccine during pregnancy and preterm or small-for-gestational-age at birth - eight integrated health care Organizations, United States, December 15, 2020-July 22, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Jan 7;71(1):26-30.
233. Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, Chandrashekar A, Patel S, Apraku Bondzie E, Sellers D, Barrett J, Sanborn O, Wan H, Chang A, Anioke T, Nkolola J, Bradshaw C, Jacob-Dolan C, Feldman J, Gebre M, Borducchi EN, Liu J, Schmidt AG, Suscovich T, Linde C, Alter G, Hacker MR, Barouch DH. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. *JAMA.* 2021 Jun 15;325(23):2370-80.
234. Young BE, Seppo AE, Diaz N, Rosen-Carole C, Nowak-Wegrzyn A, Cruz Vasquez JM, Ferri-Huerta R, Nguyen-Contant P, Fitzgerald T, Sangster MY, Topham DJ, Järvinen KM. Association of human milk antibody induction, persistence, and neutralizing capacity with SARS-CoV-2 infection vs mRNA vaccination. *JAMA Pediatr.* 2022 Feb 1;176(2):159-68.

235. Selma-Royo M, Bäuerl C, Mena-Tudela D, Aguilar-Camprubí L, Pérez-Cano FJ, Parra-Llorca A, Lerin C, Martínez-Costa C, Collado MC. Anti-SARS-CoV-2 IgA and IgG in human milk after vaccination is dependent on vaccine type and previous SARS-CoV-2 exposure: a longitudinal study. *Genome Med.* 2022 Apr 21;14(1):42.
236. Gonçalves BMM, Franco RPV, Rodrigues AS. Maternal mortality associated with COVID-19 in Brazil in 2020 and 2021: Comparison with non-pregnant women and men. *PLoS One.* 2021 Dec 21;16(12):e0261492.
237. Shook LL, Kishkovich TP, Edlow AG. Countering COVID-19 Vaccine hesitancy in pregnancy: the "4 Cs". *Am J Perinatol.* 2022 Jul;39(10):1048-54.
238. Razzaghi H, Meghani M, Pingali C, Crane B, Naleway A, Weintraub E, Kenigsberg TA, Lamias MJ, Irving SA, Kauffman TL, Vesco KK, Daley MF, DeSilva M, Donahue J, Getahun D, Glenn S, Hambidge SJ, Jackson L, Lipkind HS, Nelson J, Zerbo O, Oduyebo T, Singleton JA, Patel SA. COVID-19 vaccination coverage among pregnant women during pregnancy - eight integrated health care organizations, United States, December 14, 2020-May 8, 2021. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jun 18;70(24):895-9.
239. Robinson E, Jones A, Lesser I, Daly M. International estimates of intended uptake and refusal of COVID-19 vaccines: A rapid systematic review and meta-analysis of large nationally representative samples. *Vaccine.* 2021 Apr 8;39(15):2024-34.
240. Shamshirsaz AA, Hessami K, Morain S, Afshar Y, Nassr AA, Arian SE, Asl NM, Aagaard K. Intention to receive COVID-19 vaccine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2022 Apr;39(5):492-500.
241. Duarte G, Coutinho CM, Rolnik DL, Quintana SM, Rabelo E Silva AC, Poon LC, Costa FDS. Perspectives on administration of COVID-19 vaccine to pregnant and lactating women: a challenge for low- and middle-income countries. *AJOG Glob Rep.* 2021 Nov;1(4):100020.
242. Chervenak FA, McCullough LB, Bornstein E, Johnson L, Katz A, McLeod-Sordjan R, Nimaroff M, Rochelson BL, Tekbali A, Warman A, Williams K, Grünebaum A. Professionally responsible coronavirus disease 2019 vaccination counseling of obstetrical and gynecologic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 May;224(5):470-8.
243. Magon N, Prasad S, Mahato C, Sharma JB. COVID-19 vaccine and pregnancy: A safety weapon against pandemic. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022 Mar;61(2):201-9.

ANEXOS

ANEXO A - Estudo publicado em forma de artigo na revista eletrônica “Clinics” em 27 de junho de 2022

Clinics 77 (2022) 100073

CLINICS
OFFICIAL SCIENTIFIC JOURNAL
OF FACULDADE DE MEDICINA
AND HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - SÃO PAULO, BRAZIL

CLINICS
Journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/clinics>

Original articles

Impact of SARS-CoV-2 on pregnancy and neonatal outcomes: An open prospective study of pregnant women in Brazil

Ursula Trovato Gomez^{a,*}, Rossana Pulcinelli Vieira Francisco^{a,b}, Fernanda Spadotto Baptista^{c,d},
 Maria Augusta B.C. Gibelli^e, Silvia Maria Ibdil^{b,c}, Werther Brunow de Carvalho^{b,c},
 Cristiane de Freitas Paganoti^f, Ester Cerdeira Sabino^d, Lea Campos de Oliveira da Silva^g,
 Thomas Jaensch^{h,i}, Philippe Mayaud^b, Maria de Lourdes Brizot^a, and the HC-FMUSP-Obstetric
 COVID-19 Study Group[†]

^a Disciplina de Obstetrícia, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil
^b Hospital Universitário de Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil
^c Disciplina de Neonatologia, Departamento de Pediatría, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil
^d Departamento de Medicina Infectosa e Parasitária, Instituto de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil
^e Laboratório de Medicina Laboratorial (LIM-63), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HMCUSP), São Paulo, SP, Brazil
^f Center for Global Health, Colorado School of Public Health, Aurora, CO, USA
^g Heidelberg Institute for Global Health (HIGG), Heidelberg University Hospital, Germany
^h Faculty of Infectious & Tropical Diseases, London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK

HIGHLIGHTS

- COVID-19 increases the rates of adverse pregnancy and neonatal outcomes.
- Severe cases are associated with oligohydramnios, fetal distress, prematurity, neonatal ICU admission, maternal and neonatal deaths.
- The maternal clinical status dictates obstetric and neonatal outcomes.

ARTICLE INFO

Keywords:
 COVID-19
 SARS-CoV-2 infection
 Outcome
 Obstetric
 Neonatal

ABSTRACT

Objective: To determine the incidence and risk of adverse obstetric and neonatal outcomes according to SARS-CoV-2 infection severity in pregnant women.

Method: Open prospective study of pregnant women tested for SARS-CoV-2 by serological and molecular assays during pregnancy or delivery in two hospitals in São Paulo, Brazil from April 12, 2020, to February 28, 2021. Five groups were considered for analysis: G0, negative COVID-19 results and no COVID-19 symptoms; G1, positive COVID-19 results, and no symptoms; G2, positive COVID-19 results with mild symptoms; G3, positive COVID-19 results with moderate symptoms; and G4, positive COVID-19 results with severe symptoms. The association between obstetric and neonatal outcomes and COVID-19 severity was determined using multivariate analysis.

Results: 734 eligible pregnant women were enrolled as follows: G0 (n = 357), G1 (n = 127), G2 (n = 174), G3 (n = 37), and G4 (n = 39). The following pregnancy and neonatal outcomes were associated with severe COVID-19: oligohydramnios (adjusted Odds Ratio [aOR] = 6.18; 95% CI 1.87–20.28), fetal distress (aOR = 4.01; 95% Confidence Interval [CI] 1.84–8.75), preterm birth (aOR = 5.51; 95% CI 1.47–20.61), longer hospital stay (aOR = 1.66; 95% CI 1.36–2.02), and admission to the neonatal intensive care unit (aOR = 19.26; 95% CI, 5.86–63.98). All maternal (n = 6, 15.4%, p < 0.001) and neonatal (n = 5, 12.5%, p < 0.001) deaths and most fetal deaths (n = 4, 9.8%, p < 0.001) occurred in G4 group. Moderate COVID-19 was associated with oligohydramnios

* Corresponding author.
 E-mail address: ursula.gomez@hc.fm.usp.br (U.T. Gomez).

[†] HC-FMUSP-Obstetric COVID-19 Study Group: Aline Scallone Bassi, Amanda Wierky Fabeli, Ana Claudia Rodrigues Lopes Amaral de Souza, Ana Claudia Silva Fariña, Ana Maria Kondo Igar, Ana Maria da Silva Sousa Oliveira, Adriana Lippi Weinman, Carlos Eduardo da Nascimento Martins, Danielle Rodrigues Dominguez, Fernanda Cristina Ferreira Mikami, Jacqueline Kobayashi Cippicani, Jéssica Guerra Lopes Albertini, Juliana Ikeda Nigaki, Marco Aurélio Knappel Galotta, Mariana Yumi Miyakawa, Mariana Vieira Barbosa, Mariane de Fátima Yukio Maeda, Marissa Faltuska de Barros, Nilson Hideo Takami, Silvio Martinelli, Stela Verônica Peres, Tiago Pedromonico Arryza, Verônica Freire Franco.

<https://doi.org/10.1016/j.clinic.2022.100073>
 Received 29 January 2022; Revised 17 May 2022; Accepted 24 May 2022

1869-5932/© 2022 HCMUSP. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ANEXO B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria do HCFMUSP

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo exploratório em COVID-19 na gestação
Pesquisador: Rossana Pulcineli Vieira Francisco
Área Temática: A critério do CEP
Versão: 9
CAAE: 30270820.3.0000.0068
Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.626.438

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1710687_E4.pdf, gerado na Plataforma Brasil em 03/03/2021.

INTRODUÇÃO

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus-2 (SARS-CoV-2) atraiu a atenção mundial nos últimos meses devido sua rápida disseminação e complicações respiratórias graves, causando uma emergência mundial em saúde pública. Esse vírus é de alta patogenicidade e tem período de incubação de 1 a 14 dias com apresentação dos sintomas a partir do 10º dia¹. Em epidemias e pandemias virais prévias (H1N1, SARSCoV, SARS-MERS)^{2,3,4} as gestantes apresentaram complicações respiratórias mais graves que os demais grupos devido às modificações fisiológicas da gestação relacionadas aos sistemas imunológico e cardiopulmonar. Na experiência atual com o SARS-CoV-2 os poucos estudos publicados e com casuísticas muito pequenas demonstraram que a gestante parece não ter comprometimento mais grave em relação aos outros pacientes e também não foi observada transmissão vertical^{5,6}. Entretanto, como esses estudos apresentam limitações, é necessário que investiguemos as questões relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2 na gestação, tais como: (1) gravidade do acometimento em relação à: idade gestacional, associação de doenças de base, associação com complicações próprias da

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-0877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

gestação; (2) comprometimento fetal; (3) transmissão vertical; (4) resultados gestacionais; (5) resultados neonatais e diferenças no manejo desta doença durante a internação, especialmente cuidados de gestantes em UTI, no parto e no seguimento da gestação. Dentre as especificidades da gestação, um ponto interessante é a possibilidade de utilizar a posição PRONA para melhorar os parâmetros respiratórios de gestantes em IOT ou com outros graus mais leves de insuficiência respiratória. A posição PRONA é descrita como uma das estratégias no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes que sejam submetidos à intubação orotraqueal. Contudo, durante a gestação, essa posição fica dificultada pelo aumento do útero, mas, em 2017, utilizamos uma maca especialmente desenvolvida para gestantes para que a mesma permanecesse em todas as posições, incluindo a posição PRONA. Comparamos os valores hemodinâmicos materno-fetais em todas as posições e verificamos que os maiores valores da saturação de oxigênio foram obtidos nessa posição e que os demais parâmetros se mantiveram dentro da normalidade, abrindo a possibilidade de utilização desta posição, para gestantes e puérperas, durante a epidemia de SARS-CoV-2. Se inicialmente as pesquisas se voltavam para o momento do parto, neste momento, há ainda outras questões a serem respondidas em relação ao seguimento daquelas mulheres que tiveram infecção por SARS-CoV-2 durante a gestação (quadros leves e graves) e que continuaram gestantes, necessitando de seguimento pré-natal especializado que possa avaliar possíveis sequelas e intercorrências maternas e fetais. Outro ponto relevante em relação a esta doença é a avaliação dos sintomas pós-virais e de possíveis sequelas físicas ou psicológicas para estas mulheres. Sintomas pós-virais são descritos em relação a várias doenças infecciosas agudas. Em alguns casos os sintomas podem ser prolongados e tornam-se crônicos e debilitantes, independentemente da persistência da infecção. Isto pode resultar de mecanismos ainda pouco compreendidos, envolvendo resposta imune e inflamatória anormal, distúrbios dos sistemas nervosos central e autonômico, e do metabolismo. Também é possível que fatores relacionados ao agente infeccioso afetem alterações fisiopatológicas em indivíduos susceptíveis devido a fatores genéticos ou ambientais. A gravidez e o puerpério são períodos de maior susceptibilidade a alterações imunológicas e de resposta a fatores infecciosos e inflamatórios. Portanto é importante conhecer a resposta e evolução da infecção por SARS-CoV-2 nestas pacientes e sua interferência na saúde da mulher no médio e longo prazo. Outro ponto relevante é relacionado aos órgãos e sistemas mais comumente afetados pelo SARS-CoV-2, a saber, sistema nervoso central, cardiorrespiratório e sistema muscular. As consequências a médio e longo prazo no tocante à saúde mental são aspecto de grande importância a ser avaliado no enfrentamento da pandemia do SARS-CoV-2. A própria Organização Mundial de Saúde (OMS) tem se posicionado com

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASILIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

preocupação em relação à situação da pandemia como um desafio à resiliência psicológica, com alto risco para a saúde mental populacional. As incertezas que cercam este momento, os riscos de contaminação e a necessidade de isolamento social podem agravar ou causar problemas mentais (OMS, 18/03/2020). Infelizmente, em quase todas as epidemias na história recente - HIV/AIDS (1980/1990), SARS (2002-2003), H1N1 (2009), Ebola vírus (2013) e Zikavirus (2016) - as consequências psicossociais foram esquecidas e negligenciadas¹⁶. De fato, alguns estudos realizados durante a epidemia de SARS de 2002-2003 mostraram que diversos problemas de saúde mental ocorriam com os sobreviventes da síndrome¹⁰, sendo os problemas mais frequentes o transtorno de estresse pós-traumático e os distúrbios depressivos¹¹, que chegaram a ocorrer em quase um terço das pessoas envolvidas, sendo descrito depressão em 31,2% e transtorno de estresse pós-traumático em 28,9% dos casos⁹. Neste sentido, autores como Assari e Habibzadeh⁷ defendem maior atenção à saúde mental nesta pandemia, não só por exemplos recentes em outras epidemias, mas também porque o isolamento social pode impactar negativamente a saúde mental. A quarentena rompe com a conectividade social, as rotinas diárias e o acesso a bens e serviços, podendo comprometer assim a saúde mental. Também há um aspecto importante de desesperança e estresse psicológico na população, não só pelo natural temor pela doença, mas também potencializados pelas fake news e pela "infodemic" (epidemia de informação) dos meios de mídia social. Se isso é verdade na população geral, deve ser ainda mais relevante na população obstétrica. Vários autores têm se preocupado com um possível comprometimento da saúde mental de gestantes e puérperas durante a pandemia. Em estudo italiano recente, 100 gestantes foram avaliadas através de questionários e escalas de ansiedade e percebeu-se que mais da metade delas (53%) entendiam a pandemia como um evento estressante de alto impacto, com quase dois terços (68%) reportando ansiedade maior do que o normal, com escala por questionário (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory - STAI) > 36 pontos. Quase metade delas relatava ansiedade em relação à possível transmissão vertical do vírus, com escore visual médio de 43 em 100, sendo maior do que 50 em 46% delas¹³. Tal nível de ansiedade e o próprio isolamento familiar nos fazem pensar num aumento nas taxas de depressão pós-parto. Neste sentido, pelo menos 3 editoriais recentes de boas revistas^{12,14 e 15} [Matvienko-Sikar e col. - Women Birth, 2020; Thapa e col. - Acta Obst Gynecol Scandinavia, 2020; Viaux e col. - Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction] têm apresentado preocupação por uma onda de depressão pós-parto em consequência da pandemia, enquanto um comentário no Lancet⁸ chamava a atenção para a urgência de se pesquisar o assunto de forma mais sistemática. Apesar da preocupação de grande parte dos pesquisadores e da grande possibilidade de comprometimento pós-natal, não

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASILIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

encontramos nenhum artigo que estudasse a associação do SARS-CoV-2 com a depressão pós-parto. O que nos aponta para a importância de se estudar este aspecto da saúde mental da população obstétrica no pós-parto, através de uma pesquisa estruturada. Assim, o seguimento destas gestantes, além do estudo da transmissão vertical, permitirá que vários aspectos da evolução clínico-laboratorial e de possíveis sequelas para mãe e recém-nascidos sejam conhecidos.

HIPÓTESE

Nossa hipótese é de que a infecção por SARS-CoV-2 pode se comportar de maneira diferente em grávidas e puérperas a curto e longo prazo. Ademais vários fatores de risco ou uso de medicamento poderão interferir na evolução da doença e na transmissão vertical. Além do eventual impacto psicológico ocasionado nestas pacientes pelo isolamento social e pelo diagnóstico ou a expectativa de diagnóstico de SARS-CoV-2.

METODOLOGIA

Tipo de Estudo: Estudo caso controle. **Seleção e Seguimento dos Casos:** Serão convidadas a participar do estudo todas os casos de gravidez ou mulheres no puerpério com suspeita clínica (febre, tosse, dor de garganta, coriza, anosmia, odinofagia, ageusia, desconforto respiratório) ou teste positivo para SARS-CoV-2 internados na Clínica Obstétrica do HCFMUSP e do Hospital SEPACO e também todas as gestantes assintomáticas ou curadas de infecção por SARS-Cov-2 na ocasião do parto no HU-USP, assim como, as gestantes em acompanhamento pré-natal que já apresentaram teste positivo para SARS-CoV-2 na gravidez (HCFMUSP e HU-USP). As pacientes que se encontrarem em estado clínico que permita o entendimento serão convidadas a participar do estudo e receberão as informações orais sobre o projeto de pesquisa. Aquelas que aceitarem participar e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido serão incluídas no estudo. **EXECUÇÃO DO ESTUDO:** Todas as gestantes hospitalizadas no HCFMUSP e Hospital SEPACO com suspeita clínica de infecção por SARS-Cov-2 terão amostra de swab de nasofaringe coletada para confirmação diagnóstica. As gestantes em acompanhamento pré-natal pós-infecção por SARS-Cov-2 ou internadas para parto no HU-USP e que cumprirem os critérios de inclusão, serão convidadas a participar do estudo. As pacientes receberão explicação verbal sobre o estudo e deverão ler e assinar o termo de consentimento. Após consentir as pacientes seguirão as orientações de coleta dos dados. **COLETAS DE DADOS E MATERIAL BIOLÓGICO:** As informações referentes a dados demográficos e história serão coletadas na entrada da paciente no estudo, e

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

atualizadas após o parto na ocasião da alta hospitalar. Os dados do pré-natal serão obtidos no HU-USP. Os dados do recém-nascido serão obtidos dos prontuários no Centro Neonatal do ICR-HCFMUSP, do Hospital SEPACO e do Centro Neonatal do HU-USP. As coletas de sangue materno, líquido amniótico, sangue de cordão e placenta serão realizadas na ocasião do parto. Serão selecionados todos os prontuários de gestantes com infecção por SARS-CoV-2 internados na Clínica Obstétrica do HCFMUSP que permaneceram na posição PRONA para análise individualizada. Os questionários relacionados à fadiga serão aplicados na ocasião do diagnóstico de SARS-CoV-2 positivo ou no parto e nos retornos com 6 semanas, 3 meses e 6 meses após parto ou pré-natal das pacientes que continuaram grávidas pós-infecção por SARS-CoV2. Os questionários CRF1 (Anexo 1) e CRF1.1 (Anexo 2) serão aplicados para todas as pacientes sendo o CRF1.1 nos retornos. Os questionários CRF2 (Anexo 3) e CRF2.2 (Anexo 4) se aplicam para as pacientes que apresentarem queixas de fadiga importante e seguimento das queixas de fadiga importante, respectivamente. Para avaliação do aspecto psicológico as pacientes serão abordadas na consulta de puerpério, cerca de 40 dias pós-parto, quando serão explicados os procedimentos do estudo, com administração de 3 questionários, um com dados epidemiológicos sobre seu estado de isolamento, e dois questionários de saúde mental: o HAD e o EPDS (Anexos 5, 6 e 7). Caso a paciente continue gestante, após diagnóstico de COVID e concorde em participar da avaliação psicológica, os questionários serão aplicados 30 dias após o diagnóstico da doença, durante o seguimento pré-natal. Caso a paciente não compareça às consulta de pré-natal ou pós-parto, a mesma será contatada por telefone, sendo feito o convite de participação, com a opção de responderem a pesquisa por formulários Google Forms a serem enviados por E-Mail ou WhatsApp. Método laboratorial: O método laboratorial utilizado para detectar a presença do SARS-CoV-2 nos materiais biológicos será a RT-PCR e sorologia IgG por ELISA. BIORREPOSITÓRIO: Por se tratar de estudo com coleta de material biológico que será armazenado para posteriores análises está sendo criado um biorrepositório específico deste projeto, em anexo se encontra o regulamento do mesmo.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Gestantes com suspeita clínica ou sorologia positiva para SARS-CoV-2 internadas ou com parto no HCFMUSP (Hospital COVID) e no Hospital SEPACO;- Gestantes assintomáticas para SARS-CoV-2 na gestação e internadas para parto no HU-USP. -Gestantes com diagnóstico de SARSCoV-2 anterior ao parto e que, após período de quarentena, acompanharam pré-natal e com parto no HU-USP.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASILIA**Telefone:** (61)3315-9877**E-mail:** conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não confirmação da infecção materna por SARS-CoV-2 em gestantes internadas ou com parto no HCFMUSP e no Hospital SEPACO.- Desistência por parte da gestante em continuar no estudo.

Objetivo da Pesquisa:**OBJETIVO PRIMÁRIO**

Em gestantes assintomáticas ou curadas da infecção por SARS-CoV-2 com partos no HU-USP e gestantes internadas no HCFMUSP e no Hospital SEPACO com suspeita clínica ou sorologia positiva pelo SARS-CoV-2 e o presente estudo tem por objetivos avaliar a evolução clínico-laboratorial, passagem transplacentária, resultados gestacionais e neonatais em gestações com SARS-CoV-2 positivo.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1- Avaliar a passagem transplacentária do SARS-CoV-2 através da investigação do vírus nos seguintes compartimentos: sangue materno, líquido amniótico, sangue de cordão umbilical, placenta, restos ovulares, colostro. (HCFMUSP + Hospital SEPACO + HU)

2- Avaliar a evolução clínica e laboratorial das gestantes, a partir do diagnóstico, em relação à: (1) idade gestacional do diagnóstico, (2) sintomas e quadro clínico, (3) parâmetros laboratoriais, (4) parâmetros de imagens radiológicas, (5) presença de doenças maternas prévias à gestação, (6) presença de complicações gestacionais, (6) tempo de internação decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

3- Comparar a evolução das pacientes que estiverem sob uso de medicações ou sem medicações por conta de doenças de base. (HCFMUSP + HUUSP + Hospital SEPACO)

4- Avaliar a presença de alterações de crescimento e de morfologia fetal após o diagnóstico materno de SARS-CoV-2 positivo. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

5- Avaliar o aparecimento de insuficiência placentária e alteração do bem-estar fetal após o diagnóstico materno de SARS-CoV-2 positivo. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

6- Avaliar os resultados de parto: (1) tipo de parto, (2) Idade gestacional no parto, (3) presença de complicações no parto. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

7- Avaliar resultados neonatais: (1) peso do recém-nascido, (5) escore de Apgar, (3) tempo até a alta hospitalar, (4) necessidade de UTI, (5) presença de complicações neonatais. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

- 8- Avaliar a presença do SARS-CoV-2 no colostro. (HCFMUSP + HU-USP + Hospital SEPACO)
- 9- Nos casos de óbito fetal e de abortamento avaliar presença do SARS-CoV-2 e dos resultados da autópsia minimamente invasiva. (HCFMUSP+ HUUSP).
- 10- Nos casos de óbito materno, avaliar a concordância entre quadro clínico materno e resultados da autópsia minimamente invasiva. (HCFMUSP).
- 11- Estimar a incidência de infecção por SARS-CoV-2 em gestantes na ocasião do parto; (HCFMUSP + HU-USP)
- 12- Estimar o risco absoluto e relativo de resultados adversos da gestação em grávidas infectadas comparado a não infectadas pelo SARS-CoV-2; (HCFMUSP + HUUSP)
- 13- Descrever a proporção de gestantes sintomáticas e assintomáticas infectadas pelo SARS-CoV2; (HCFMUSP + HU-USP)
- 14- Avaliar os fatores de risco para infecção por SARS-CoV2 em gestantes; (HCFMUSP + HU-USP)
- 15- Estimar o risco absoluto e relativo de anomalias congênitas nos fetos e recém-nascidos de grávidas infectadas comparado às grávidas não infectadas pelo SARS-CoV-2. (HCFMUSP + HU-USP)
- 16- Avaliar e incidência, duração e gravidade das complicações pós-virais tais como, persistência dos sintomas da infecção e fadiga (HCFMUSP + HU-USP)
- 17- Investigar a associação dos marcadores inflamatórios (interleucinas, citocinas, CPK e hormônios tireoidianos) com a evolução dos sintomas pós COVID (HCFMUSP + HU-USP)
- 18- Avaliar a influência da posição PRONA na recuperação da insuficiência respiratória em gestantes com infecção por SARS-CoV-2. (HCFMUSP)
- 19- Comparar os resultados obtidos na ultrassonografia pulmonar e na tomografia de tórax para avaliação de lesões pulmonares resultantes da infecção por SARS-Cov2. (HCFMUSP+HU)
- 20- Avaliar a associação de sintomas ansiosos e depressivos no pré-natal e no pós-parto com infecção pelo SARS-CoV2 na gestação e puerpério. (HCFMUSP+HU)
- 21- Comparar as taxas de sintomas depressivos e diagnóstico de depressão pós-parto em pacientes com e sem infecção pelo SARS-CoV2 na gestação e puerpério. (HCFMUSP+HU)NOTA: em cada objetivo foi sinalizada a contribuição da Instituição Proponente e de cada Instituição Coparticipante neste estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**RISCOS**

Não há riscos diretos à saúde das pacientes analisadas e nem para os recém-nascidos. No que refere à investigação da saúde mental destas pacientes, não há procedimentos diretos nas

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASILIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.626.438

mesmas, pois se trata de aplicação de questionários e os riscos são mínimos. No entanto, caso sejam observados sintomas compatíveis com alguma psicopatologia, estas pacientes serão adequadamente tratadas pela Instituição. Para maior proteção e confiabilidade dos dados analisados, as amostras serão examinadas por um grupo limitado de pesquisadores, dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos dados, em parte ou no todo. A identidade das pacientes também será preservada, sendo utilizada na análise do banco de dados apenas a sigla das iniciais dos nomes. Não obstante, os pesquisadores se comprometem expressamente a manter a confidencialidade dos dados obtidos.

BENEFÍCIOS

O estudo trará benefícios para a coletividade, ao se obter maior conhecimento científico sobre o tema.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**Emenda 04**

Os documentos alterados na presente emenda foram:

1. PROJETO DETALHADO – (EMENDA_5_ENVIO_MATERIAL_PARA_O_EXTERIOR_03_03_2021.docx).

Razão principal para alteração: As amostras de sangue materno e sangue de cordão umbilical coletadas no âmbito deste estudo sejam submetidas ao ensaio sorológico de referência para SARS-COV2 desenvolvido por essa instituição na França e, desta forma, integrando os dados colhidos a nível mundial pelo Consorcio ZikaAlliance para estudar a soroprevalência de SARS-COV2 no parto e a transmissão e o impacto do SARS-COV-2 em coortes de pares mãe-bebê e mãe-feto.

2. INCLUSÃO DE MEMBRO NA EQUIPE DE PESQUISA.

Razão principal para alteração: Incluir o Professor Xavier De Lamballerie (MD, PhD) da Unidade de Vírus Emergentes (UVE) da Universidade Aix-Marseille (Marseille, FRANÇA) para integrar o grupo de pesquisadores do presente projeto, o que proporcionará que as amostras de sangue materno e sangue de cordão umbilical coletadas no âmbito deste estudo sejam submetidas ao ensaio sorológico de referência para SARS-COV2 desenvolvido por essa instituição na França e, desta forma, integrando os dados colhidos a nível mundial pelo Consorcio ZikaAlliance para estudar a soroprevalência de SARS-COV2 no parto e a transmissão e o impacto do SARS-COV-2 em coortes

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASÍLIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

de pares mãe-bebê e mãe-feto.

3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – (TCLE_HU_03_03_2021_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx e TCLE_HC_03_03_2021_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na emenda proposta.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_171068_7_E4.pdf	03/03/2021 16:19:45		Aceito
Outros	Agreement_English_Version_Signed.pdf	03/03/2021 15:58:51	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	Acordo_Portuguese_Version_Signed.pdf	03/03/2021 15:57:47	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPPESQ_FORMULARIO_SUBMISSAO_EMENDAS_BROCHURAS_EMENDA_5.pdf	03/03/2021 15:56:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA_5_ENVIO_MATERIAL_EXTERIOR.pdf	03/03/2021 15:52:54	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_03_03_2021_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	03/03/2021 15:51:25	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_HC_03_03_2021_COM_DESTA	03/03/2021	Rossana Pulcineli	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

Assentimento / Justificativa de Ausência	UE_ALTERACOES.docx	15:48:54	Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA_5_ENVIO_MATERIAL_PARA_O_EXTERIOR_03_03_2021.docx	03/03/2021 15:48:13	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPPESQ_FORMULARIO_SUBMISSAO_EMENDAS_BROCHURAS_EMENDA_4.pdf	04/09/2020 11:30:43	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA_4_MODULA_AUTONOMICA_CARDIACA.pdf	04/09/2020 11:28:54	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_03_09_2020_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	03/09/2020 17:53:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HC_03_09_2020_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	03/09/2020 17:53:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA_4_MODULA_AUTONOMICA_CARDIACA_COVID19_PROJETO.docx	03/09/2020 17:52:39	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PARECER_41344_34_CONEP.docx	08/07/2020 12:20:07	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_06_07_2020_SEM_DESTAQUE.docx	08/07/2020 12:19:04	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_06_07_2020_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	08/07/2020 12:18:49	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HC_incluindo_fadiga_06_07_2020_SEM_DESTAQUE.docx	08/07/2020 12:18:24	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HC_incluindo_fadiga_06_07_2020_COM_DESTAQUE_ALTERACOES.docx	08/07/2020 12:18:06	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPPESQ_FORMULARIO_SUBMISSAO_EMENDAS_BROCHURAS_EMENDA_2.pdf	17/06/2020 17:41:59	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA_FADIGA_E_OUTROS.pdf	17/06/2020 17:18:14	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_7_HAD.pdf	17/06/2020	Rossana Pulcineli	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

Outros	ANEXO_7_HAD.pdf	17:13:50	Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_6_EPDS.pdf	17/06/2020 17:13:03	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_5_Questionario_Isolamento_Pandemia.pdf	17/06/2020 17:12:20	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_4_Retorno_Fadiga_2_1_270520.pdf	17/06/2020 17:11:23	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_3_Fadiga_2_270520.pdf	17/06/2020 17:10:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_2_Retorno_Fadiga_1_1_270520.pdf	17/06/2020 17:09:41	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	ANEXO_1_Fadiga_1_270520.pdf	17/06/2020 17:07:52	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA_FADIGA_E_OUTROS_COVID_19_Gravidez_projeto_15_06.docx	17/06/2020 17:04:33	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_16_06_2020.docx	17/06/2020 17:03:03	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HC_incluindo_fadiga_16_06_2020.docx	17/06/2020 17:02:27	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_JUSTIFICATIVA_EMENDA.pdf	07/05/2020 16:49:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CAPESQ_FORMULARIO_SUBMISSAO_EMENDAS_BROCHURAS.pdf	04/05/2020 19:44:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	HU_Cadastro_Protocolo_Pesquisa.pdf	04/05/2020 17:48:56	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_HU.pdf	04/05/2020 17:48:10	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_HOSPITAL_SEPAACO.pdf	04/05/2020 16:26:17	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Hospital_SEPACO.doc	04/05/2020 16:25:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HU_ASSINTOMATICAS.docx	04/05/2020 16:24:36	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	EMENDA_COVID_19_Gravidez_projeto.docx	04/05/2020 16:24:25	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PENDENCIA_DOCUMENTAL.pdf	06/04/2020 12:15:59	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 3 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final_02_04_2020_ASSINALADO.docx	06/04/2020 11:59:11	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_19_Gravidez_projeto_02_04_2020_ASSINALADO.docx	06/04/2020 11:58:40	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_apos_Parecer_CONEP_Assinada.pdf	03/04/2020 12:18:27	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 12:13:31	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	DECLARACAO_CUSTOS_APOS_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 11:56:20	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	REGULAMENTO_BIORREPOSITORIO_APOS_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 11:54:58	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_APOS_PARECER_CONEP.pdf	03/04/2020 11:54:06	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final_02_04_2020.docx	03/04/2020 11:53:39	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_19_Gravidez_projeto_02_04_2020.docx	03/04/2020 11:10:09	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	26/03/2020 13:17:02	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	REGULAMENTO_BIORREPOSITORIO_Assinado.pdf	26/03/2020 13:10:44	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	DECLARACAO_CUSTOS.pdf	26/03/2020 11:09:31	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Outros	Parecer_Uso_de_dados_digitais.pdf	26/03/2020 10:07:37	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Final_25_03_2020.docx	25/03/2020 16:44:32	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	COVID_19_Gravidez_projeto_25_03_2020_FINAL.docx	25/03/2020 16:44:19	Rossana Pulcineli Vieira Francisco	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.626.438

BRASILIA, 02 de Abril de 2021

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

ANEXO C - Registro do projeto na plataforma ClinicalTrial.gov

ClinicalTrials.gov Search Results 09/07/2022

NCT Number	Title	Other Names	Status	Conditions	Interventions	Characteristics	Population	Sponsor/ Collaborators	Funder Type	Dates	Locations
1	NCT04647994 Exploratory Study: COVID-19 and Pregnancy Study Documents:	Title Acronym: Other Ids: 30270820.3.0000.00	Recruiting	•Pregnant Women •Covid19	•Diagnostic Test: SARS-CoV-2 serology	Study Type: Observational Phase: Study Design: •Observational Model: Cohort •Time Perspective: Prospective Outcome Measures: •Diagnostic test: SARS-CoV-2 serology •Laboratorial analysis of maternal and umbilical cord blood •Laboratorial analysis of Amniotic Fluid •Placenta biopsy •Laboratorial analysis of colostrum •Ovarian remains biopsy •Blood count analysis •Laboratorial analysis of thyroid hormones •PCR analysis •Laboratorial analysis of interleukins •and 14 more	Enrollment: 500 Age: 17 Years to 50 Years (Child, Adult) Sex: Female	•University of Sao Paulo General Hospital	•Other	Study Start: April 11, 2020 Primary Completion: June 1, 2022 Study Completion: June 13, 2022 First Posted: December 1, 2020 Results First Posted: No Results Posted Last Update Posted: June 9, 2022	•Rossana P Fracisco, Sao Paulo, Brazil

ANEXO D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título da pesquisa - **Estudo exploratório em COVID19 na gestação**

Pesquisador principal – **Rossana Pulcineli Vieira Francisco**

Departamento/Instituto – **Departamento de Obstetrícia e Ginecologia - HCFMUSP**

O coronavírus tornou-se um problema de saúde mundial e muitos detalhes a respeito da infecção por este vírus precisam de esclarecimentos. Sabemos que você tem sintomas suspeitos ou foi infectada por este vírus. Por isso, convidamos você a participar desta pesquisa que investiga como evolui a gravidez, a sua recuperação e tratamento em relação ao coronavírus, os efeitos da doença no sistema cardiovascular, o desenvolvimento do feto e se ocorre passagem do vírus da mãe para o feto. Para isso serão utilizadas as informações que constarão em seu prontuário e do seu bebê após o nascimento. Na ocasião do parto, também serão coletados materiais biológicos (sangue, líquido amniótico e placenta) para investigar a presença do coronavírus.

Avaliaremos também se houve impacto psicológico na sua vida devido ao isolamento social e de você ter apresentado coronavírus. Isso será feito utilizando três questionários que serão aplicados a você presencialmente, por telefone, e-mail ou whatsapp.

Sabe-se que após infecção viral, em alguns indivíduos, os sintomas podem se prolongar por algum tempo e podem aparecer outros sintomas como fadiga intensa, que é a sensação de estar cansado o tempo todo. Para saber se você manterá estes sintomas e apresentará fadiga te avaliaremos em 6 semanas, 3 meses e 6 meses após o parto. Nestes retornos, aplicaremos questionários específicos para investigação de fadiga e caso você concorde colheremos sangue para avaliar substâncias produzidas pelo organismo, chamadas interleucinas, citocinas que participam da resposta inflamatória e de stress frente às infecções. Estas substâncias são dosadas no sangue e poderão nos ajudar a responder o porquê existem diferentes comportamentos em relação aos sintomas e recuperação do coronavírus.

Os resultados desta pesquisa no futuro nos ajudarão a aconselhar e orientar melhor as grávidas que adquirirem esse vírus.

- 1- Hoje faremos algumas perguntas sobre dados pessoais, hábitos de vida, doenças, gravidezes anteriores, uso de medicações e sintomas atuais.
- 2- Para as pacientes que ainda se encontram grávidas aplicaremos os questionários de fadiga e coletaremos sangue para investigação da dosagem das substâncias de resposta a infecção e inflamação (interleucinas e citocinas), hormônios da tireóide e hemograma nos intervalos de 6 semanas, 3 meses e 6 meses após COVID.
- 3- Serão coletados dados da assistência pré-natal (realizada no HCFMUSP ou no HU-USP) e exames laboratoriais e de imagem realizados antes e após o diagnóstico de coronavírus.
- 4- No dia do parto, que poderá ser realizado no HCFMUSP ou no HU-USP, será coletada uma amostra do seu sangue (cerca de 10 mL). Antes de você ser submetida a anestesia, é necessário a punção com agulha fina de uma veia no braço para administração de soro e

medicamentos. Nesse momento, colheremos a amostra do sangue portanto você não terá desconfortos além daqueles que já ocorreriam para o procedimento anestésico. A amostra de sangue coletada será usada para checar a sorologia para coronavírus e parte da amostra ficará armazenada para dosagem das substâncias de resposta a infecção e inflamação (interleucinas e citocinas), hormônios da tireoide, de diabetes e hemograma.

- 5- Durante o parto, antes de romper a bolsa das águas, será coletado 10 mL de líquido amniótico.
- 6- Depois de o bebê nascer e ser entregue ao pediatra, coletaremos também uma amostra do sangue do cordão umbilical que fica na placenta (cerca de 10 mL). No momento do parto, nenhuma amostra será coletada diretamente do bebê, portanto, não há riscos para você e nem para o bebê ao realizarem o procedimento. Esse sangue será armazenado para posterior checagem de sorologia para o coronavírus.
- 7- Será coletada uma amostra da placenta (\pm 5 cm).
- 8- Para os casos de abortamentos ou morte do feto, uma amostra da placenta (\pm 5 cm), *swab* de secreção da garganta e nariz, e amostra de pulmão obtida com agulha bem fina, serão realizadas para checar a presença do coronavírus nos fetos.
- 9- Após o nascimento, será coletado 5 mL de colostro que é o primeiro leite que você produz.
- 10- Será também coletado o exame de coronavírus passando um cotonete na boca do seu bebê após dois dias do nascimento e novamente após 16 dias de vida se ele ainda estiver internado no berçário.
- 11- Agendaremos seus retornos com 6 semanas, 3 meses e 6 meses. Você e seu acompanhante serão ressarcidos por todas as despesas decorrentes da participação na pesquisa. Os retornos terão duração de uma hora com horário agendado para que não tenha atraso em seu atendimento. No dia que antecede o retorno, entraremos em contato para lembrá-la do compromisso. Neste momento serão aplicados os questionários mencionados acima para avaliação psicologia e/ou de fadiga. Se for diagnosticado algum problema psicológico que necessite de tratamento você será encaminhada para que possa se cuidar.
- 12- Os materiais biológicos (sangue, líquido amniótico, placenta, colostro) obtidos para esta pesquisa serão armazenados de acordo com a resolução 441/2011, sob-responsabilidade da instituição e gerenciamento pelo pesquisador responsável. Esses materiais biológicos serão utilizados especificamente para esta pesquisa e o tempo de armazenamento será até a finalização da pesquisa e publicação. Após este período, as amostras serão descartadas.
- 13- Todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo, seu nome não será divulgado em nenhuma publicação, e os dados serão utilizados exclusivamente para os fins desta pesquisa.
- 14- Caso decida participar, não haverá despesas pessoais para você. Também não haverá compensação financeira.
- 15- Você poderá retirar este consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao tratamento que lhe é oferecido na Instituição.

- 16- Você poderá saber os resultados da pesquisa quando ela tiver sido finalizada, basta entrar em contato conosco.
- 17- Em caso de qualquer dano pessoal relacionado a esta pesquisa, você terá direito a assistência e tratamento médico nesta Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
- 18- Você receberá uma via deste termo de consentimento.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Profa. Rossana Pulcineli Vieira Francisco que pode ser encontrada no endereço encontrada na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, sala 10093, na Av. Enéas de Carvalho Aguiar nº 255, Tel. 2661-6209, E-mail: rossana.francisco@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, das 7 às 16h de segunda a sexta feira ou por e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “**Estudo exploratório em COVID19 na gestação**”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Rossana Pulcineli Vieira Francisco) ou pessoa por ela delegada _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

----- Data ____/____/_____
Assinatura do participante /representante legal

Nome do participante/representante legal

----- Data ____/____/_____
Assinatura do responsável pelo estudo

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “**Gestantes com SARS-CoV-2 Positivo: Evolução clínico-laboratorial, passagem transplacentária, resultados gestacionais e neonatais**”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Rossana Pulcineli Vieira Francisco) ou pessoa por ela delegada _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo pesquisador.

----- Data ____/____/____

Assinatura do participante /representante legal

Nome do participante/representante legal

----- Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

APÊNDICE

APÊNDICE

APÊNDICE A - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes positivas e negativas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Adhikari, 2020	EUA	Coorte observacional	P (252) x N (3122)	Prematuridade <37 e <34 sem, PE, PC, CTB não tranquilizadora, DPP, corioamnionite, OF, HPP, mecônio, PIG, Apgar 5° min <4, pH cordão < 7, VMNN, sepse NN	- P > PC (p=0,03)
Li, 2020	China	Caso-controle	S (36) x N (121) (pneumonia)	IG parto, PN, baixo PN, Apgar, SF	- S > Prematuridade (p= 0,031), baixo peso (p= 0,025), Apgar 1° min (p= 0,012)
Nayak, 2020	Índia	Coorte retrospectiva	P (141) x N (836)	Abortamento, morte materna, HPP, hemorragia anteparto, PV instrumentado, PC, Apgar imediato, PN, OF, UTIN	- N > Apgar imediato 4-6, PN 2500-2900g e <1500g, OF, UTIN (p<0,05)
Pirjani, 2020	Irã	Coorte prospectiva	P (66) x N (133)	DMG, PE, RPMO, RCF, OF, PC, polidrâmnio, oligoâmnio, hiperêmese, prematuridade, HPP, infecção puerperal, baixo PN, UTIN, Apgar	- P > PC (p=0,024)
Prabhu, 2020	EUA	Coorte prospectiva	S (15) x A (55) x N (605)	Prematuridade, PC, HPP, tempo de internação materna pós-parto, PN, Apgar 5° min, UTIN, tempo internação RN	- S > Tempo internação RN (p= 0,011), tempo de internação materna pós-parto (p< 0,001), PC (p= 0,044)
Wang, 2020	EUA	Coorte retrospectiva	P (53) x N (760)	Perda sanguínea no parto, HPP >1000mL	P = N
Zhang, 2020	China	Coorte retrospectiva	P (16) x N (45)	IG parto, PC, PN, hemorragia intraparto, uso de uterotônicos no intraparto, SF intraparto, mecônio, prematuridade, asfixia perinatal	- P > Uso de uterotônicos no intraparto (p=0,001)
Arinkan, 2021	Turquia	Coorte prospectiva	P (46) x N (70)	IG parto, PN, Apgar 1° e 5° min	P = N

continua

continuação

APÊNDICE A - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes positivas e negativas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Binte, 2021	Bangladesh	Transversal	P (70) x N (140)	RPMO, prematuridade, PC, RN nativo, baixo PN, Apgar 1° e 5° min	- P > Prematuridade (p=0,001) e PC (p< 0,001)
			- P(1261) x N (30289)		
Blitz, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	- S (268) x N (30289)	Prematuridade	- P > N (p< 0,001) - S > N (p< 0,001)
			- A (993) x N (30289)		- A = N
Cardona-Pérez, 2021	México	Caso-controle	P (70) x N (170)	IG parto, tipo parto, PE, prematuridade, RPMO, OF, internação materna > 6 dias, PN, Apgar 1° e 5° min, reanimação NN, O ₂ ou VM nascimento, UTIN, tempo internação NN, ONN	*diferenças observadas em desfechos neonatais apenas quando separa por positividade do RN
Chornock, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	P (73) x N (935)	Síndromes hipertensivas gestacionais	P = N
Cosma, 2021	Itália	Coorte prospectiva	P (16) x N (105)	Abortamento, RPMO-PT, TPP, PE, RCF, OF, PC, uso vácuoextrator, IG parto, pH cordão, PN, Apgar 1° e 5° min < 7, UTIN, MFF	P = N
			- P (317) x N (1908)		- S > N Prematuridade (p=0,003), SF intraparto (p=0,004)
Crovetto, 2021	Espanha	Coorte prospectiva	- S (100) x A (217)	Abortamento, RCF, MFF, PE, prematuridade, óbito perinatal, SF intraparto, FIG, UTIN, parto induzido, PC, PN, acidose metabólica NN	- S > A Baixo peso extremo (p=0,006)

continua

continuação

APÊNDICE A - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes positivas e negativas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Cruz-Lemini, 2021	Espanha	Coorte prospectiva	A (174) x N (430)	Parto prematuro, OF, RPMO, RPMO-PT, PE, PC, PV instrumentado, HPP, hipertensão gestacional, PN, Apgar 1° e 5° min, pH cordão, UTIN, dias internação RN	- N > RPMO (p= 0,011) - A > UTIN (p=0,001) - P >
Cruz Melguizo, 2021	Espanha	Coorte prospectiva	P (1347) x N (1607)	IG parto, PC, RPMO e RPMO-PT, parto iatrogênico, DPP, HPP, PE moderada e grave, OF, morte materna, Apgar 5° min < 7, pH cordão < 7,1, PN, UTIN, ONN	Prematuridade, PC, parto iatrogênico, RPMO, PE grave (p<0,001) e RPMO-PT (p=0,012), OF (p=0,023), UTIN (p<0,001) - P < IG parto (p<0,001), PN (p=0,001)
De Sisto, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	P (21653) x N (1227981)	Natimortalidade	- P > N (p< 0,001) (variante Delta)
Eltemamy, 2021	Egito	Caso-controle	P (30) x N (60)	Crescimento fetal, SF	P = N
Epelboin, 2021	França	Coorte retrospectiva	P (874) x N (243771)	Morte materna, DMG, placenta prévia, DPP, PE, eclâmpsia, hipertensão gestacional, HPP, prematuridade < 37, 32 e 28 sem, TPP induzido, TPP espontâneo, corioamnionite, SF, PC, OF	- P > Morte materna, PE ou eclâmpsia, hipertensão gestacional, prematuridade < 37, 32 e 28 sem, TPP induzido e espontâneo, SF, PC (p<0,001), HPP (p=0,03), corioamnionite (p=0,007)

continua

continuação

APÊNDICE A - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes positivas e negativas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Gupta, 2021	Índia	Coorte retrospectiva	P (108) x N (3057)	Hemoglobina < 10mg/dL, colestase, PE, DMG, hemorragia anteparto, HPP, prematuridade, PC, morte materna, Apgar 5° min ≤ 7, PN, SF, UTIN, ONN	- P > Prematuridade (p=0,0001), PC, (p<0,0001), Apgar 5° min ≤ 7 (p=0,0199), SF (p=0,0003) - P < PN (p<0,0001)
GuroI-Urganci, 2021	Inglaterra	Coorte retrospectiva	P (3527) x N (338553)	OF, prematuridade, PIG, PE ou eclâmpsia, TP induzido, PC eletivo ou emergência, PV instrumentado, internação materna > 3 dias, UTIN, tempo de permanência RN > 3 dias	- P > OF, parto prematuro, PE ou eclâmpsia, PC eletiva e emergência, internação materna > 3 dias, tempo de permanência RN > 3 dias (p<0,001), UTIN (p=0,03)
Hcini, 2021	Guiana Francesa	Coorte prospectiva	P (137) x N (370)	Prematuridade, nascidos vivos > 25 semanas, OF, mecônio, HPP, hipertonia uterina, PC, CTB alterada no parto, UTI, óbito materno	- P < Nascidos vivos > 25 semanas (p= 0,0012) - P > OF (p=0,0057), HPP (p=0,0193), UTI (p=0,0227)
Izewsky, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	- P (55) x N (460) - S (36) x A (19)	IG parto, desconforto respiratório, suporte ventilatório, sepse NN, UTIN, tempo internação NN, ONN, pH cordão, PN, Apgar 1° e 5° min	- P = N - S = A
Jacoby, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	N (15) x S (15)	Abortamento	N = S

continua

continuação

APÊNDICE A - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes positivas e negativas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Jering, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	P (6380) x N (400066)	PE, HELLP, prematuridade, TPP, natimortalidade, eclâmpsia, PC, UTI, permanência hospitalar > 2 dias, morte materna	- P > N PE, HELLP, prematuridade, TPP, UTI, permanência hospitalar > 2 dias, morte materna (p < 0,001), PC (p = 0,01)
			- P (490) x N (964)		- P > N Prematuridade < 37s (p = 0,035)
Katz, 2021	EUA	Coorte prospectiva	- A (176) x N (400066)	PC, PE, prematuridade < 37 e 34 sem, DPP, permanência hospitalar pós-parto, HPP, desfechos neonatais adversos compostos	- A = N - S > N PC (p=0,016), prematuridade < 37s (p=0,003), permanência hospitalar pós-parto (p < 0,001), desfechos neonatais adversos compostos (p = 0,001)
			- S (314) x N (400066)		
la Cour Freiesleben, 2021	Dinamarca	Coorte retrospectiva	P (16) x N (966)	Abortamento 1º trimestre	P = N
					- P > PV instrumentado (p=0,01), prematuridade (p=0,001), prematuridade por RPMO-PT (p=0,012), prematuridade iatrogênica (p=0,001), RPMO (p=0,009), RPMO-PT (p=0,031), OF (p=0,047), PE moderada (p=0,025) e grave (p=0,008), UTIN (p=0,001)
Martinez-Perez, 2021	Espanha	Coorte prospectiva	P (246) x N (763)	IG parto, PC, PV instrumentado, TPP sem RPMO-PT, prematuridade, prematuridade por RPMO-PT, prematuridade iatrogênica, RPMO, RPMO-PT, OF, DPP, placenta prévia, PE moderada e grave, Apgar 5º min < 7, pH cordão < 7,1, UTIN, ONN	- P < IG parto (p=0,01)

continua

continuação

APÊNDICE A - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes positivas e negativas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Norman, 2021	Suecia	Coorte prospectiva	P (2323) x N (9275)	Resultados NN: O ₂ suplementar, UTIN, tempo de internação, ONN	- P > N O ₂ suplementar, UTIN (*não fornece p)
Rizzo, 2021	Itália	Caso-controle	P (49) x N (98)	<i>Doppler</i> fetal	P = N
Son, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	P (7432) x N (100635)	Prematuridade, natimortalidade, FIG, distúrbios hipertensivos da gravidez, DPP, PC, HPP	P = N
Soto-Torres, 2021	EUA	Caso-controle	- P (106) x N (103) - S (49) x A (57)	Prematuridade < 37 e 35 sem, IG parto, PN, baixo PN, Apgar 1° e 5° min < 6, UTIN, FIG, oligoâmnio, alteração de PBF ou <i>doppler</i>	- P > UTIN (p=0,002), prematuridade < 37 e 35 sem (p=0,01) - P < IG parto (p=0,004)
Steffen, 2021	EUA	Coorte prospectiva	P (61) x N (939)	Prematuridade, RPMO-PT, PE, DPP, corioamnionite, CTB intraparto não tranquilizadora, PC não eletivo, acretismo, HPP, tempo de internação materna, OF, MFF, ONN, sepse NN	P = N
Taghavi, 2021	Irã	Caso-controle	P (55) x N (55)	PC, prematuridade, SF, corioamnionite, DPP, abortamento, episiotomia, HPP, PN, desconforto respiratório, Apgar 5° min < 7, UTIN, ONN	- P > Parto pré-termo (p=0,04)
Timircan, 2021	Romênia	Coorte prospectiva	P (101) x N (238)	PC emergência, Apgar, hipertensão gestacional, PE, RPMO, DMG, anemia pós-parto, infecção pós-parto, laceração perineal, prematuridade, UTIN, sepse NN	- P > PC emergência (p=0,001), prematuridade (p<0,001), RPMO (0,049) - P < Apgar (p=0,02)

continua

continuação

APÊNDICE A – Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes positivas e negativas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Trahan, 2021	Canadá	Coorte prospectiva	P (45) x N (225)	IG parto, prematuridade < 37 e 34 sem, RPMO-PT, SF intraparto, PV instrumentado, PC, PC emergência, PN, baixo peso e muito baixo PN, UTIN	P = N
Villar, 2021	Multinacional (18)	Coorte prospectiva	- P (706) x N (1424) - S (288) x A (418)	Morbimortalidade obstétrica e perinatal composta; hipertensão gestacional, PE, PE grave, HELLP, TPP, UTI, óbito materno, SF, TP induzido e espontâneo, PC, RPMO, IG parto, prematuridade <37 sem, TPP espontâneo, PN, PIG	- P > Morbimortalidade materna (p=0,02) e neonatal (p=0,005), hipertensão gestacional, PE, PE grave, HELLP, UTI, óbito materno, SF, TP induzido, PC, IG parto, prematuridade < 37 sem, PN (*não fornece "p") - S < A < N IG parto (p<0,001) - S e A > N Hipertensão gestacional PE grave, HELLP (*não fornece "p")
Ferrara, 2022	EUA	Coorte retrospectiva	P (1332) x N (42554)	Morbidade materna grave, prematuridade <37, 34 e 32 sem, hipertensão gestacional, PE, DMG, natimortalidade, PC, suporte respiratório NN, UTIN, Apgar 5º min <7, PIG	- P > Prematuridade <37, 34 e 32 sem, morbidade materna grave (p = 0,003)
Khoiwal, 2022	Índia	Coorte prospectiva	- P (60) x N (60) - S (11) x A (49) - L (9) x G (2)	Perda gestacional precoce, oligoâmnio, prematuridade, PC, SF	- P > N Oligoâmnio (p= 0,048) - S > A Prematuridade (p= 0,01)

continua

conclusão

APÊNDICE A - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram o papel da infecção pelo SARS-CoV-2 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes positivas e negativas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Litman, 2022	EUA	Coorte retrospectiva	P (2708) x N (39562)	Prematuridade precoce e tardia, PE, DPP, RPMO, natimortalidade, morte materna	- P > N Prematuridade precoce e tardia, PE, DPP (*não fornece “p”)
McClymont, 2022	Canada	Coorte retrospectiva	P (6012) x N (443184)	PE, PC, prematuridade <37, 34, 32 e 28 sem	- P > Prematuridade <37, 34 e 32 sem (p< 0,001)
Metz, 2022	EUA	Coorte retrospectiva	- P (2352) x N (11752) - A (1038) ou L (728) x N (11752) - M (347) ou G (180) ou C (59) x N (11752)	Morte materna por PE, HPP ou infecção, PC, prematuridade <37 e 32 sem, UTI, permanência hospitalar, desfechos NN compostos	- P > N Morte materna por PE, HPP ou infecção, UTI, prematuridade <37 sem e UTIN - A ou L > N Infecção de parede e PE (*não fornece “p”) - M, G ou C > N Morte materna por PE, HPP ou infecção, UTI, prematuridade <37 e 32 sem, desfechos NN compostos, UTIN (*não fornece “p”)
Molenaar, 2022	EUA	Coorte prospectiva	P (105) x N (591) *apenas sorologia, sempre PCR negativo	IG parto, prematuridade, PIG, UTIN, Apgar 5 ^o min, tempo de internação RN	P = N

A: pacientes assintomáticas para COVID-19; **C:** pacientes com COVID-19 crítica; **CTB:** cardiocardiografia basal; **DMG:** Diabetes Mellitus gestacional; **DPP:** Descolamento Prematuro de Placenta; **G:** pacientes com COVID-19 grave; **HELLP:** *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets* (Hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia; Síndrome HELLP); **HPP:** hemorragia pós parto; **IG:** idade gestacional; **L:** pacientes com COVID-19 leve; **M:** pacientes com COVID-19 moderada; **MFF:** malformação fetal; **N:** pacientes não infectadas pelo SARS-CoV-2; **NN:** neonatal(ais); **OF:** óbito fetal; **ONN:** óbito neonatal; **O₂:** oxigênio; **P:** pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2; **PBF:** Perfil Biofísico Fetal; **PC:** parto cesáreo; **PIG:** Pequeno para a Idade Gestacional; **PE:** Pré-eclâmpsia; **PN:** Peso ao nascimento; **PV:** parto vaginal; **RCF:** Restrição do Crescimento Fetal; **RN:** recém-nascido; **RPMO:** Rotura Prematura de Membranas Ovulares; **RPMO-PT:** Rotura Prematura de Membranas Ovulares Pré-Termo; **S:** pacientes sintomáticas para COVID-19; **SF:** Sofrimento fetal; **TP:** trabalho de parto; **TPP:** Trabalho de Parto Prematuro; **UTI:** Unidade de Terapia Intensiva; **UTIN:** Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; **VM:** ventilação mecânica.

APÊNDICE B - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram a repercussão de sintomas da COVID-19 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes sintomáticas e assintomáticas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Babic, 2020	Arábia Saudita	Coorte retrospectiva	S (93) x A (147)	UTI, morte materna, IG parto, prematuridade, PC eletivo/emergência, CTB não tranquilizadora, PN, Apgar 1° e 5° min, Abortamento, RCF, UTIN	S = A
Li, 2020	China	Caso-controle	S (36) x N (121) (pneumonia)	IG parto, PN, baixo PN, Apgar, SF	- S > Prematuridade (p= 0,031), baixo PN (p=0,025), Apgar 1° min (p=0,012)
London, 2020	EUA	Coorte retrospectiva	S (33) x A (22)	PC, prematuridade <37 e 34 sem, HPP, PE, duração da internação materna	- S > Prematuridade <37 sem (p=0,007)
Prabhu, 2020	EUA	Coorte prospectiva	S (15) x A (55) x N (605)	Parto prematuro, PC, HPP, tempo de internação materna pós-parto, PN, Apgar 5° min, UTIN, duração internação RN	- S > Tempo de internação RN (p=0,011), tempo de internação materna pós-parto (p<0,001), PC (p=0,044)
Verma, 2020	EUA	Coorte retrospectiva	S (89) x A (60)	TP espontâneo e induzido, mecônio, RPMO, SF, UTIN, ONN, reanimação NN, VMNN	- S > UTIN (p=0,001), reanimação NN (p=0,04)
Woodworth, 2020	EUA	Coorte retrospectiva	S (2325) x A (376)	PC, perda gestacional, parto prematuro, UTIN, MFF	S = A
Blitz, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	- P (1261) x N (30289) - S (268) x N (30289) - A (993) x N (30289)	Prematuridade	- P > N (p<0,001) - S > N (p<0,001) - A = N

continua

continuação

APÊNDICE B - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram a repercussão de sintomas da COVID-19 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes sintomáticas e assintomáticas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Crovetto, 2021	Espanha	Coorte prospectiva	- P (317) x N (1908) - S (100) x A (217)	Abortamento, RCF, PE, prematuridade, óbito perinatal, SF intraparto, FIG, UTIN, parto induzido, PC, PN, acidose metabólica NN	- S > N Prematuridade (p=0,003), SF intraparto (p=0,004) - S > A Baixo peso extremo (p=0,006)
Cruz-Lemini, 2021	Espanha	Coorte prospectiva	A (174) x N (430)	Parto prematuro, OF, RPMO, RPMO-PT, PC, PV instrumentado, PE, HPP, hipertensão gestacional, PN, Apgar 1º e 5º min, pH cordão, UTIN, dias de internação RN	- N > RPMO (p=0,011) - A > UTIN (p=0,001)
Gold, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	- S (36) x N (395) - A (55) x N (395)	Natimortalidade, HPP, corioamnionite, endometrite, UTIN, baixo PN, Apgar 5º min < 7	- S = N - A = N
Izewsky, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	- P (55) x N (460) - S (36) x A (19)	IG parto, desconforto respiratório NN, suporte ventilatório NN, sepse NN, tempo de internação NN, ONN, UTIN, pH cordão, PN, Apgar 1º e 5º min	- P = N - S = A

continua

continuação

APÊNDICE B - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram a repercussão de sintomas da COVID-19 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes sintomáticas e assintomáticas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Luo, 2021	China	Coorte retrospectiva	S (25) x A (16)	PC, febre pós-parto, tempo de internação pós-parto, prematuridade, PN, ONN, UTIN	- S > Tempo de internação pós-parto (p=0,007)
Soto-Torres, 2021	EUA	Caso-controle	- P (106) x N (103) - S (49) x A (57)	Prematuridade <37 e 35 sem, IG parto, PN, baixo PN, Apgar 1° e 5° min, UTIN, PIG, oligoâmnio, alteração de PBF ou <i>doppler</i>	- P > UTIN (p=0,002), prematuridade <37 e 35 sem (p=0,01) - P < IG do parto (p=0,004) - P > Morbimortalidade materna (p=0,02) e NN (p=0,005)
Villar, 2021	Multinacional (18)	Coorte prospectiva	- P (706) x N (1424) - S (288) x A (418)	Morbimortalidade obstétrica e NN composta; hipertensão gestacional, PE, PE grave, HELLP, TPP, UTI, óbito materno, SF, TP induzido e espontâneo, PC, RPMO, IG parto, prematuridade <37 sem, TPP espontâneo, PN, PIG	- P > Hipertensão gestacional, PE, PE grave, HELLP, UTI, óbito materno, SF, TP induzido, PC, IG parto, prematuridade <37sem, PN (*não fornece "p") - S < A < N IG no parto (p<0,001) - S e A > N Hipertensão gestacional, PE grave, HELLP (*não fornece "p")
WAPM, 2021	Multinacional (22)	Coorte retrospectiva	S (294) x A (94) - P (60) x N (60)	PC, óbito materno, OF, abortamento, nascidos vivos, PN, prematuridade, UTIN, óbito perinatal, ONN	- S > Prematuridade (p=0,002), PN (p=0,022) - P > N Oligoâmnio (p=0,048)
Khoiwal, 2022	India	Coorte prospectiva	- S (11) x A (49) - L (9) x G (2)	Perda gestacional precoce, oligoâmnio, prematuridade, PC, SF	- S > A Prematuridade (p=0,01)

continua

conclusão

APÊNDICE B - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram a repercussão de sintomas da COVID-19 nos resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes sintomáticas e assintomáticas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Peter, 2022	EUA	Coorte retrospectiva	S (19) x A (15)	Tipo de parto, IG parto, PE, oligoâmnio, PC, óbito materno pós-parto, PN, prematuridade, natimortalidade, Apgar de 1° e 5° min, desconforto respiratório NN, UTIN	S = A
Shams, 2022	Arábia Saudita	Transversal	S (146) x A (248)	UTI, PE, DMG, HPP, complicações pós-parto, complicações perinatais, abortamento, OF, prematuridade, RPMO-PT, OF, baixo PN, RCF, PC	- S > PC, OF, abortamento (p=0,001), UTI (p=0,01)
Vural, 2022	Turquia	Coorte retrospectiva	A (20) x L (41)	IG parto, prematuridade, PIG, UTIN, Apgar 1° e 5° min, tempo de internação RN, ameaça de abortamento, RPMO, RCF, colestase, DMG, PE, OF, PC, parto induzido, desconforto respiratório RN, morte materna, UTIN, ONN	A = L

A: pacientes assintomáticas para COVID-19; **C:** pacientes com COVID-19 crítica; **CTB:** cardiocardiografia basal; **DMG:** Diabetes Mellitus gestacional; **DPP:** descolamento prematuro de placenta; **G:** pacientes com COVID-19 grave; **HELLP:** *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets* (Hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia; Síndrome HELLP); **HPP:** hemorragia pós parto; **IG:** idade gestacional; **L:** pacientes com COVID-19 leve; **M:** pacientes com COVID-19 moderada; **MFF:** malformação fetal; **N:** pacientes não infectadas pelo SARS-CoV-2; **NN:** Neonatal(ais); **OF:** óbito fetal; **ONN:** Óbito neonatal; **O₂:** oxigênio; **P:** pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2; **PBF:** Perfil Biofísico Fetal; **PE:** Pré-eclâmpsia; **PIG:** Pequeno para a Idade Gestacional; **PN:** Peso ao nascimento; **PV:** parto vaginal; **RCF:** Restrição do Crescimento Fetal; **RN:** recém-nascido; **RPMO:** Rotura Prematura de Membranas Oculares; **RPMO-PT:** Rotura Prematura de Membranas Oculares Pré Termo; **S:** pacientes sintomáticas para COVID-19; **SF:** Sofrimento fetal; **TP:** trabalho de parto; **TPP:** trabalho de parto prematuro; **UTI:** Unidade de Terapia Intensiva; **UTIN:** Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; **VM:** ventilação mecânica.

APÊNDICE C - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram a severidade da COVID-19 e os resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes com diferentes intensidades de sintomas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Khoury, 2020	EUA	Coorte prospectiva	- A (102) x L (64)	PC, prematuridade	- A < G PC (p=0,01)
			- A (102) x G (63)		- A < C PC, prematuridade (p<0,001)
			- A (102) x C (12)		
Pierce-Williams, 2020	EUA	Coorte prospectiva	G (44) x C (20)	PE, RCF, natimortalidade, oligoâmnio, infecção, HPP, RPMO-PT, prematuridade < 37 e 34 sem, PC, PN, UTIN, Apgar 5° min, ONN	- C > Prematuridade <37 (p=0,001) e 34 sem (p<0,0001), PC (p=0,009), PN (p<0,001), UTIN (p=0,014), Apgar 5° min (p=0,0067)
Aabakke, 2021	Dinamarca	Coorte prospectiva	L (395) x M ou G (23)	Morte materna, perda gestacional <22 sem, MFF, TP induzido, PC, prematuridade, IG parto, UTIN, PN, Apgar 5° min, pH cordão, ONN	L = M ou G
Eman, 2021	Turquia	Coorte retrospectiva	G (11) x C (8)	Apgar 1° e 5° min, ONN, prematuridade, tipo de parto, IG parto	- G > Apgar 1° min (p=0,042), IG parto (p=0,024)
Lai, 2021	Reino Unido	Coorte retrospectiva	A (696) x L (417)	PE, prematuridade <37, 32 e 28 sem	- G > A PE (p<0,001)
			x M (72)		- A ou L < M ou G PE (p<0,001)
			x G (38)		- G > M > L > A PE (p=0,017), prematuridade <37,32, 28 sem (p<0,0001)
					- M ou G > A Prematuridade (p<0,001)

continua

continuação

APÊNDICE C - Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram a severidade da COVID-19 e os resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes com diferentes intensidades de sintomas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Lokken, 2021	EUA	Coorte prospectiva	L (77) x G ou C (11)	Prematuridade, IG parto, TPP, RPMO-PT, PC, parto por COVID-19, DMG, PE, SF, baixo PN, UTIN	- G ou C > Prematuridade, parto por COVID-19, sofrimento fetal (p<0,001), baixo PN (p=0,001), UTIN (p=0,01)
Metz, 2021	EUA	Coorte retrospectiva	A (579) x L (326) x M (173) x Gr (98) x C (43)	Óbito materno e perinatal, UTI, UTIN, HPP, PN, PC, síndromes hipertensivas	- G ou C < IG parto (p<0,01), PN (p<0,001) - A = L ou M - G e C > A Óbito materno, UTI, UTIN, PC, síndromes hipertensivas, ONN (p<0,001), HPP (p=0,008)
Barbero, 2022	Espanha	Coorte retrospectiva	L (externas, 49) x G (internadas, 42)	PE, DMG, complicações pós-parto, IG parto, prematuridade <32 sem, parto espontâneo ou induzido, PC, PN, Apgar 5° min, pH cordão	- G > PC (p=0,012), IG parto (p=0,036)
Dileep, 2022	Emirados Árabes Unidos	Coorte retrospectiva	A ou L (147) x M ou G (53)	Prematuridade, PN, UTIN	- M ou G > Prematuridade, PN, UTIN (p<0,001)
Khoiwal, 2022	Índia	Coorte prospectiva	- P (60) x N (60) - S (11) x A (49) - L (9) x G (2)	Perda gestacional precoce, oligoâmnio, prematuridade, PC, SF	- P > N Oligoâmnio (p= 0,048) - S > A Prematuridade (p= 0,01)

continua

conclusão

APÊNDICE C- Resultados analisados pelos estudos primários que avaliaram a severidade da COVID-19 e os resultados gestacionais e neonatais: comparação entre pacientes com diferentes intensidades de sintomas

Autor / ano	País	Tipo de estudo	Tipo de comparação (n)	Desfechos analisados	Conclusão / observação
Metz, 2022	EUA	Coorte retrospectiva	- P (2352) x N (11752)	Morte materna por PE, HPP ou infecção, PC, prematuridade < 37 e 32 sem, UTI, permanência hospitalar, desfechos NN compostos	- P > N Morte materna por PE, HPP ou infecção, UTI, prematuridade <37 sem e UTIN
			- A (1038) ou L (728) x N (11752)		- A ou L > N Infecção e PE
			- M (347) ou G (180) ou C (59) x N (11752)		- M, G ou C > N Morte materna por PE, HPP ou infecção, UTI, prematuridade <37 e 32sem, desfechos NN compostos, UTIN (*não fornece p)
Vimercati, 2022	Itália	Transversal	- A (74) x L (24) x M (18) x G (5)	DMG, PE, tipo de parto, PC emergência ou eletivo, prematuridade, desconforto respiratório NN	- G > L ou M PC emergência (p<0,002) - G ou M > A ou L Prematuridade (p=0,01), desconforto respiratório NN (p=0,03)
Vousden, 2022	Reino Unido	Coorte prospectiva	L (2903) ou M (917) x G (616)	IG parto, prematuridade <37, 34, 32 e 28 sem, tipo de parto, PC, PE, morte materna, natimortalidade, UTIN, ONN	- G > Prematuridade < 28 e 32 sem, natimortalidade, UTIN (*não fornece p)

A: pacientes assintomáticas para COVID-19; **C:** pacientes com COVID-19 crítica; **CTB:** cardiocardiografia basal; **DMG:** Diabetes Mellitus gestacional; **DPP:** descolamento prematuro de placenta; **G:** pacientes com COVID-19 grave; **HELLP:** *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets* (Hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia; Síndrome HELLP); **HPP:** hemorragia pós parto; **IG:** idade gestacional; **L:** pacientes com COVID-19 leve; **M:** pacientes com COVID-19 moderada; **MFF:** malformação fetal; **N:** pacientes não infectadas pelo SARS-CoV-2; **OF:** óbito fetal; **ONN:** Óbito neonatal; **O₂:** oxigênio; **P:** pacientes infectadas pelo SARS-CoV-2; **PC:** parto cesáreo; **PE:** Pré-eclâmpsia; **PIG:** Pequeno para a Idade Gestacional; **PN:** peso ao nascimento; **RCF:** Restrição do Crescimento Fetal; **RN:** recém-nascido; **RPMO:** Rotura Prematura de Membranas Ovulares; **RPMO-PT:** Rotura Prematura de Membranas Ovulares Pré Termo; **S:** pacientes sintomáticas para COVID-19; **TP:** trabalho de parto; **TPP:** trabalho de parto prematuro; **UTI:** Unidade de Terapia Intensiva; **UTIN:** Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; **VM:** ventilação mecânica.