



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA FILIPA PONTES AZEVEDO

***Riscos Materno-Fetais da Infecção SARS-CoV-2 na
Gravidez: o conhecido e o desconhecido***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Dr.^a ANA FILIPA RODRIGUES FERREIRA

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ PAULO ACHANDO SILVA MOURA

FEVEREIRO/2022

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Riscos Materno-Fetais da Infecção SARS-CoV-2 na Gravidez: o conhecido e o desconhecido

Maternal-Fetal Risks of SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy: the known and the unknown

Autores

Joana Filipa Pontes Azevedo ¹

Ana Filipa Rodrigues Ferreira, MD ^{1,2}

José Paulo Achando Silva Moura, MD, PhD ^{1,2}

Afilições

1- Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Celas – Coimbra

2- Serviço de Obstetrícia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra

Endereço de correio eletrónico:

joanafilipaazevedo1997@gmail.com

Índice

RESUMO	5
ABSTRACT	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	9
INTRODUÇÃO.....	10
MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
DISCUSSÃO.....	13
1. O VÍRUS SARS-CoV-2	13
1.1. Fisiopatologia e Mecanismos de Infecção	13
1.2. Transmissão da Doença	14
1.3. Manifestações Clínicas da COVID-19.....	15
2. COVID-19 E A GRAVIDEZ.....	15
2.1. Suscetibilidade da Grávida à Infecção SARS-CoV-2	15
2.2. Manifestações Clínicas da COVID-19 na Grávida	17
2.3. Transmissão Vertical.....	18
2.4. Riscos Materno-Fetais e Neonatais da COVID-19	20
2.5. Abordagem à Grávida com COVID-19 e Prevenção na Gravidez	28
CONCLUSÃO	34
AGRADECIMENTOS.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

Resumo

O novo coronavírus SARS-CoV-2 foi reportado pela primeira vez em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China. Desde então, assistimos à sua propagação à escala mundial, o que determinou o desenvolvimento de uma pandemia que coloca desafios únicos aos sistemas de saúde e aos profissionais de saúde responsáveis pela gestão dos doentes, nomeadamente as grávidas. É, por isso, de maior importância, analisar a informação presente na literatura atual sobre a infecção SARS-CoV-2 na gravidez e estabelecer princípios gerais de abordagem à grávida com COVID-19. O objetivo deste trabalho foi analisar e sistematizar os riscos materno-fetais e neonatais da infecção SARS-CoV-2.

O risco de doença grave por COVID-19 parece ser superior em mulheres grávidas comparativamente à população em geral, com um aumento do risco de admissão em Unidade de Cuidados Intensivos, de necessidade de ventilação mecânica invasiva, de suporte ventilatório com oxigenação por membrana extracorporal e de morte.

A COVID-19 na gravidez pode condicionar complicações maternas e fetais. As mais frequentemente reportadas são o parto pré-termo e o parto por cesariana. A causa do parto pré-termo é maioritariamente iatrogénica. Apesar da infecção SARS-CoV-2 não ser uma indicação formal, uma elevada percentagem das grávidas infetadas tem o parto por via abdominal, para melhor controlo da infecção, gestão do parto e cuidados pós-natais. A evidência atual sugere que a transmissão vertical da infecção SARS-CoV-2 é possível. No entanto, os mecanismos são, ainda, incertos. A maioria das infeções são adquiridas no pós-parto e o prognóstico é bastante favorável. A admissão em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais e a morte neonatal são acontecimentos muito raros.

Na sala de partos, a clampagem tardia do cordão umbilical e o contacto pele a pele devem continuar a ser prática comum, mesmo em grávidas infetadas, cumprindo todas as medidas de proteção para evitar a infecção do recém-nascido e dos profissionais de saúde. As mães com COVID-19, se com condições para tal, devem ser encorajadas a amamentar os seus filhos na primeira hora após o nascimento.

Ainda que se constate uma extensa literatura sobre o tema, algumas questões encontram-se, ainda, por responder. Os mecanismos envolvidos na transmissão vertical e os potenciais efeitos, a longo prazo, da infecção neonatal são desconhecidos e merecem ser explorados.

A pandemia COVID-19 representa uma ameaça à saúde das mulheres grávidas. As estratégias de prevenção são essenciais, particularmente a vacinação. Para melhorar

os resultados maternos e neonatais, é fundamental uma abordagem multidisciplinar à grávida e ao recém-nascido, no tratamento e gestão de complicações.

Palavras-chave: COVID-19; Infecção SARS-CoV-2; Gravidez; Complicações materno-fetais; Transmissão vertical.

Abstract

The novel coronavirus SARS-CoV-2 was first reported in December 2019 in the city of Wuhan, China. Since then, we have seen its spread worldwide, which has led to the development of a pandemic that poses unique challenges to health systems and the healthcare professionals responsible for managing patients, particularly pregnant women. It is, therefore, of utmost importance to analyze the information present in the current literature on SARS-CoV-2 infection in pregnancy and to establish general principles of approach to pregnant women with COVID-19. The aim of this work was to analyze and systematize the maternal-fetal and neonatal risks of COVID-19.

The risk of severe illness from COVID-19 seems to be higher in pregnant women compared to the general population, with an increased risk of admission to the Intensive Care Unit, need for invasive mechanical ventilation, ventilatory support with extracorporeal membrane oxygenation and death.

COVID-19 in pregnancy can lead to maternal and fetal complications. The most frequently reported ones are preterm birth and cesarean section. The cause of preterm birth is mostly iatrogenic. Although SARS-CoV-2 infection is not a formal indication for caesarean section, a high percentage of infected pregnant women end up having an abdominal delivery for better infection control and management of delivery and postnatal care. Current evidence suggests that vertical transmission of SARS-CoV-2 infection is possible. However, mechanisms are still uncertain. Most infections are acquired postpartum and the prognosis is favorable. Admission to the Neonatal Intensive Care Unit and neonatal death are very rare events.

In the delivery room, late clamping of the umbilical cord and skin-to-skin contact should continue to be a common practice, even in infected pregnant women, complying with all protective measures to avoid infection of the newborn and healthcare professionals. Mothers with COVID-19, if able to, should be encouraged to breastfeed their children shortly after birth.

Although there is an extensive literature on the subject, some questions remain to be answered. The mechanisms involved in vertical transmission and the potential long-term effects of neonatal infection are still unclear and deserve further investigation.

COVID-19 pandemic represents a threat to pregnant women's health. Preventive strategies are essential, particularly vaccination. A multidisciplinary approach is advisable for the treatment and management of both mother and newborn complications in order to achieve better outcomes.

Key-words: COVID-19; SARS-CoV-2 infection; Pregnancy; Maternal-fetal complications; Vertical transmission.

Lista De Abreviaturas e Siglas

ARDS: Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

ARN: Ácido Ribonucleico

ARNm: Ácido Ribonucleico mensageiro

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

COVID-19: Doença por Coronavírus - 2019

ECA2: Enzima de Conversão da Angiotensina 2

IL- 6: Interleucina - 6

INF-1: Interferão Tipo 1

MERS: Síndrome Respiratória do Médio Oriente

MERS-CoV: Síndrome Respiratória do Médio Oriente - Coronavírus

OMS: Organização Mundial da Saúde

RCF: Restrição de Crescimento Fetal

RT-PCR: *Real Time - Polymerase Chain Reaction*

SARS-CoV: Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2

TAC: Tomografia Axial Computorizada

Th: Células T *Helper*

TMPRSS2: Serina Protease Transmembranar 2

Treg: Células T Reguladoras

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

Introdução

A doença por Coronavírus (COVID-19) é uma infecção zoonótica causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2). Desde o seu aparecimento no final de dezembro de 2019, a doença disseminou-se rapidamente à escala global, tornando-se um dos maiores desafios de saúde do século.

O vírus SARS-CoV-2 foi isolado pela primeira vez na cidade de Wuhan, na China, através da sequenciação de amostras das vias respiratórias de indivíduos com pneumonia cuja etiologia era desconhecida.¹ A 11 de fevereiro de 2020, o Comité Internacional de Taxonomia de Vírus, reconheceu a etiologia desta infecção e designou-a “Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus 2” (SARS-CoV-2). Ao mesmo tempo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) denominou a doença COVID-19.² Sabe-se que os primeiros casos da doença tinham em comum a passagem pelos mercados de rua de Wuhan, onde a venda de animais vivos possibilitou a transmissão deste vírus para o seu reservatório inicial - o morcego - através de um animal hospedeiro, ainda não identificado.¹ Tal facilitou a adaptação e a capacidade do vírus para ultrapassar barreiras de espécies e, assim, infetar humanos.¹ A 11 de março de 2020, a OMS declarou oficialmente o estado pandémico da doença.¹ Até ao presente momento, registam-se mais de 356 milhões de infeções pelo novo coronavírus e mais de 5,6 milhões de vítimas mortais em todo o mundo.³ A nível nacional, foram reportados até à data mais de 2,2 milhões de novos casos e mais de 19 mil mortes.⁴

A COVID-19 não é a primeira eclosão de doenças respiratórias causadas por coronavírus. Os coronavírus humanos estão entre os patógenos mais causadores de infeções respiratórias virais. Nas últimas duas décadas, o mundo experienciou o aparecimento de três epidemias de vírus pertencentes a esta família: a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) causada pelo vírus SARS-CoV, a Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS) causada por MERS-CoV e, atualmente, a COVID-19.⁵ Apesar de estes vírus se associarem mais frequentemente a constipações banais, as duas primeiras crises epidémicas associaram-se a elevadas taxas de letalidade (10% e 37% respetivamente).^{6,7} Comparativamente a estas duas entidades, a COVID-19 parece ser menos letal, mas com maior índice de transmissibilidade.^{8,9} Estudos anteriores demonstraram a ocorrência de complicações maternas e neonatais associadas à infecção pelo vírus SARS-CoV, tais como abortamento espontâneo, parto pré-termo, restrição de crescimento fetal (RCF), entubação endotraqueal e admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).⁶ Extrapolando os efeitos conhecidos de infecção por outros vírus no final da gravidez, será de esperar que a COVID-19 esteja

também associada a resultados adversos como a RCF ou o parto pré-termo. Apesar da patogénese da COVID-19 ainda não ser totalmente conhecida, sabe-se que a estrutura do domínio de ligação do recetor do vírus SARS-CoV-2 é semelhante à do vírus SARS-CoV, o que sugere que possam partilhar os mesmos mecanismos de infeção e apresentar *outcomes* materno-fetais semelhantes.^{10,11}

A COVID-19 é uma doença multissistémica com um espetro clínico amplo. Embora a maioria dos infetados desenvolva doença leve ou moderada, com recuperação sem necessidade de tratamento específico ou hospitalização, a infeção por SARS-CoV-2 pode causar doença grave com desenvolvimento de pneumonia.¹² Uma pequena proporção dos infetados com doença crítica (infeção respiratória grave ou falência multiorgânica) pode mesmo morrer devido à infeção.

As mulheres grávidas, tal como a restante população, apresentam risco de contrair a infeção. Contudo, é inegável que a gravidez insere estas mulheres numa categoria única, diferente das demais. Desde janeiro de 2020 até janeiro de 2022 foram reportados quase 167 mil casos de COVID-19 em grávidas, nos Estados Unidos da América, que resultaram em 267 mortes.¹³ As grávidas são conhecidas por apresentarem uma maior vulnerabilidade a doenças infecciosas. Assim, com base nas experiências passadas de gestações complicadas com infeção pelos diferentes coronavírus, as mulheres grávidas foram consideradas também potencialmente vulneráveis a infeções graves por SARS-CoV-2. Mulheres grávidas infetadas com SARS-CoV apresentaram internamentos de maior duração, tinham maior probabilidade de admissão em UCI e eram três vezes mais propensas a necessitar de ventilação mecânica invasiva.¹⁴ Ao contrário da SARS, a mortalidade e a morbilidade entre mulheres grávidas e não grávidas com MERS era equiparável.^{7,14} Contudo, a rápida evolução da pandemia, assim como a ampla variedade na clínica da infeção, faz com que os dados descritos em mulheres grávidas com COVID-19 sejam ainda limitados. Apesar disso, as evidências atuais sugerem que a infeção por SARS-CoV-2 tem menor probabilidade de doença grave, comparativamente com a SARS e a MERS.¹⁴

O objetivo desta revisão é analisar a literatura relativa à infeção SARS-CoV-2 na gravidez. Pretende-se resumir o conhecimento atual em relação à doença COVID-19, no que diz respeito à sua epidemiologia, fisiopatologia e manifestações clínicas, assim como discutir o seu potencial impacto no decurso da gravidez, na transmissão materno-fetal e no período neonatal. Serão, ainda, abordadas estratégias de vacinação na grávida, estratégias de mitigação, bem como potenciais terapêuticas para tratamento da infeção na grávida.

Materiais e Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura através de uma pesquisa abrangente nas bases de dados MEDLINE, *Web of Science* e EMBASE. A metodologia do trabalho inclui a análise, descrição e organização da informação existente na literatura sobre o tema.

A estratégia da pesquisa envolveu uma combinação de palavras-chave e *MeSH terms*, tais como COVID-19, SARS-CoV-2, gravidez, coronavírus, complicações materno-fetais e transmissão vertical. A equação da pesquisa realizada foi ((("COVID-19"[Mesh]) AND/OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh]). Na pesquisa foram incluídos artigos nos idiomas português e inglês, publicados durante o período de 2020 até setembro de 2021.

Discussão

1. O vírus SARS-CoV-2

1.1. Fisiopatologia e Mecanismos de Infecção

O vírus SARS-CoV-2 pertence à família dos Coronavírus (*Coronaviridae*).¹⁵ Tal como os restantes vírus da sua família, é um vírus de ácido ribonucleico (ARN), de cadeia simples de sentido positivo.^{15,16} A sua morfologia é redonda e apresenta um envelope na sua superfície.¹⁵ O seu tamanho varia entre 26 e 32 kilobases, com um diâmetro que pode variar entre 65 e 125 nm.^{15,16} Os coronavírus são classificados em quatro géneros: Alfa (α), Beta (β), Gama (γ) e Delta (δ).^{15,16} O vírus SARS-CoV-2 pertence ao género Beta (β), subgrupo 2B e apresenta uma aparência em coroa na sua superfície.^{15,16} A sequência genética do SARS-CoV-2 é partilhada em cerca de 80% com o vírus SARS-CoV e em cerca de 50% com o MERS-CoV.^{16,17}

O ciclo de vida do vírus SARS-CoV-2 inicia-se com a sua adesão aos recetores das células do hospedeiro.¹ Assim como no vírus SARS-CoV, a fisiopatologia da infecção do SARS-CoV-2 relaciona-se com a Enzima de Conversão da Angiotensina 2 (ECA2).^{11,18} Esta enzima, ao atuar como um recetor funcional nas células epiteliais alveolares do tipo 2, funciona como uma porta de entrada para o vírus nas vias aéreas.¹⁸ Ao utilizar esta enzima, o vírus diminui a expressão da mesma a nível das células pulmonares, o que conduz a perda da sua função e posterior lesão pulmonar aguda.¹⁹

O vírus SARS-CoV-2 expressa a proteína S (*spike*) na superfície, o que lhe confere a aparência “em coroa”.²⁰ Esta proteína tem duas subunidades: S1 e S2. A subunidade S1 consiste num domínio amino-terminal e num domínio de ligação ao recetor.²⁰ Esse domínio de ligação apresenta uma forte afinidade com o recetor ECA2, utilizando o mesmo para dar início ao processo de infecção.²⁰ A subunidade S2 consiste numa região de peptídeo de fusão e duas regiões de repetição HR1 e HR2.²⁰ Para clivar a proteína S e, assim, permitir a fusão da sua membrana com a membrana da célula, o vírus depende da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2).¹⁸ De seguida, através de mecanismos de endocitose, o vírus penetra na célula, fundindo-se com a membrana celular.¹ Dentro do endossoma, a subunidade S1 da proteína S é clivada, expondo o peptídeo de fusão, que se insere na membrana do hospedeiro. A região S2 da proteína S dobra-se sobre si mesma para juntar as regiões HR1 e HR2.²⁰ Tal faz com que, após a adesão ao recetor ECA2, o genoma viral e a nucleocápside sejam libertados no citoplasma da célula.²¹ No compartimento intracelular, o ARN viral entra no núcleo para

replicação.¹ As proteínas virais originadas pelo ARN mensageiro (ARNm) viral são posteriormente maturadas, armazenadas em vesículas, transferidas para a membrana celular e libertadas da célula.¹⁷ Visto que o vírus utiliza o recetor ECA2 para a entrada na célula e a serina protease TMPRSS2 para ligação (*priming*) à proteína S, para a infeção ocorrer, é necessária uma co-expressão dos genes ECA2 e TMPRSS2.¹⁸ A expressão da ECA2 ocorre em diversos sistemas e órgãos, como o coração, o trato gastrointestinal, o urinário e o respiratório.²² Como tal, todos os órgãos onde a expressão de ECA2 seja significativa, são possíveis alvos à infeção por SARS-CoV-2.²²

O vírus SARS-CoV-2 é um vírus citopático, ou seja, a sua presença provoca mudanças morfológicas na célula hospedeira.²⁰ Neste caso, o vírus induz a morte celular da mesma através do processo de piroptose.²³ A piroptose é uma forma de morte celular programada mediada pela extensa atividade inflamatória e funciona como um desencadeante para uma resposta inflamatória subsequente das células vizinhas.²⁰ Essa resposta pró-inflamatória inclui a secreção de citocinas e quimiocinas tais como a interleucina - 6 (IL- 6), a quimiocina com motivo C-X-C 10 e o interferão tipo 1 (INF-1), que induzem uma ação de quimiotaxia sobre os monócitos, os macrófagos e as células T até ao local da infeção.²³ Na maioria das infeções, as células do sistema imunitário recrutadas são suficientes para debelar a infeção. Contudo, em alguns doentes, verifica-se uma resposta imunológica disfuncional, que resulta numa "tempestade de citocinas".²⁰ A excessiva inflamação pode danificar a integridade pulmonar e provocar uma infeção pulmonar grave. Pode, igualmente, afetar outros órgãos e sistemas e conduzir a falência multiorgânica, o que se observa em doentes criticamente afetados pela COVID-19.²³

1.2. Transmissão da Doença

O SARS-CoV-2 é considerado um vírus altamente contagioso.²⁴ O seu período de incubação varia entre 2 e 14 dias, sendo que os sintomas aparecem, em média, ao 5º dia após a infeção.^{20,24} A sua transmissão ocorre através de gotículas respiratórias, emitidas em ações como tossir, falar ou espirrar^{20,25} mas pode também advir do contacto com objetos ou superfícies contaminadas.²⁵ A via fecal-oral é uma possível via de infeção uma vez que já foi relatada a presença de SARS-CoV-2 em amostras de fezes.²⁰ Os principais transmissores da doença são os portadores sintomáticos, embora os portadores assintomáticos também possam transmitir a infeção.²⁶

1.3. Manifestações Clínicas da COVID-19

O espectro de sintomas de doentes infetados com COVID-19 é muito amplo e pode variar desde assintomático ou doença leve (sintomas semelhantes a uma gripe) até doença severa, com necessidade de hospitalização, oxigenoterapia e ventilação mecânica invasiva em estados críticos.¹ Os sintomas mais frequentemente relatados são febre, tosse não produtiva, fadiga, dispneia, cefaleias, mialgias ou artralguas, disfunção olfatória e gustatória, náuseas, vômitos ou diarreia.^{1,8} Apesar de na grande maioria dos casos a infecção por SARS-CoV-2 ser inócua, esta pode também suscitar diversas complicações e causar sequelas graves, entre as quais a síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS) grave, infeções do trato respiratório inferior graves, coagulopatias, doenças vasculares, alterações neurológicas como hipósmia/anósmia ou hipogeusia/ageusia, doença renal, síndrome de *Kawasaki* (em crianças) e morte.¹ A principal causa de morte em doentes com COVID-19 em estado crítico é a ARDS.¹⁶ A severidade da doença está relacionada com a idade e com as comorbilidades do doente. Indivíduos com mais de 60 anos e comorbilidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus e obesidade têm maior risco de desenvolvimento de formas graves da doença, assim como maior probabilidade de sequelas.⁸

2. COVID-19 e a Gravidez

2.1. Suscetibilidade da Grávida à Infecção SARS-CoV-2

No decorrer da gravidez ocorrem inúmeras alterações fisiológicas maternas nomeadamente no sistema circulatório, respiratório, hematológico, imunológico, endócrino e reprodutivo que podem condicionar maior suscetibilidade a infeções graves durante a gestação.²⁷

A elevação significativa dos níveis de hormonas esteroides, tal como a progesterona, provoca um relaxamento dos ligamentos costais torácicos, permitindo alterações na configuração do tórax e um movimento ascendente do diafragma, motivado, em parte, pelo aumento do volume do útero gravídico.²⁸ Assim, o posicionamento do diafragma a um nível cerca de 4 centímetros superior e o alargamento do ângulo subcostal de cerca de 2 centímetros irão provocar alterações a nível do sistema respiratório, nomeadamente nos volumes pulmonares da grávida.²⁹ A redução do volume torácico provoca uma diminuição da capacidade residual funcional nos volumes expiratórios e nos volumes residuais em cerca de 30%. Esta diminuição é compensada com um aumento do volume corrente de cerca de 30-40%²³, através da estimulação do centro

respiratório pelos recetores de progesterona, localizados no hipotálamo.²⁸ A redução da capacidade pulmonar total, assim como a incapacidade de eliminar eficazmente as secreções respiratórias, podem tornar as grávidas mais suscetíveis a infeções respiratórias graves, nomeadamente à COVID-19.²³ O facto de existir um aumento da ventilação/minuto durante a gravidez pode também conduzir a dispneia mais facilmente em caso de infeção.²⁹

Durante a gravidez ocorrem também mudanças a nível hematológico. Observa-se uma alteração na produção dos fatores da coagulação, nomeadamente um aumento da produção dos fatores I, II, VII, VIII, IX e uma diminuição da produção dos fatores XI e XIII.²⁹ O tempo de tromboplastina parcial ativada e o tempo de protrombina encontram-se igualmente diminuídos.²⁹ Sabe-se que a COVID-19, na população em geral, se associa a elevadas taxas de eventos tromboembólicos.²³ Assim, como a gravidez é considerada um estado de hipercoagulabilidade, as mulheres grávidas com COVID-19 apresentam fatores de risco sinérgicos para trombose.³⁰ Além disso, a presença de níveis aumentados de certos fatores da coagulação, como a plasmina, podem estar implicados na patogénese da infeção SARS-CoV-2, na medida em que esta pode clivar uma região na proteína S a nível extracelular, aumentando a sua virulência e capacidade de infeção.³¹

Pensa-se que a imunidade materna durante a gravidez possa ter influência na infeção SARS-CoV-2. O sistema imunitário da grávida deve ser capaz de criar e manter uma tolerância aos antigénios alogénicos do feto, enquanto mantém a capacidade de reconhecimento e proteção contra agentes patogénicos externos.³² As células T Reguladoras (*Treg*) e as células T *Helper* 17 (*Th17*) são intervenientes ativos no estabelecimento e manutenção do estado imunológico singular da gravidez.³² As células *Treg* possibilitam o crescimento e o desenvolvimento do feto alogénico³³, enquanto as células *Th17* estão envolvidas na defesa contra os vários agentes infecciosos. Durante a gravidez, é expectável um aumento da razão *Treg/Th17*, graças a um aumento da produção das células *Treg*, pois o aumento da produção das mesmas garante a tolerância imunológica materno-fetal.³⁴ Pelo contrário, um aumento dos níveis de células *Th17*, associa-se a desfechos desfavoráveis, nomeadamente a rejeição do aloenxerto fetal.^{32,35} Por estes motivos, é de esperar que a desregulação do equilíbrio entre as células *Treg* e *Th17* possa ser um dos mecanismos responsáveis pelos resultados adversos da gravidez complicada com COVID-19, já que contribui para a inflamação sistémica descontrolada (“tempestade de citocinas”). Por outro lado, acredita-se que ocorra uma alteração na resposta inflamatória aos vírus durante a gravidez, devido a uma mudança na população de células T CD4+ em direção ao fenótipo *T helper* 2 (*Th2*)

em relação a *T helper 1 (Th1)*, que diminui a resposta imune celular e a eliminação das células infetadas.²³ Verificam-se ainda outras mudanças no decurso da gravidez, tais como a diminuição de células *natural killer* circulantes, que desempenham um papel chave na imunidade inata, e a diminuição de células dendríticas plasmocitóides, cruciais para a produção de INF-1.²³ Estas alterações podem também ter implicação no curso clínico da infecção SARS-CoV-2 durante a gravidez.

Em suma, todas estas adaptações fisiológicas parecem aumentar a suscetibilidade à infecção SARS-CoV-2 na grávida. Na mulher grávida, fatores como a idade materna avançada, índice de massa corporal elevado, hipertensão crónica e diabetes prévia à gestação podem condicionar maior severidade da infecção.^{36,37}

2.2. Manifestações Clínicas da COVID-19 na Grávida

O espectro de sintomas da COVID-19 em mulheres grávidas é semelhante ao de mulheres não grávidas.^{38,39} Os estudos demonstram que a pneumonia da COVID-19 nas grávidas apresenta um padrão clínico e imagiológico idêntico ao de doentes adultas não grávidas com COVID-19.²⁷ Num estudo descritivo que incluiu 241 grávidas que desenvolveram COVID-19 durante a gravidez, Khoury *et al.* 2020⁴⁰ reportaram que 61% das mulheres eram assintomáticas na altura do parto e apenas 26% apresentavam, ainda, sintomas leves. Nesse estudo, nas grávidas sintomáticas, os sintomas mais comumente reportados foram tosse (22,4%), seguido de febre (19,1%) e dispneia (7,9%), semelhante aos sintomas reportados na população não grávida. No entanto, as mulheres grávidas e as que estiveram recentemente grávidas com COVID-19 apresentam um risco aumentado de doença grave comparativamente a doentes não grávidas.³⁶ Os dados disponíveis indicam um aumento do risco de admissão em UCI, de necessidade de ventilação mecânica invasiva, de suporte ventilatório (ECMO) e de morte.^{36,41}

Em termos laboratoriais, não foram reportadas diferenças significativas comparativamente a mulheres não grávidas com COVID-19. Assim, é expectável uma grávida com COVID-19 apresentar um aumento dos parâmetros inflamatórios, com leucocitose ($> 8 \times 10^9/L$)⁴², elevação da proteína C reativa ($> 10 \text{ mg/L}$) e da velocidade de sedimentação eritrocitária.²⁷ Pelo contrário, o número absoluto de linfócitos encontra-se geralmente diminuído.²⁷ O recrutamento de células do sistema imunitário da corrente sanguínea para o espaço pulmonar e a infiltração de linfócitos nas vias aéreas pode justificar a ocorrência de linfopenia.²⁰ Pode, ainda, observar-se alguns casos de trombocitopenia, hipoalbuminémia, elevação da ferritina, dos D-dímeros e uma ligeira

elevação das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase.^{27,38}

Em casos de suspeita de envolvimento pulmonar pode realizar-se uma tomografia axial computadorizada (TAC) torácica, que pode, em casos de pneumonia, mostrar opacidades em vidro despolido em um ou ambos os campos pulmonares.^{27,28,39} Contudo, os efeitos teratogénicos da radiação ionizante utilizada na TAC não são negligenciáveis. Como tal, a modalidade de imagem a realizar inicialmente na grávida com suspeita de complicações respiratórias é a radiografia do tórax, visto que apresenta a menor dose de radiação fetal.^{27,43}

2.3. Transmissão Vertical

Uma das questões mais relevantes sobre os efeitos da COVID-19 na gravidez é a possibilidade de transmissão do vírus SARS-CoV-2 para o feto. Certos patógenos atravessam a barreira placentária e causam infeção fetal, como é o caso do Citomegalovírus, Herpes Simplex, Varicela Zoster e Zika.⁴⁴ A infeção fetal pode levar ao desenvolvimento de síndromes congénitas, com taxas de transmissão e gravidade variáveis, dependendo do patógeno e da idade gestacional do feto aquando da infeção.^{23,45} A taxa e o risco de transmissão vertical parecem aumentar com a idade gestacional.⁴⁶

A transmissão vertical ocorre quando uma grávida infetada transmite a infeção para o seu feto. Essa transmissão pode ocorrer em três momentos: durante o período embriofetal, no período intraparto ou no período pós-parto. Durante o período embriofetal, a via de transmissão da infeção é, ainda, mal compreendida. No entanto, julga-se que a transmissão possa ocorrer através da circulação feto-placentar. A infeção vertical por um vírus é um processo que depende de vários fatores, entre os quais a permissividade celular do vírus aos componentes da placenta.^{45,47} Existem vários mecanismos potencialmente envolvidos na transmissão do vírus ao feto através da circulação feto-placentar. A placenta humana é hemocorial, o que significa que o sangue materno está em contacto direto com as vilosidades coriónicas da placenta.²³ Deste modo, a transmissão pode ocorrer por lesão direta da árvore vilosa com roturas na camada protetora de sinciotrofoblasto, pela propagação do endotélio materno infetado para o trofoblasto extra-viloso, por tráfego de células imunes maternas infetadas através do sinciotrofoblasto, pelo transporte paracelular ou transcelular (por exemplo, transcitose mediada por imunoglobulina) para os capilares fetais e, ainda, por infeção ascendente da vagina.^{23,44}

Sabe-se que os recetores ECA2 são expressos em vários tecidos da placenta (sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto, tecido endotelial e vascular do músculo liso das vilosidades primárias e secundárias) e, ainda, nos ovários, útero e vagina⁴⁸, pelo que existe a possibilidade de o SARS-CoV-2 infetar os fetos por via transplacentária, através da ECA2. Por outro lado, a proteína S do SARS-CoV-2 é clivada pela TMPRSS2 para permitir a entrada e replicação viral¹⁸ e, dada a falta de co-expressão de ECA2 e TMPRSS2 na placenta, é provável que o SARS-CoV-2 entre nos tecidos placentários através de um mecanismo alternativo.⁴⁹ Foram já descritos outros possíveis recetores, como o recetor basagina (CD147) e o recetor de neuropilina - 1, altamente expressos no embrião pré-gastrulação e na placenta, que podem ter um papel na entrada celular.^{50,51} Outras proteases como a catepsina B e L, proteases chave no embrião, demonstraram ter capacidade para clivar a ligação das subunidades S1 e S2 da proteína S, sugerindo outras formas potenciais de infeção.^{18,49}

A lesão da barreira placentária, secundária à hipoxémia materna grave, pode também ser um potencial mecanismo para a infeção intrauterina por SARS-CoV-2.⁵² As placentas do terceiro trimestre de mulheres com COVID-19 mostraram, pelo menos, uma característica de má perfusão vascular materna, especialmente vasos maternos anormais ou lesados e trombos intervilosos.⁵³ Estas alterações advêm de um estado inflamatório sistémico que conduz a uma lesão placentária. A inflamação placentar, associada ao défice de oxigenação do espaço interviloso, leva a um estado de hipóxia fetal, que constitui a ponte para eventos neonatais adversos, explicando algumas das complicações na gravidez relacionadas com a COVID-19.^{53,54} Stonoga *et al.* 2021⁵⁵ documentaram um caso de morte fetal associada à transmissão uterina do vírus SARS-CoV-2. Nesse caso, foram descritas várias alterações na placenta como má perfusão vascular materna e fetal, intervilosite histiocítica crónica e infiltrados linfocíticos. As pesquisas do vírus por *real time-polymerase chain reaction* (RT-PCR) na placenta e no cordão umbilical foram ambas positivas, o que confirma a transmissão vertical. O método ideal para provar a ocorrência de transmissão vertical é a pesquisa do vírus diretamente no tecido placentar. Além desse achado, a presença do mesmo no líquido amniótico antes da rotura de membranas, no sangue do cordão umbilical ou a presença de um teste RT-PCR positivo na nasofaringe do recém-nascido, no momento do nascimento, sugerem igualmente que a transmissão vertical possa ter ocorrido.^{28,56,57}

A transmissão do vírus pode ocorrer intraparto, através da ingestão ou aspiração de secreções vaginais pelo feto. Num estudo que envolveu 35 grávidas hospitalizadas com infeção SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR, os esfregaços vaginais de 2 mulheres (5,7%) foram positivos para SARS-CoV-2.⁵⁸ Estes achados suportam a possibilidade de

colonização vaginal do vírus que, embora seja rara, deve ser considerada no momento do parto. No pós-parto, o contacto direto mãe-filho ou a amamentação podem também ser possíveis vias de transmissão do vírus.

A identificação de níveis elevados de anticorpos das classes IgM e IgG contra o vírus SARS-CoV-2 em recém-nascidos parece suportar a evidência de transmissão vertical.^{23,59,60} Os anticorpos da classe IgG são passivamente transferidos da mãe para o feto através da placenta a partir do segundo trimestre e atingem a sua concentração máxima no momento do nascimento.⁶¹ A sua presença no recém-nascido pode representar apenas infecção materna. Pelo contrário, devido ao seu elevado peso molecular, os anticorpos da classe IgM não atravessam a barreira placentar.²⁸ Como tal, a presença destes anticorpos em recém-nascidos mostra que estes foram produzidos pelo mesmo, após a ocorrência de infecção intrauterina. A transmissão vertical poderá então ser considerada quando os níveis de ambas as classes de anticorpos se encontram elevados no recém-nascido. Foi descoberto um anticorpo materno específico para o vírus SARS-CoV em células do cordão umbilical e no líquido amniótico de uma grávida infetada com SARS.⁶² Esta informação pode também corroborar a possibilidade de transmissão vertical do SARS-CoV-2, uma vez que partilham os mesmos mecanismos de infecção. Contudo, pode também significar a obtenção de uma potencial proteção ao feto. No estudo de coorte realizado por Edlow *et al.* 2020⁶³, das 64 grávidas com infecção SARS-CoV-2, nenhum dos recém-nascidos testou positivo, o que pode dever-se à ausência de virémia e diminuição da co-expressão placentária de ECA2 e de TMPRSS2. Esses mecanismos podem ser considerados protetores e responsáveis pela inibição da transmissão vertical.

Concluindo, apesar de ser um fenómeno raro, as evidências sugerem que a infecção congénita é possível. Uma revisão sistemática constatou que a taxa de transmissão vertical de SARS-CoV-2 no terceiro trimestre é aproximadamente 3,2%.⁶⁴ No entanto, a maioria das infeções são neonatais, adquiridas no pós-parto, e o prognóstico é favorável.⁶⁵

2.4. Riscos Materno-Fetais e Neonatais da COVID-19

No início da pandemia COVID-19, não era claro se a gravidez era um fator de risco para desenvolvimento de doença grave. Os dados iniciais eram escassos, difíceis de interpretar e limitados por potenciais vieses. Atualmente, sabe-se que a infecção SARS-CoV-2 na gravidez pode ser responsável pela ocorrência de eventos desfavoráveis a nível materno, fetal e, ainda, no período neonatal.

Em 245 mulheres com infecção SARS-CoV-2 no decorrer da gravidez, 16 (7%) foram diagnosticadas no segundo trimestre e 227 (93%) no terceiro trimestre.⁶⁶ A evidência é escassa sobre o possível impacto da COVID-19 no início da gravidez (até às 12 semanas).^{9,23} O primeiro trimestre da gravidez é um período muito delicado, uma vez que os órgãos do feto se formam e desenvolvem nessa altura. Deste modo, as infeções maternas durante o primeiro trimestre tendem a ter um curso mais grave e consequências mais deletérias em relação a idades gestacionais mais avançadas, uma vez que é neste período que ocorre a embriogénese.⁶⁷ No terceiro trimestre, a maior incidência de afeção cardíaca e pulmonar decorrentes da infecção SARS-CoV-2 pode ser explicada pela diminuição dos mecanismos de excreção muco-ciliar, que permite uma rápida multiplicação do vírus no sistema respiratório da grávida.²⁸

Os eventos adversos associados à COVID-19 que ocorrem na gravidez podem dever-se à progressão para doença grave materna com ARDS, choque séptico e falência multiorgânica. Por outro prisma, sabe-se que algumas complicações são iatrogénicas e não ocorrem devido à infecção propriamente dita. A taxa de partos por cesariana, que se encontra aumentada em grávidas com infecção SARS-CoV-2, é um exemplo disso.

Relativamente às complicações maternas da infecção SARS-CoV-2, a mais relevante é a pneumonia. A pneumonia é uma das infeções não obstétricas mais prevalentes na gravidez e está entre as três principais causas de mortalidade materna.^{40,68} Pode afetar negativamente os desfechos materno-fetais, estando bem documentada a sua associação com rotura prematura de membranas, parto pré-termo, restrição de crescimento fetal e morte neonatal.⁴⁰ Sabe-se que a pneumonia da COVID-19 progride rapidamente para uma consolidação multi-lobar bilateral difusa do parênquima pulmonar.⁶⁹ Tal, enquadrado no contexto das alterações fisiológicas da gravidez anteriormente descritas, torna a grávida mais intolerante a estados de hipóxia, levando a insuficiência respiratória grave. As dessaturações frequentes que se sucedem podem afetar o fornecimento de oxigénio ao feto e causar complicações fetais. Uma análise dos dados de vigilância do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de janeiro a junho de 2020 mostrou que mais de 2500 grávidas com COVID-19 (31,5%) necessitaram de hospitalização no decorrer da infecção, o que representa uma percentagem significativamente mais alta comparativamente a mulheres não grávidas. As necessidades de admissão em UCI e de suporte ventilatório foram também superiores em mulheres grávidas.³⁶ Mullins *et al.* 2020⁹ mostraram que, num grupo de 32 grávidas, 2 (6%) foram admitidas em UCI e uma delas necessitou de suporte ventilatório com ECMO devido a falência multiorgânica. No estudo de Adhikari *et al.* 2020⁶⁶, que comparou os *outcomes* da gravidez em mulheres com e sem infecção

SARS-CoV-2, das 254 grávidas positivas, 14 (6%) foram hospitalizadas para melhor gestão da pneumonia por COVID-19 nos 14 dias após o diagnóstico ou o início dos sintomas. Das 14 mulheres, 13 desenvolveram pneumonia severa. Já Khoury *et al.* 2020⁴⁰ reportaram que, na coorte de 241 mulheres infetadas, 17 (7,1%) foram admitidas em UCI e 9 (3,7%) foram entubadas durante a hospitalização para o parto.

A incidência de complicações obstétricas decorrentes da infecção SARS-CoV-2 na gravidez encontra-se descrita na Tabela 1. As complicações mais frequentes são a prematuridade (15,2%-63,8%) e o parto por cesariana (29-93%). Sousa *et al.* 2020³⁹ reportaram que, em 598 recém-nascidos de mães com COVID-19, 101 (20%) eram prematuros. Numa revisão conduzida por Mullins *et al.* 2020⁹, 15 das 32 (47%) mulheres infetadas com SARS-CoV-2 tiveram o seu parto prematuramente. A maioria das grávidas com infecção SARS-CoV-2 confirmada tem o seu parto no termo ou perto dele.⁷⁰ Na coorte de Khoury *et al.* 2020⁴⁰, a taxa de parto pré-termo foi 14,6%. Entre as 102 mulheres assintomáticas, 91 (89,2%) tiveram o seu parto no termo, 11 (10,8%) tiveram parto pré-termo (<37 semanas) e três delas (2,9%) tiveram o parto antes das 34 semanas de gestação.⁴⁰ Nas grávidas com doença crítica, apenas 5 (41,7%) tiveram o seu parto no termo, sendo que 58,3% tiveram parto prematuro (<37 semanas) e 25% tiveram o parto antes das 34 semanas.⁴⁰ Estes dados corroboram a hipótese de que as grávidas com doença grave por COVID-19 têm maior probabilidade de parto pré-termo. O papel exato da infecção SARS-CoV-2 nos casos em que ocorre parto pré-termo ainda não é totalmente conhecido. Nas grávidas com COVID-19 em que se desenvolve doença severa pode surgir a designada ARDS materna. Esta entidade cursa com hipóxia e sofrimento fetal que, por sua vez, podem induzir um parto pré-termo.⁷¹

Por outro lado, na ausência de trabalho de parto espontâneo, as complicações maternas da infecção, por si só, ou o estado fetal não tranquilizador, podem ser consideradas indicações médicas para indução de um trabalho de parto prematuro. Outra possível explicação para este evento prende-se com o facto de que, tal como em qualquer processo inflamatório, na infecção SARS-CoV-2 observa-se uma exagerada libertação de citocinas e prostaglandinas. Essa ativação da cascata inflamatória é responsável por aumentar a contractilidade uterina, que aumenta o risco de rotura prematura de membranas e o risco de início do trabalho de parto espontâneo.

A rotura prematura de membranas ocorre com maior frequência nas grávidas infetadas sintomáticas.⁸⁰ No entanto, mesmo as grávidas assintomáticas apresentam maior probabilidade de rotura prematura de membranas comparativamente a grávidas não infetadas.⁸⁰ Na coorte de Khoury *et al.* 2020⁴⁰ a taxa de rotura prematura de membranas foi de 17%.

Tabela 1. Incidência das Complicações Materno-Fetais decorrentes da Infecção por SARS-CoV-2.

Complicação	Incidência (%)												
	Sousa <i>et al.</i> ³⁹	Dashraath <i>et al.</i> ⁶⁹	Mullins <i>et al.</i> ⁹	Adhikari <i>et al.</i> ⁶⁶	Khoury <i>et al.</i> ⁴⁰	Smith <i>et al.</i> ⁷²	Toro <i>et al.</i> ⁷³	Dubey <i>et al.</i> ⁷⁴	Trahan <i>et al.</i> ⁷⁵	Chen <i>et al.</i> ⁷⁶	Saccone <i>et al.</i> ⁷⁷	Elshafeey <i>et al.</i> ⁷⁸	Chi <i>et al.</i> ⁷⁹
Abortamento espontâneo	0,0013	2	3	3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0,8	NR
Parto Pré-termo	20	39	47	27	14,6	63,8	23	55,8	16	21	26,3	15,2	24,74
Parto por cesariana	65	NR	84	65	41,5	80	85	68,9	29	93	54,2	69,4	80,52
RPM	NR	NR	NR	NR	17	NR	NR	NR	4	NR	NR	NR	8,49
RCF	NR	10	NR	NR	NR	NR	10	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Baixo peso ao nascimento (<2500g)	6	NR	NR	NR	NR	42,86	NR	35	11	NR	20,7	7,8	NR
Morte perinatal	NR	NR	NR	NR	NR	3,92	NR	5	NR	NR	4,1	NR	NR
Morte neonatal	0,017	NR	0,033	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	2	1,2	1,28
Infecção neonatal	2	NR	NR	3	2,5	NR	NR	14	NR	NR	NR	NR	3,91
Admissão em UCIN	NR	NR	NR	NR	25,7	76,92	2	NR	13	NR	27,5	3,1	NR
Admissão materna em UCI	NR	NR	NR	NR	7,1	4,3	8	NR	NR	NR	11,1	4,4	NR
Pré-eclâmpsia	NR	NR	NR	26	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12,90

Incidência das complicações materno-fetais de acordo com o estudo publicado. NR: não reportado; RCF: restrição de crescimento fetal; RPM: rotura prematura de membranas; UCI: Unidade de Cuidados Intensivos; UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

Um número significativo de grávidas com COVID-19 tem o parto por via abdominal.^{9,39,40,66,72-79} Numa revisão sistemática que incluiu 587 nascimentos em mães com COVID-19, mais de metade das mulheres teve o parto por cesariana, o que corresponde a 65%.³⁹ O tipo de parto nas grávidas infetadas depende principalmente do estado geral da grávida e do feto, das complicações obstétricas presentes e da urgência clínica do parto.^{39,69} Khoury *et al.* 2020⁴⁰ reportaram que 91,7% das grávidas infetadas por SARS-CoV-2 com doença crítica tiveram o parto por cesariana, enquanto nas grávidas infetadas assintomáticas a taxa de cesarianas foi apenas 33,3%. Em mulheres gravemente doentes, com deterioração rápida do estado geral, nas quais existe dificuldade na ventilação mecânica devido ao tamanho do útero gravídico, ou em casos de sofrimento fetal, o parto torna-se uma medida emergente e a cesariana é considerada a abordagem preferencial.⁶⁹ O parto por cesariana parece também providenciar mais benefícios no que toca à segurança e implementação das medidas de controlo da COVID-19, tanto para a grávida como para a equipa médica envolvida no parto.⁸¹ Além disso, durante o parto vaginal, a presença de fluidos como o líquido amniótico, a hemorragia e o corrimento vaginal parecem aumentar a dificuldade de controlo da infeção. Contudo, verificou-se uma elevada incidência de hipotensão intra-operatória em grávidas com COVID-19 submetidas a cesariana.⁸² Não há, ainda, indícios de que a transmissão vertical durante o parto por via vaginal seja uma realidade frequente e, como tal, o parto por via vaginal não está contraindicado em grávidas com COVID-19. Ainda assim, atualmente, não há evidência suficientemente clara sobre qual a via de parto mais adequada.

A infeção por SARS-CoV-2 durante a gravidez correlaciona-se com uma baixa incidência de abortamento espontâneo.^{9,39,66,69,78} De acordo com Sousa *et al.* 2020³⁹, num total de 598 casos de grávidas infetadas, apenas se verificou a ocorrência de um abortamento espontâneo. Nesse caso, tratou-se de um abortamento retido às 5 semanas e 2 dias de idade gestacional e a grávida apresentou-se com febre e fadiga. Os abortamentos no primeiro trimestre da gravidez são bastante comuns e, regra geral, não estão associados a infeções, mas sim a anomalias cromossómicas (aneuploidias). Já os abortamentos do segundo trimestre são muitas vezes provocados por infeções. O estudo de Cosma *et al.* 2021⁸³, onde se demonstra que o risco de abortamento espontâneo no primeiro trimestre da gravidez não é afetado pela infeção SARS-CoV-2, corrobora esta informação. Por outro lado, o atingimento da face materna da placenta por infeções virais, nomeadamente o SARS-CoV-2, pode conduzir a uma insuficiência placentar aguda ou crónica, podendo culminar num abortamento espontâneo ou morte fetal. Mullins *et al.* 2020⁹ reportaram um caso de perda fetal numa grávida de 34 semanas com COVID-19. A mulher apresentou-se com febre e odinofagia. Durante a admissão o seu estado geral degradou-se rapidamente, com necessidade de

admissão em UCI e ECMO. A gravidade do quadro implicou uma cesariana emergente de um nado morto.

Sousa *et al.* 2020³⁹ reportaram que 6% dos recém-nascidos de mães infetadas por SARS-CoV-2 apresentaram baixo peso ao nascimento (<2500 g). Uma vez que a COVID-19 se apresenta como uma infeção aguda, quando adquirida perto do termo, é pouco provável que condicione um impacto negativo no peso ao nascimento. No entanto, quando a infeção ocorre no início da gravidez, pode condicionar uma restrição do crescimento fetal. A hipóxia materna, provocada por um compromisso respiratório prolongado, despoleta a libertação de agentes vasoconstritores potentes, tais como a endotelina-1 e o fator indutor de hipóxia.⁸⁴ Isto poderá resultar em má perfusão placentar e, conseqüentemente, numa redução da oxigenação fetal. De acordo com Dashraath *et al.* 2020⁶⁹, 9% das gestações com COVID-19 complicaram com restrição de crescimento fetal e, como tal, é aconselhada a avaliação do crescimento e do bem-estar fetal, através da realização de uma ecografia, após a recuperação materna da COVID-19.

Em alguns casos de grávidas com doença grave poderá ocorrer uma síndrome pré-eclâmpsia-*like*.^{66,79,85} Tal significa que a COVID-19 é capaz de provocar sintomas que mimetizam a pré-eclâmpsia, na ausência de defeitos da placentação. Estas manifestações são explicadas pela inflamação generalizada e lesão endotelial causadas pela “tempestade de citocinas”, que é responsável pela lesão de órgãos relacionada com o coronavírus. Este evento não parece, no entanto, afetar os marcadores específicos de pré-eclâmpsia. Nesta síndrome todos os parâmetros bioquímicos e biofísicos, tais como o índice de pulsatilidade da artéria uterina, o fator de crescimento placentário e os níveis séricos de tirosina cinase solúvel *Fms-like*, que se encontram caracteristicamente alterados em mulheres com pré-eclâmpsia, encontram-se normais.⁸⁵ Estes marcadores podem orientar o tratamento de grávidas com estes sintomas, na medida em que ajudam na distinção da hipertensão devida à disfunção endotelial causada pela COVID-19 da hipertensão decorrente da verdadeira pré-eclâmpsia. Apesar disso, a presença de um teste positivo para SARS-CoV-2 não se associa a uma necessidade superior de terapêutica anti-hipertensora ou de magnésio durante a gravidez.⁸⁶

Quanto às complicações neonatais, a infeção por SARS-CoV-2 no período neonatal representa um desafio nunca antes enfrentado para obstetras e neonatologistas e várias questões importantes encontram-se, ainda, por responder. Zhu *et al.* 2020⁸⁷ analisaram as características clínicas e os riscos neonatais de 10 recém-nascidos de mães com infeção SARS-CoV-2 confirmada. A dificuldade respiratória (n=6) foi o quadro mais frequentemente observado, seguido de febre (n=2), trombocitopenia acompanhada de alterações da função hepática (n=2), taquicardia (n=1), vômitos e pneumotórax (n=1). Dos 10 recém-nascidos, 5 deles tiveram alta, 4 ficaram internados e um deles faleceu. No único caso de morte neonatal

a registar, o parto ocorreu às 35 semanas e 5 dias e o recém-nascido foi internado 30 minutos após o parto por dificuldade respiratória e gemido. Ao 8º dia de internamento o seu estado geral complicou com choque, falência multiorgânica e coagulação intravascular disseminada, acabando por morrer ao 9º dia. Todos os recém-nascidos foram testados por RT-PCR de esfregaço faríngeo e todos apresentaram resultado negativo. Chen *et al.* 2020⁸⁸ observaram o curso clínico de 4 recém-nascidos de mães com COVID-19. Nenhum dos recém-nascidos desenvolveu sintomas graves. Dois desenvolveram *rash* cutâneo, que resolveram espontaneamente. Um recém-nascido desenvolveu dispneia, cuja causa atribuíram a taquipneia transitória do recém-nascido. Dos 4 recém-nascidos, apenas 3 foram testados por RT-PCR para SARS-CoV-2 e os resultados foram todos negativos. Na coorte de Zeng L *et al.* 2020⁸⁹, em 33 recém-nascidos apenas 3 testaram positivo para SARS-CoV-2. Os sintomas relatados foram letargia, febre e vômitos. Em dois dos casos a infecção neonatal foi considerada leve, apresentando cura clínica e laboratorial após 6 dias, com um teste RT-PCR negativo. Um dos recém-nascidos apresentou doença mais grave, com necessidade de ressuscitação logo após o nascimento. A sua idade gestacional era 31 semanas e 2 dias e o índice de Apgar foi 3, 4 e 5 ao 1º, 5º e 10º minuto, respetivamente. O recém-nascido foi admitido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) com necessidade de ventilação não invasiva e antibioterapia, tendo tido alta após 14 dias. A apresentação mais crítica da infecção neonatal, neste caso, pode dever-se, mais provavelmente, à prematuridade, e não à infecção propriamente dita. Nos três recém-nascidos com COVID-19 foram encontradas alterações radiológicas compatíveis com pneumonia. Na maioria dos estudos que relatam resultados neonatais em recém-nascidos de mães positivas para SARS-CoV-2 não são observados desfechos adversos graves.^{23,90-92} Em recém-nascidos sem outras patologias subjacentes, a infecção parece ter um curso clínico benigno e indolente. A taxa de infecção neonatal parece ser baixa^{39,40,66,74,79} e, mesmo quando os recém-nascidos testam positivo para SARS-CoV-2, estes são maioritariamente assintomáticos ou apresentam sintomas leves e auto-limitados. Quando sintomáticos, as manifestações clínicas da infecção em recém-nascidos podem ser inespecíficas. Pode cursar com instabilidade térmica, disfunção gastrointestinal e cardiovascular e insuficiência respiratória aguda.⁹³ A análise dos estudos publicados não permitiu a identificação de fatores de risco associados à infecção SARS-CoV-2 em recém-nascidos.

Mães que apresentam sintomas de COVID-19 num momento próximo do parto geralmente apresentam cargas virais de SARS-CoV-2 mais altas e, por isso, maior probabilidade de transmitir o vírus ao recém-nascido, comparativamente a mães assintomáticas.⁹⁴ Um relatório do CDC incluiu 923 recém-nascidos de mulheres com COVID-19 confirmada. Desses recém-nascidos, apenas 2,6% testaram positivo após o nascimento.⁹⁵ Porém, num outro subgrupo

de 328 recém-nascidos de mulheres com infecção documentada nos 14 dias antes do parto, a percentagem de recém-nascidos que apresentou um teste positivo à COVID-19 foi 4,3%.⁹⁶

As mortes neonatais atribuídas diretamente à infecção perinatal são infrequentes.^{9,39,77-79} Podem dever-se, em parte, à imaturidade do sistema imunitário dos recém-nascidos, que permite uma rápida progressão da doença. A replicação viral massiva conduz a altos níveis de virémia nos tecidos, conduzindo a choque e falência multiorgânica.

Em relação à admissão em UCIN relacionada com a infecção SARS-CoV-2, a taxa de recém-nascidos com sintomas respiratórios graves e necessidade de ventilação invasiva parece ser relativamente baixa.^{40,73,75,77,78} Por esse motivo, uma possível explicação para a maioria das hospitalizações em UCIN prende-se com a possibilidade de monitorização mais apertada dos recém-nascidos de mães com COVID-19. Por outro lado, pode também ter como objetivo o isolamento profilático dos recém-nascidos das mães com infecção para evitar o seu contágio. A percentagem de internamento em UCIN pode também variar dependendo dos critérios de admissão de cada hospital. Turan *et al.* 2020⁹⁷ reportaram uma maior probabilidade de admissão em UCIN em recém-nascidos de mães que testaram positivo pouco tempo antes do parto, comparativamente a recém-nascidos cujas mães testaram positivo, pelo menos, duas semanas antes do parto.

A ocorrência de infeções virais durante a gravidez pode também aumentar o risco de complicações a longo prazo, nomeadamente na infância. Sabe-se que a ocorrência de outras infeções como Influenza, Citomegalovírus ou Zika pode influenciar o desenvolvimento cerebral e condicionar um impacto negativo a longo prazo.⁹⁸ Da mesma forma, na COVID-19 a presença de elevados níveis de inflamação materna pode influir o desenvolvimento cerebral do feto e levar a sequelas neurológicas no futuro. Assim, apesar de ainda não ser possível tirar conclusões a esse respeito, dado o relativo curto intervalo de tempo decorrido desde o aparecimento da COVID-19, será importante monitorizar os recém-nascidos infetados, avaliando possíveis sequelas neurológicas a longo prazo.

A Figura 1 ilustra as principais complicações maternas, obstétricas e neonatais da infecção SARS-CoV-2.

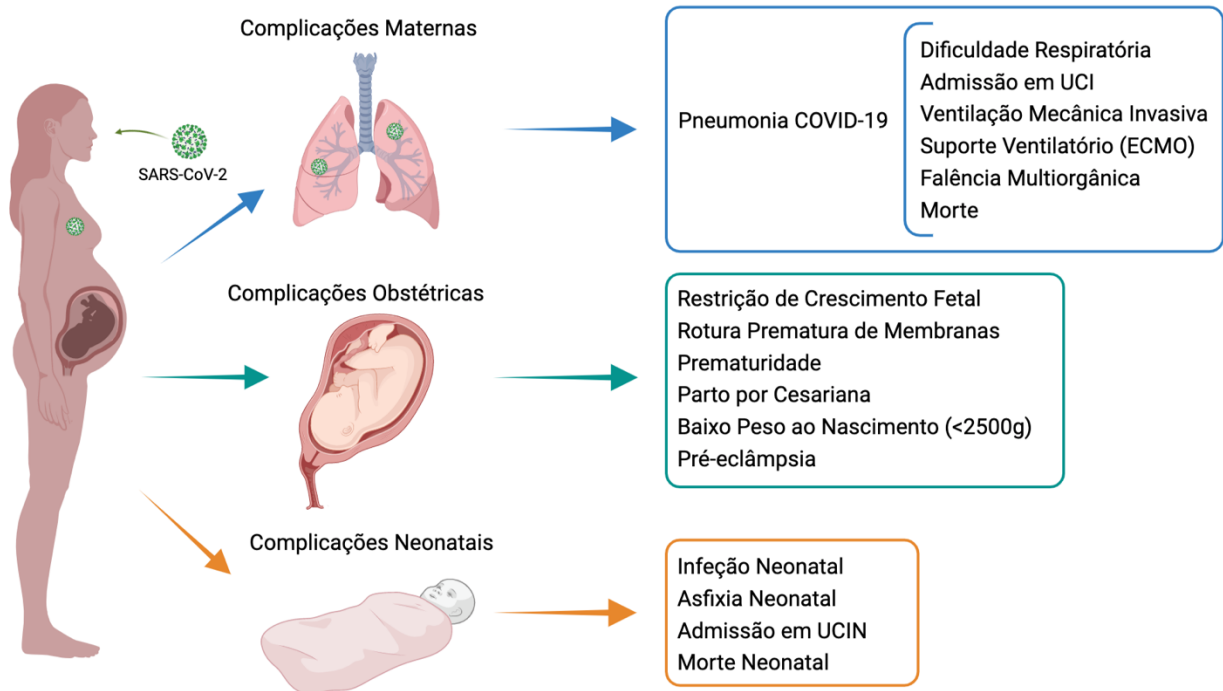


Figura 1. Complicações Maternas, Obstétricas e Neonatais da Infecção SARS-CoV-2 na Gravidez. ECMO: Oxigenação por Membrana Extracorporeal; UCI: Unidade de Cuidados Intensivos; UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (Criado com BioRender.com).

2.5. Abordagem à Grávida com COVID-19 e Prevenção na Gravidez

O tratamento e a gestão de grávidas infetadas por SARS-CoV-2 deve ser feito por uma equipa multidisciplinar composta por obstetras, neonatologistas, anestesistas, intensivistas, infeciologistas e, ainda, psicólogos.^{27,28} Se existir necessidade de hospitalização, os cuidados devem ser prestados num serviço com capacidade de monitorização materna e fetal.

A gestão da grávida com COVID-19 inclui a programação da data e do tipo de parto. A COVID-19, por si só, não é uma indicação para o término antecipado da gravidez. A decisão do momento do parto deve ser individualizada.⁹⁹ A idade gestacional, o estado geral da grávida e o estado fetal são os principais fatores a considerar para a decisão do parto. Na ausência de complicações materno-fetais graves, não é recomendado antecipar o parto, que deve ser protelado para uma idade gestacional próxima do termo.²⁷ Relativamente à via do parto, considera-se que a pneumonia COVID-19 não é uma indicação absoluta para cesariana.^{70,99} Doentes com COVID-19 leve ou moderada e sem complicações obstétricas não têm contraindicação à via vaginal. No entanto, em grávidas com pneumonia COVID-19 grave ou com complicações obstétricas decorrentes da infeção, a via de parto preferencial é a cesariana.⁹⁹ O objetivo é reduzir o trabalho físico da parturiente e diminuir o tempo em trabalho de parto, minimizando o risco de infeção da equipa médica e do recém-nascido.²⁷ Durante o

parto, os profissionais de saúde envolvidos devem utilizar equipamento de proteção individual, nomeadamente bata, luvas, máscara com respirador N95 e proteção ocular (óculos ou protetor facial).^{28,69,99} Este equipamento confere proteção contra aerossóis de vírus maternos e potenciais aerossóis de vírus recém-nascidos que possam ser gerados por procedimentos de ressuscitação.

No parto, é geralmente aconselhado a clampagem tardia do cordão umbilical, o contacto pele a pele entre mãe e filho e o início precoce da amamentação. Mejía Jiménez *et al.* 2021¹⁰⁰ concluíram, num estudo prospetivo observacional, que não existem diferenças significativas na percentagem de transmissão perinatal de SARS-CoV-2 e infeção neonatal quando se realiza clampagem tardia do cordão umbilical (em relação à precoce) e quando se proporciona o contacto pele a pele (em relação à não realização de contacto pele a pele). Assim, visto que não existe risco acrescido de infeção neonatal e que são conhecidos os benefícios em realizar estes procedimentos^{101,102}, está indicado manter-se a prática da sua realização na sala de partos.

O risco de infeção neonatal durante o período de hospitalização após o parto é considerado baixo, desde que as medidas de proteção do recém-nascido sejam devidamente respeitadas. Como tal, se a mãe e o recém-nascido se encontrarem assintomáticos, podem partilhar o mesmo quarto durante o período de internamento. As medidas de proteção incluem a manutenção de uma distância razoável entre mãe e filho e a utilização de máscara e higienização das mãos pela mãe aquando da prestação de cuidados ao recém-nascido. Tal não se aplica a mães com doença mais grave, que se encontram incapazes de cuidar do seu filho. Nesses casos, pode ser necessária a separação temporária da mãe e do recém-nascido.

Outra questão controversa diz respeito ao aleitamento em situações de infeção materna. O leite materno apresenta múltiplos benefícios, sendo um deles a transmissão de anticorpos ao recém-nascido.¹⁰³ Esses anticorpos fortalecem o seu sistema imunitário e protegem-no de doenças infecciosas. Além da proteção durante o período inicial da vida, a amamentação confere proteção contra o desenvolvimento de doenças na infância. É, ainda, incerto se o vírus SARS-CoV-2 é transmitido através do leite materno.¹⁰⁴ Foram detetados anticorpos do tipo IgA e IgG contra o SARS-CoV-2 no leite materno, tanto em casos de infeção materna, como em casos de vacinação materna, o que pode significar que a amamentação confere uma proteção adicional ao recém-nascido contra a infeção SARS-CoV-2.¹⁰⁵ Portanto, a maioria das associações internacionais e sociedades científicas recomenda e encoraja a amamentação de mães positivas para SARS-CoV-2, ainda que sob medidas rigorosas de controlo da infeção¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, como a utilização de máscara perto dos seus filhos, a lavagem e higienização das mãos antes e depois do contacto com os seus filhos e a desinfeção frequente das superfícies.

No que toca a estratégias terapêuticas disponíveis para a COVID-19, o tratamento sintomático é a base da terapêutica para doentes com infeção SARS-CoV-2, inclusive para grávidas. Este inclui a manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico, do equilíbrio ácido-base e oxigenoterapia, em caso de dificuldade respiratória, para manutenção de uma saturação periférica de O₂ acima de 94%.^{43,109} Além do tratamento de suporte, deve ser feita uma gestão específica das possíveis complicações da infeção na grávida e no feto, tais como a ARDS ou a sépsis.⁶⁹ Embora não exista nenhum tratamento específico para a COVID-19 durante a gravidez, vários medicamentos foram utilizados para o efeito, como o remdesivir, a combinação de lopinavir/ritonavir, a dexametasona, a combinação de interferão-2b e arbidol, o plasma convalescente, entre outros.²⁸ Até à data, a maioria dos ensaios clínicos relacionados com o SARS-CoV-2 excluiu grávidas. Ou seja, atualmente a evidência não permite recomendar a utilização de nenhum fármaco no tratamento da grávida com COVID-19. Contudo, uma vez que a COVID-19 causa lesão pulmonar extensa e poderá ocorrer sobreinfecção bacteriana²⁸, será de considerar a realização de antibioterapia, com ceftriaxone ou azitromicina.¹¹⁰

Apesar do uso de corticosteroides ser comum na prática clínica para controlar a inflamação secundária à infeção viral, o efeito dos mesmos em doentes com COVID-19 não é claro. Alguns estudos demonstraram que a terapêutica com corticoides nas infeções SARS e MERS estava associada a um atraso da *clearance* viral^{111,112}, algo também observado com a infeção por SARS-CoV-2.¹¹³ Portanto, de acordo com as recomendações da OMS, o uso de corticosteroides sistémicos não é recomendado por rotina. No entanto, no contexto de uma ameaça de parto pré-termo condicionado pela infeção materna por SARS-CoV-2, a utilização de corticoides é recomendada, com o objetivo de realizar a maturação pulmonar fetal e melhorar o prognóstico fetal.¹¹⁴ Além disso, deve ser também realizada a terapêutica com os mesmos quando a gravidade da doença materna o justificar. Em mulheres que se encontram a receber oxigénio suplementar ou que necessitam de ventilação mecânica invasiva, a prednisolona demonstrou uma diminuição da mortalidade aos 28 dias.⁴³

Quanto à terapêutica antiviral, no estudo *Adaptive COVID-19 Treatment Trial - 1 (ACTT-1)* o remdesivir demonstrou reduzir o tempo necessário até à melhoria clínica em doentes com COVID-19 grave de uma média de quinze dias para onze dias.⁴³ Um estudo que envolveu 86 grávidas e puérperas com COVID-19 grave mostrou que a utilização do remdesivir resultou em taxas superiores de recuperação e uma taxa de eventos adversos considerada baixa.¹¹⁵ A recomendação deste fármaco antiviral na gravidez é controversa, uma vez que os dados disponíveis são escassos. Apesar disso, alguns estudos demonstraram ser eficaz e seguro no tratamento da doença grave causada por COVID-19 durante a gravidez.¹¹⁵ A combinação de lopinavir/ritonavir, previamente utilizada como terapêutica antiviral contra o Vírus da

Imunodeficiência Humana em grávidas, apesar do seu bom perfil de segurança, não mostrou efeitos benéficos suficientes no tratamento da infecção SARS-CoV-2.²⁸

A utilização de anticorpos monoclonais anti-SARS-CoV-2 pode ser considerada em grávidas com COVID-19, especialmente naquelas que apresentam fatores de risco adicionais para doença grave. O tocilizumab é um inibidor da IL-6 que demonstrou aumentar a sobrevivência e diminuir a probabilidade de progressão para ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19.⁴³

Uma vez que a gravidez é um estado hipercoagulável, a profilaxia do tromboembolismo venoso com heparina de baixo peso molecular deve ser oferecida a todas as pacientes grávidas hospitalizadas com COVID-19, exceto se o tempo expectável até ao parto for menor que 12 horas.^{43,116} Após a alta, estas doentes devem continuar a profilaxia no domicílio por um período de dez dias.⁴³

Visto que as grávidas apresentam um risco aumentado de doença grave caso desenvolvam COVID-19, a prevenção da doença deve ser uma medida prioritária na gravidez.¹¹⁸ A estratégia mais promissora, não só para proteção da mãe, mas também do recém-nascido, é a vacinação.⁶⁶ Como o sistema imunitário do recém-nascido é ainda imaturo e incapaz de o proteger contra o vírus, a vacinação materna permite a passagem de imunoglobulinas através da circulação feto-placentar, conferindo imunidade após o nascimento. A vacina ideal contra a COVID-19 na gravidez deverá ser uma vacina com capacidade de indução de resposta humoral e celular, sem ativação excessiva do sistema imunitário da grávida. A ativação em excesso do sistema imunitário causa uma resposta inflamatória exagerada, que pode levar a eventos adversos na gravidez.²⁸ Devido às alterações no sistema imune da grávida, as vacinas de microrganismos vivos ou atenuados não apresentam um bom perfil de segurança na gravidez, pois existe o risco de desenvolvimento de doença. Por outro lado, as vacinas de ARNm são imunogénicas, mas não infecciosas e, por isso, apresentam potenciais benefícios relativamente aos outros tipos de vacinas.⁶⁶ As primeiras vacinas de ARNm disponíveis nos Estados Unidos da América e na Europa foram a BNT162b2 (*Pfizer-BioNTech*) e a ARNm-1273 (*Moderna*). No entanto, inicialmente as mulheres grávidas ou a amamentar foram excluídas dos ensaios clínicos destas vacinas e, devido à falta de evidência de eficácia e segurança da vacina neste grupo, as principais sociedades determinaram que a sua administração deveria ser deliberada tendo em conta os riscos da infecção COVID-19 e os riscos teóricos da vacina para a mulher e para o desenvolvimento do feto.⁶⁶ Atualmente, sabe-se que não há nenhum mecanismo biológico plausível pelo qual qualquer uma das vacinas possa causar eventos adversos, quer seja no período periconcepcional, na gravidez ou na amamentação. Nas grávidas vacinadas até ao momento, o número de eventos adversos, incluindo abortamento espontâneo, morte neonatal, parto pré-termo e baixo peso para a idade

gestacional foi equiparável aos resultados de mulheres grávidas pré-pandemia e os efeitos secundários relatados em grávidas são semelhantes aos relatados na restante população adulta não grávida.¹¹⁷ Na globalidade, os riscos associados ao desenvolvimento de doença severa por COVID-19 superam os riscos associados à administração da vacina. Ainda assim, as mulheres devem ter a oportunidade de expor e discutir as suas preocupações com um profissional de saúde para que possam tomar uma decisão informada.

Num pequeno número de pacientes que receberam as vacinas de vetor adenovírus *Janssen*; *Johnson & Johnson* e *AstraZeneca*; Universidade de *Oxford*, foi relatada a ocorrência de uma síndrome pró-trombótica conhecida como trombocitopenia trombótica induzida por vacina.¹¹⁸ Visto que, tanto a gravidez como a infeção SARS-CoV-2 duplicam o risco de eventos trombóticos, é prudente evitar as vacinas de adenovírus em mulheres grávidas ou que planeiam engravidar num futuro próximo.¹¹⁶ Assim, sempre que possível, as vacinas a oferecer durante a gravidez devem ser a *Pfizer-BioNTech* ou a *Moderna*, pois são as que apresentam mais dados de segurança disponíveis.⁴³ A vacinação pode ocorrer em qualquer trimestre da gravidez, mas o ideal é a imunização acontecer o mais precocemente possível para maximizar a saúde materna e fetal. Na realidade portuguesa, o que está preconizado pela Norma nº 002/2021 da Direção Geral da Saúde é que a vacinação da grávida ocorra a partir das 21 semanas de gestação, após a realização da ecografia morfológica, não existindo limite de idade gestacional para o início da vacinação.¹¹⁹ Além disso, deve ser realizado um espaçamento temporal de 14 dias entre a administração de outras vacinas.¹¹⁹

Na Tabela 2 encontram-se descritos os princípios gerais da abordagem à grávida com COVID-19 e da prevenção da doença durante a gravidez.

Tabela 2. Princípios Gerais da Abordagem à Grávida com COVID-19 e da Prevenção da Doença na Gravidez.

Estratégias Terapêuticas	<ul style="list-style-type: none"> • Oxigenoterapia, se necessário, para manutenção da saturação de O₂ > 94%. • Fluidoterapia, para manutenção de equilíbrio hidro-eletrolítico e ácido-base. • Antibioterapia, se suspeita de sobreinfecção bacteriana. • A corticoterapia apenas está recomendada em casos de doença grave materna. • A profilaxia de eventos tromboembólicos venosos com HBPM está recomendada a todas as grávidas hospitalizadas com COVID-19. • Terapêutica antiviral com remdesivir e com anticorpos monoclonais (tocilizumab), ainda em estudo.
Parto	<ul style="list-style-type: none"> • Programação da data e via do parto, de acordo com idade gestacional e o estado materno e fetal; se o estado materno e fetal forem tranquilizadores, a data do parto não deve ser antecipada. • Na ausência de complicações materno-fetais graves, o parto pode ocorrer por via vaginal. • É recomendada a clampagem tardia do cordão umbilical, o contacto pele a pele e o início precoce da amamentação. • Medidas de proteção contra a propagação do vírus, sendo que os profissionais de saúde envolvidos no parto devem utilizar EPI (bata, luvas, máscara com respirador N95 e proteção ocular (óculos ou protetor facial)).
Amamentação	<ul style="list-style-type: none"> • O aleitamento materno deve ser encorajado, mesmo em mães com COVID-19. • Durante o processo de amamentação, é recomendado que as mães pratiquem medidas de higiene respiratória, nomeadamente a utilização de máscara perto dos seus filhos, a lavagem e higienização das mãos antes e depois do contacto com os recém-nascidos e a desinfeção frequente das superfícies.
Prevenção da Doença	<ul style="list-style-type: none"> • A vacinação da grávida é a estratégia mais promissora na prevenção da doença e deve ser realizada a partir das 21 semanas de gestação, após a realização de ecografia morfológica. • As vacinas com melhor perfil de segurança na gravidez são as vacinas de ARNm (<i>Pfizer-BioNTech</i> e <i>Moderna</i>). • Deve realizar-se um intervalo de 14 dias entre a administração da vacina contra a COVID-19 e a inoculação com outras vacinas. • As grávidas devem cumprir as medidas gerais de prevenção da infeção SARS-CoV-2 (utilização de máscara, lavagem ou desinfeção frequente das mãos e manutenção de distância de segurança).

EPI: Equipamento de Proteção Individual; HBPM: Heparina de Baixo Peso Molecular.

Conclusão

A pandemia COVID-19 impôs mudanças sem precedentes em todos os aspetos da vida e da saúde. As grávidas representam um grupo especialmente vulnerável, devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante este período, que proporcionam uma maior suscetibilidade a infeções e um comprometimento de variadas funções mecânicas e imunológicas. Além disso, a necessidade de proteção do feto aumenta o desafio na gestão da saúde das mesmas.

A apresentação clínica da doença em mulheres grávidas é semelhante à dos restantes adultos infetados e a maioria das grávidas tem doença leve ou é assintomática. Apesar disso, o risco de desenvolvimento de doença grave por COVID-19 parece ser superior na gravidez, com maiores taxas de admissão em UCI e de necessidade de ventilação mecânica invasiva.

Os resultados maternos e perinatais de grávidas com infeção SARS-CoV-2 são, em geral, bons. As complicações mais frequentes são o parto pré-termo e o parto por cesariana. A causa do parto pré-termo é maioritariamente iatrogénica e não diretamente relacionada com a infeção. A elevada percentagem de cesarianas deve-se à maior facilidade de controlo da infeção e cumprimento das medidas de segurança, e não a indicações obstétricas. A infeção por SARS-CoV-2, por si só, não é uma indicação para cesariana. A decisão do parto irá depender, fundamentalmente, da idade gestacional e da presença ou não de complicações obstétricas que tornem o parto emergente. Uma grávida com COVID-19 leve ou moderada que não apresente complicações obstétricas, tem indicação para um parto por via vaginal. Por sua vez, se o estado da grávida ou do feto não forem tranquilizadores, a abordagem preferencial é a cesariana. Relativamente às restantes complicações materno-fetais, estas parecem ocorrer em percentagens significativamente baixas.

Quanto à transmissão vertical da infeção SARS-CoV-2, os estudos mostram que esta é um fenómeno possível mas raro, com um impacto mínimo na maioria dos recém-nascidos. Traduz-se em taxas de infeção neonatal e de admissão em UCIN muito baixas. A morte neonatal é considerada um fenómeno extremamente raro.

No que concerne ao momento do parto, a maioria das sociedades internacionais defende que o atraso na clampagem do cordão umbilical, o contacto pele a pele e o início precoce da amamentação continuem a ser realizados nas grávidas infetadas por SARS-CoV-2. O risco de infeção do recém-nascido é mínimo quando as medidas de higienização são aplicadas e estes atos são considerados extremamente benéficos na construção da relação mãe-filho.

Apesar do tratamento da infeção na grávida ser idêntico ao da restante população, ou seja, de suporte, neste grupo devemos estar especialmente atentos ao possível desenvolvimento de complicações específicas na mulher e no feto. A melhor estratégia para prevenção das

complicações materno-fetais abordadas neste trabalho é, sem dúvida, a vacinação. Os riscos de desenvolvimento de doença grave em caso de infeção são largamente superiores aos riscos associados à vacinação e, além de proteger as grávidas, confere também imunidade passiva aos fetos. A vacinação da grávida pode ser feita em qualquer trimestre, preferencialmente com as vacinas de ARNm *Pfizer–BioNTech* e *Moderna*.

Esta revisão resulta da análise e organização da informação documentada nas diversas publicações, sendo um instrumento útil para a assistência à grávida com COVID-19. No entanto, e apesar do número elevadíssimo de publicações num curto espaço de tempo, a evidência é, ainda, reduzida e há várias questões por responder. Os mecanismos de transmissão vertical e as potenciais complicações da infeção congénita, assim como os eventuais fatores protetores, são questões que merecem ser exploradas. Da mesma forma, ainda não é conhecido o impacto, a longo prazo, da infeção nos recém-nascidos. Para esclarecer a possibilidade de sequelas no neurodesenvolvimento, serão necessários estudos prospetivos de crianças que foram infetadas no período neonatal.

A pandemia COVID-19 representa uma ameaça à saúde das mulheres grávidas. Invariavelmente, os médicos obstetras desempenham um papel fulcral na abordagem da grávida com COVID-19. A estreita colaboração com neonatologistas, anestesistas e infeciologistas permitirá uma orientação e intervenção multidisciplinar da grávida e do recém-nascido, desde a prevenção ao tratamento e gestão de complicações associadas à infeção por SARS-CoV-2.

Agradecimentos

Agradeço especialmente à minha orientadora, Dra. Ana Filipa Rodrigues Ferreira, pela dedicação, disponibilidade e apoio exímios dados na realização deste artigo. Agradeço também pelas valiosas sugestões e conhecimentos transmitidos, fulcrais para o sucesso deste trabalho.

Agradeço ao Professor Doutor José Paulo Achando Moura, meu coorientador, por toda a sabedoria transmitida e por ter despertado em mim o gosto pela Obstetrícia.

À Marta e à Mafalda, agradeço a amizade sincera e o apoio nos momentos mais difíceis da realização desta tese.

Ao Fábio, o meu maior agradecimento pelo apoio incondicional em todos os meus desafios.

Por fim, e de modo muito especial, aos meus pais, à minha irmã, à minha tia, à minha avó e ao meu avô, que já não está entre nós, o meu maior obrigada por todo o apoio nesta caminhada e por me mostrarem que os sonhos se podem tornar realidade se acreditarmos e lutarmos para os alcançar.

Referências Bibliográficas

1. Madjunkov M, Dviri M, Librach C. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *Journal of Ovarian Research*. 2020 Nov 27;13(1):140.
2. OMS. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Organização Mundial da Saúde; 2020. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). [acedido a 25.01.2022].
3. Worldometer. Coronavirus Cases: Weekly Trends. Disponível em: https://www.worldometers.info/coronavirus/#main_table. [acedido a 25.01.2022].
4. Worldometer. Coronavirus Cases: Portugal. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/portugal/>. [acedido em 25.01.2022].
5. Peeri NC, Shrestha N, Siddikur Rahman M, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *International Journal of Epidemiology*. 2020 Jun 1;49(3):717–26.
6. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004 Jul;191(1):292–7.
7. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2019 Jun;52(3):501–3.
8. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun;127:104371.
9. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020 May;55(5):586–92.
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004 Jun;203(2):631–7.
11. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.

12. OMS. Coronavirus Disease (COVID-19): Overview. Organização Mundial da Saúde; 2022. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3. [acedido a 25.01.2022].
13. CDC. COVID Data Tracker. Data on COVID-19 during Pregnancy: Severity of Maternal Illness. Centers for Disease Control and Prevention; 2022. Disponível em: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pregnant-population>. [acedido a 25.01.2022].
14. Kucirka LM, Norton A, Sheffield JS. Severity of COVID-19 in pregnancy: A review of current evidence. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020 Nov;84(5):e13332.
15. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*. 2016 Jun;24(6):490–502.
16. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020 Apr;10(2):102–8.
17. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*. Academic Press Inc; 2020 Jun;215:108427.
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
19. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112–6.
20. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020 Jun;20(6):363–74.
21. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020 May 14;181(4):894-904.e9.
22. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*. 2020 Apr 1;14(2):185–92.
23. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*. 2021 Jan 1;101(1):303–18.
24. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.
25. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 16;382(16):1564–7.

26. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Journal of Medical Virology*. 2020 Jun;92(6):564–7.
27. Li W, Yu N, Kang Q, Zeng W, Deng D, Chen S, et al. Clinical manifestations and maternal and perinatal outcomes with COVID-19. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020 Nov;84(5):e13340.
28. Kumar R, Yeni CM, Utami NA, Masand R, Asrani RK, Patel SK, et al. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and pregnancy-related conditions: Concerns, challenges, management and mitigation strategies—a narrative review. *Journal of Infection and Public Health*. 2021 Jul;14(7):863–75.
29. Mendes Graça L. Ajustamentos fisiológicos do organismo materno à gravidez. Em: *Medicina Materno-Fetal*. 5ª Edição. 2017. p. 50–60.
30. Kucirka LM, Norton A, Sheffield JS. Severity of COVID-19 in pregnancy: A review of current evidence. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020 Nov;84(5):e13332.
31. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiological Reviews*. 2020 Jul 1;100(3):1065-1075.
32. Muyayalo KP, Huang DH, Zhao SJ, Xie T, Mor G, Liao AH. COVID-19 and Treg/Th17 imbalance: Potential relationship to pregnancy outcomes. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020 Nov;84(5):e13304.
33. Balandya E, Wieland-Alter W, Sanders K, Lahey T. Human Seminal Plasma Fosters CD4+ Regulatory T-cell Phenotype and Transforming Growth Factor- β 1 Expression. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012 Oct;68(4):322–30.
34. Jørgensen N, Persson G, Hviid TVF. The tolerogenic function of regulatory T cells in pregnancy and cancer. *Frontiers in Immunology*. 2019 May 8;10:911.
35. Muyayalo KP, Li ZH, Mor G, Liao AH. Modulatory effect of intravenous immunoglobulin on Th17/Treg cell balance in women with unexplained recurrent spontaneous abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018 Oct;80(4):e13018.
36. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020 Jun 26;69(25):769-775.
37. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics and Gynecology*. 2021 Apr 1;137(4):571–80.

38. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Feb;303(2):337–45.
39. de Sousa ÁFL, de Carvalho HEF, de Oliveira LB, Schneider G, Camargo ELS, Watanabe E, et al. Effects of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal prognosis: What is the evidence? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020 Jun 11;17(11):4176.
40. Khoury R, Bernstein PS, Debolt C, Stone J, Sutton DM, Simpson LL, et al. 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. *Obstetrics and Gynecology*. 2020 Aug;136(2):273–82.
41. Khan DSA, Pirzada AN, Ali A, Salam RA, Das JK, Lassi ZS. The differences in clinical presentation, management, and prognosis of laboratory-confirmed COVID-19 between pregnant and non-pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 May 24;18(11):5613.
42. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2021 Sep;31(5):1–16.
43. Nana M, Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2021 Sep;21(5):e446–50.
44. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus-reigniting the TORCH. Vol. 14, *Nature Reviews Microbiology*. 2016 Nov;14(11):707–15.
45. León-Juárez M, Martínez-Castillo M, González-García LD, Helguera-Repetto AC, Zaga-Clavellina V, García-Cordero J, et al. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathogens and Disease*. 2017 Sep 29;75(7):ftx093.
46. Bahadur G, Homburg R, Yoong W, Singh C, Bhat M, Kotabagi P, et al. Adverse outcomes in SAR-CoV-2 (COVID-19) and SARS virus related pregnancies with probable vertical transmission. Vol. 24, *Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida*. 2020 Jul 14;24(3):351–7.
47. Valdespino-Vázquez MY, Helguera-Repetto CA, León-Juárez M, Villavicencio-Carrisoza O, Flores-Pliego A, Moreno-Verduzco ER, et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. *Journal of Medical Virology*. 2021 Jul 1;93(7):4480–7.

48. Valdés G, Neves LAA, Anton L, Corthorn J, Chacón C, Germain AM, et al. Distribution of Angiotensin-(1-7) and ACE2 in Human Placentas of Normal and Pathological Pregnancies. *Placenta*. 2006 Feb;27(2-3):200-7.
49. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *eLife*. 2020 Jul 14;9:e58716.
50. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020 Nov 13;370(6518):856-60.
51. Essahib W, Verheyen G, Tournaye H, van de Velde H. SARS-CoV-2 host receptors ACE2 and CD147 (BSG) are present on human oocytes and blastocysts. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020 Nov 21;37(11):2657-60.
52. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020 Jul;56(1):15-27.
53. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020 Jun 8;154(1):23-32.
54. Liu H, Wang L-L, Zhao S-J, Kwak-Kim J, Mor G, Liao A-H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *Journal of Reproductive Immunology*. 2020 Jun;139:103122.
55. Stonoga ETS, de Almeida Lanzoni L, Rebutini PZ, Permegiani de Oliveira AL, Chiste JA, Fugaça CA, et al. Intrauterine Transmission of SARS-CoV-2. *Emerging Infectious Diseases*. 2021 Feb;27(2):638-41.
56. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *Canadian Medical Association Journal*. 2020 Jun 15;192(24):E647-50.
57. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020 May 21;99(5):565-8.
58. Schwartz A, Yogev Y, Zilberman A, Alpern S, Many A, Yousovich R, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vaginal swabs of women with acute SARS-CoV-2 infection: a prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021 Jan 1;128(1):97-100.
59. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *The Journal of the American Medical Association*. 2020 May 12;323(18):1848-1849.

60. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *The Journal of the American Medical Association*. 2020 May 12;323(18):1846-1848.
61. Kohler PF, Farr RS. Elevation of Cord over Maternal IgG Immunoglobulin: Evidence for an Active Placental IgG Transport. *Nature*. 1966 Jun 4;210(5040):1070–1.
62. Jiang X, Gao X, Zheng H, Yan M, Liang W, Shao Z, et al. Specific Immunoglobulin G Antibody Detected in Umbilical Blood and Amniotic Fluid from a Pregnant Woman Infected by the Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2004 Nov;11(6):1182–4.
63. Edlow AG, Li JZ, Collier ARY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2020 Dec 1;3(12):e2030455.
64. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Jan;224(1):35-53.e3.
65. Dhir SK, Kumar J, Meena J, Kumar P. Clinical Features and Outcome of SARS-CoV-2 Infection in Neonates: A Systematic Review. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2021 Jul 2;67(3):fmaa059.
66. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy Outcomes among Women with and without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Network Open*. 2020 Nov 2;3(11):e2029256.
67. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral Infections During Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2015 Mar 1;73(3):199–213.
68. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-NCOV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020 Feb 10;12(2):194.
69. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Jun 1;222(6):521–31.
70. Pietrasanta C, Ronchi A, Schena F, Ballerini C, Testa L, Artieri G, et al. SARS-CoV-2 infection and neonates: a review of evidence and unresolved questions. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020 Nov 1;31 Suppl 26(Suppl26):79–81.
71. Piersigilli F, Carkeek K, Hocq C, van Grambezen B, Hubinont C, Chatzis O, et al. COVID-19 in a 26-week preterm neonate. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020 Jun;4(6):476–8.

72. Smith V, Seo D, Warty R, Payne O, Salih M, Chin KL, et al. Maternal and neonatal outcomes associated with COVID-19 infection: A systematic review. *PLoS ONE*. 2020 Jun 4;15(6):e0234187.
73. Di Toro F, Gjoka M, di Lorenzo G, de Santo D, de Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jan;27(1):36–46.
74. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Sep;252:490–501.
75. Trahan MJ, Malhamé I, O'Farrell P, Mitric C, Desilets J, Bastrash MP, et al. Obstetrical and Newborn Outcomes Among Patients With SARS-CoV-2 During Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021 Jul;43(7):888-892.e1.
76. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 18;382(25):e100.
77. Saccone G, Sen C, di Mascio D, Galindo A, Grünebaum A, Yoshimatsu J, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021 Feb 1;57(2):232–41.
78. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, Elshebiny M, Farrag N, Mahdy S, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020 Jul 17;150(1):47–52.
79. Chi J, Gong W, Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Feb;303(2):337–45.
80. Cruz-Lemini M, Perez EF, de La Cruz Conty ML, Aguilar AC, Pardilla MBE, Rodriguez PP, et al. Obstetric outcomes of SARS-CoV-2 infection in asymptomatic pregnant women. *Viruses*. 2021 Jan 15;13(1):112.
81. Ashokka B, Loh M-H, Tan CH, Su LL, Young BE, Lye DC, et al. Care of the pregnant woman with coronavirus disease 2019 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Jul;223(1):66-74.e3.
82. Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng B, Xia Z, Meng Q. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2020 Jun 16;67(6):655–63.

83. Cosma S, Carosso AR, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: a case-control study of 225 pregnant patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Apr 1;224(4):391.e1-391.e7.
84. James JL, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Human Reproduction Update*. 2006 Apr 1;12(2):137–44.
85. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020 Oct 1;127(11):1374–80.
86. Jayaram A, Buhimschi IA, Aldasqi H, Hartwig J, Owens T, Elam GL, et al. Who said differentiating preeclampsia from COVID-19 infection was easy? *Pregnancy Hypertension*. 2021 Dec;26:8–10.
87. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics*. 2020 Feb;9(1):51–60.
88. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Frontiers in Pediatrics*. 2020 Mar 16;8:104.
89. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*. 2020 Jul 1;174(7):722–25.
90. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *Journal of Infection*. 2020 May;80(5):e7–13.
91. Oncel MY, Akın IM, Kanburoglu MK, Tayman C, Coskun S, Narter F, et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *European Journal of Pediatrics*. 2021 Mar 10;180(3):733–42.
92. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2020 Jul;215(1):127–32.
93. de Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, Santisi A, Bersani I, Dotta A, et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: What we know so far. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020 Apr 29;46(1):56.

94. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nature Communications*. 2020 Oct 30;11(1):5493.
95. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, Lewis EL, Galang RR, Oduyebo T, et al. Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy – SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 Nov 6;69(44):1635–40.
96. AAP. FAQs: Management of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed COVID-19. American Academy of Pediatrics; 2022. Disponível em: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>. [acedido a 25.01.2022].
97. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020 Oct 30;151(1):7–16.
98. Machón RA. Adult Major Affective Disorder After Prenatal Exposure to an Influenza Epidemic. *Archives of General Psychiatry*. 1997 Apr 1;54(4):322–8.
99. Qi H, Luo X, Zheng Y, Zhang H, Li J, Zou L, et al. Safe delivery for pregnancies affected by COVID-19. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020 Jul;127(8):927–9.
100. Mejía Jiménez I, Salvador López R, García Rosas E, Rodriguez de la Torre I, Montes García J, de la Cruz Conty ML, et al. Umbilical cord clamping and skin-to-skin contact in deliveries from women positive for SARS-CoV-2: a prospective observational study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2021 Apr 1;128(5):908–15.
101. Qian Y, Ying X, Wang P, Lu Z, Hua Y. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019 Sep 15;300(3):531–43.
102. Safari K, Saeed AA, Hasan SS, Moghaddam-Banaem L. The effect of mother and newborn early skin-to-skin contact on initiation of breastfeeding, newborn temperature and duration of third stage of labor. *International Breastfeeding Journal*. 2018 Dec 16;13(1):32.
103. Hanson L. The role of breastfeeding in prevention of neonatal infection. *Seminars in Neonatology*. 2002 Aug;7(4):275–81.
104. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *The Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1757–8.

105. Dong Y, Chi X, Hai H, Sun L, Zhang M, Xie W-F, et al. Antibodies in the breast milk of a maternal woman with COVID-19. *Emerging Microbes & Infections*. 2020 Dec;9(1):1467–9.
106. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and coronavirus disease-2019: Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Maternal & Child Nutrition*. 2020 Jul;16(3):e13010.
107. Vila-Candel R, Mena-Tudela D, Gómez-Seguí A, Asensio-Tomás N, Cervera-Gasch A, Herraiz-Soler Y. Management of labour, puerperium, and lactation in SARS-CoV-2 positive women. Multicentric study in the Valencian Community. *Enfermeria Clinica*. 2021 May-Jun;31(3):184–8.
108. AAP. Breastfeeding Guidance Post Hospital Discharge for Mothers or Infants with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection. *American Academy of Pediatrics*; 2022. Disponível em: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/breastfeeding-guidance-post-hospital-discharge/>. [acedido a 25.01.2022].
109. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Journal of Medical Virology*. 2020 Jun;92(6):564–7.
110. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020 Apr;99(4):439–42.
111. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *Journal of Clinical Virology*. 2004 Dec;31(4):304–9.
112. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018 Mar 15;197(6):757–67.
113. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Apr;8(4):420–2.
114. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Dec 25;12(12):CD004454.
115. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier A-RY, Sen P, Blackburn BG, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Dec 6;73(11):e3996–4004.

116. Hammad WAB, al Beloushi M, Ahmed B, Konje JC. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-2 infection (COVID-19) in pregnancy – An overview. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Aug 1;263:106–16.
117. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, et al. Preliminary Findings of mRNA COVID-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jun 17;384(24):2273–82.
118. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *European Journal of Haematology*. 2021 Aug 9;107(2):173–80.
119. Direção Geral da Saúde. Norma nº 002/2021 de 30/01/2021; atualizada a 11/01/2022. Campanha de Vacinação Contra a COVID-19.