

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

COVID-19 e gravidez

Sara Daniela Faria da Silva

M

2021



COVID-19 e gravidez

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Sara Daniela Faria da Silva

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Número de estudante: 201503205

Endereço eletrónico: up201503205@icbas.up.pt

Orientador: Dr. Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu

Assistente hospitalar do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Afiliação: Professor Assistente do ICBAS – Universidade do Porto

Endereço: Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar e Universitário do Porto - Largo Abel Salazar SN

Coorientador: Prof. Doutor Rui Manuel Rosário Sarmiento e Castro

Assistente Graduado Sénior do Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Afiliação: Professor Catedrático Convidado do ICBAS – Universidade do Porto

Endereço: Serviço de Doenças Infeciosas do Centro Hospitalar e Universitário do Porto - Largo Abel Salazar SN

SARA SILVA

Assinatura da estudante

Miguel Araújo Almeida

Assinatura do orientador

Luís Sacramento e Castro

Assinatura do coorientador

Agradecimentos

Ao meu orientador, o Dr. Miguel Vieira Braga de Araújo Abreu e ao meu coorientador,

o Prof. Doutor Rui Manuel Rosário Sarmento e Castro

À minha família

Aos meus amigos

Resumo

Introdução: A Dezembro de 2019 reportaram-se os primeiros casos de infeção por um novo coronavírus, com epicentro na cidade de *Whuan*, na China, responsável pela síndrome designada por *Coronavirus Disease 2019*. Pelo facto de se tratar de uma doença com grande facilidade de propagação, transmissão eficiente e sustentada, a COVID-19 mostra-se, nos dias de hoje, como um dos maiores riscos para a saúde pública global. As alterações fisiológicas adaptativas que ocorrem durante a gravidez fazem com que as grávidas sejam particularmente suscetíveis à infeção por patogénios respiratórios e ao desenvolvimento de doença severa, questionando-se o impacto deste novo vírus na saúde materno-fetal.

Objetivos: Avaliar o impacto da infeção por SARS-CoV-2 na saúde materna e fetal, com a finalidade de melhor entender as complicações associadas, os riscos envolvidos e delinear a melhor estratégia na prevenção da infeção e doença severa.

Metodologia: Foi elaborada uma revisão bibliográfica recorrendo à base de dados internacional *PubMed*, onde 70 artigos, publicados entre 1 de janeiro de 2020 e 28 de fevereiro de 2021, foram selecionados após serem aplicados critérios de inclusão e exclusão.

Discussão: A inclusão unicamente de gestantes sintomáticas nos estudos analisados parece contribuir para a evidência de uma maior severidade da doença na população de gestantes com COVID-19, que poderá, deste modo, encontrar-se sobrevalorizada. A possibilidade de transmissão vertical tem importantes implicações em decisões chave durante a gravidez, no entanto o pequeno número de estudos e a ausência de critérios definitivos não permitem obter conclusões fidedignas. A exclusão de grávidas dos ensaios clínicos reduz o leque terapêutico passível de ser instituído durante a gestação. A vacinação torna-se, pelo mesmo motivo, uma incógnita relativamente aos possíveis efeitos adversos que poderão surgir após a sua administração em gestantes.

Conclusões: Verifica-se uma elevada similaridade na apresentação sintomática, fatores de risco associados a doença severa e percentagem de doentes assintomáticos, entre grávidas com COVID-19 e a população geral. A maioria dos estudos evidencia um maior risco relativo de doença severa, com necessidade de internamento em unidades de cuidados intensivos e suporte ventilatório na população de gestantes comparativamente com não gestantes na mesma faixa etária. Complicações obstétricas, como parto pré-termo, pré-eclâmpsia e baixo peso à nascença,

foram observados com maior frequência em gestantes com COVID-19 comparativamente a gestantes sem a doença. A transmissão vertical parece ser improvável, no entanto não é possível a sua exclusão. A terapêutica antiviral permanece em estudo, contudo dado a exclusão de gestantes dos ensaios clínicos, apenas o Remdesivir parece oferecer um perfil de segurança aceitável na gravidez. Os benefícios da imunização de gestantes parecem sobrepor-se aos possíveis riscos.

Palavras Chave: “Coronavírus”, “COVID-19”, “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”, “patogenicidade”, “infecções”, “gravidez”, “materna”, “gestação”, “complicações”, “transmissão vertical”, “vulnerabilidade”.

Abstract

Introduction: In December 2019, the first cases of infection with a new coronavirus were reported, with an epicenter in the city of Whuan, China, responsible for the syndrome known as Coronavirus Disease 2019. Because it is a disease with great ease of propagation, efficient and sustained transmission, COVID-19 presents itself today as one of the greatest risks to global public health. The adaptive physiological changes that occur during pregnancy make pregnant women particularly susceptible to infection by respiratory pathogens and to the development of severe disease, questioning the impact of this new virus on maternal and fetal health.

Objectives: To assess the impact of SARS-CoV-2 infection on maternal and fetal health, in order to better understand the associated complications, the risks involved and outline the best strategy for preventing infection and severe illness.

Methodology: A bibliographic review was made, using the international database PubMed, where 70 articles, published between 1 January 2020 and 28 February 2021, were selected after inclusion and exclusion criteria were applied.

Discussion: The inclusion of only symptomatic pregnant women in the studies analyzed seems to contribute to the evidence of a greater severity of the disease in the population of pregnant women with COVID-19, which may be overvalued. The possibility of vertical transmission has important implications for key decisions during pregnancy, however the small number of studies and the absence of definitive criteria do not allow for reliable conclusions. The exclusion of pregnant women from clinical trials reduces the therapeutic range that can be instituted during pregnancy. Vaccination becomes, for the same reason, unknown as to the possible adverse effects that may arise after its administration in pregnant women.

Conclusions: There is a high similarity in the symptomatic presentation, risk factors associated with severe disease and percentage of asymptomatic patients, between pregnant women with COVID-19 and the general population. Most studies show a higher relative risk of severe disease, requiring hospitalization in intensive care units and ventilatory support in the population of pregnant women compared to non-pregnant women in the same age group. Obstetric complications, such as preterm birth, pre-eclampsia and low birth weight, were observed more frequently in pregnant women with COVID-19 compared to pregnant women without the disease. Vertical transmission seems unlikely, however it is not possible to exclude it. Antiviral therapy remains under study, however, given the exclusion of pregnant women from clinical trials, only

Remdesivir appears to offer an acceptable safety profile in pregnancy. The benefits of immunizing pregnant women seem to outweigh the possible risks.

Keywords: "Coronavirus", "COVID-19", "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", "pathogenicity", "infections", "pregnancy", "maternal", "gestation", "complications", "vertical transmission", "Vulnerability".

Abreviaturas, siglas e acrónimos:

ACE2- do inglês *Angiotensin-converting enzyme 2*

AINES – Anti-inflamatórios não esteroides

ARN - ácido ribonucleico

ARNm – ácido ribonucleico mensageiro

CDC – do inglês *Centers for Disease Control and Prevention*

CMV – *cytomegalovirus*

COVID-19 – do inglês *Coronavirus Disease 2019*

CPM – ciclos por minuto

ECMO – circulação extracorpórea por membrana

EUA – Estados Unidos da América

HTLV-1 – do inglês *human T-cell leukemia virus-1*

MERS-CoV – do inglês *Middle East respiratory syndrome coronavirus*

NIH – do inglês *National Institutes of Health*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PaO₂/FiO₂ - Pressão arterial de oxigénio/Fração inspiratória de oxigénio

PCR – Proteína C reativa

RT-PCR – do inglês *real-time polymerase chain reaction*

SARS-CoV – do inglês *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*

SARS-CoV-2 – do inglês *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

TC – Tomografia Computadorizada

Th1/2 – do inglês *T-helper ½*

TMPRSS2 – do inglês *Transmembrane serine protease 2*

TORCH – do inglês *Toxoplasma, other, rubella, cytomegalovirus, herpes*

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

Lista de Tabelas

Tabela I – Definição de transmissão vertical de SARS-CoV-2

Índice

Introdução.....	1
Objetivos	2
Metodologia	3
Epidemiologia.....	3
Distribuição geográfica e demográfica	3
Situação epidemiológica em Portugal.....	4
Transmissão	5
Via de transmissão	5
Período de infeção	6
Imunidade após infeção.....	6
Virologia	6
Suscetibilidade fisiológica da grávida.....	8
Sistema cardiorrespiratório na grávida.....	8
Sistema imune na grávida	8
Apresentação Clínica na grávida vs. população geral	9
Sinais e sintomas.....	9
Achados laboratoriais	11
Achados imagiológicos.....	11
Classificação da gravidade	12
Curso da gravidez	12
Complicações na gravidez	15
Transmissão vertical.....	17
Transmissão pré-natal.....	17
Transmissão intraparto e no pós-parto imediato	19
Transmissão pós parto	20
Tratamento.....	21
Imunoprofilaxia	23
Conclusões	24
Anexos	27
Referências.....	28

Introdução

Os coronavírus são vírus de ARN pertencentes à família *Coronaviridae* e à ordem *Nidovirales*, sendo amplamente distribuídos em humanos e outros mamíferos¹. Na sua maioria, estes microrganismos provocam infeções clinicamente moderadas, com baixa mortalidade. No entanto, nas últimas décadas, as epidemias provocadas por dois betacoronavirus, o *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) e o *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV), causaram mais de 10 000 casos cumulativos, atingindo taxas de mortalidade na ordem dos 10% para o SARS-CoV e de 35% para o MERS-CoV^{2,3}. O conhecimento sobre estes microrganismos é ainda reduzido, suspeitando-se que os coronavírus já identificados serão apenas a ponta do iceberg, restando emergir várias outras estirpes zoonóticas mais severas⁴.

No fim do mês de Dezembro de 2019 reportaram-se os primeiros casos de infeção por um novo tipo de coronavírus, designado por novo coronavírus ou nCoV, que foi caracterizado geneticamente a 12 de Janeiro de 2020⁵. A evidência sugeria fortemente a ligação do início do surto a um mercado de venda de animais vivos, na cidade de Whuan, capital da província de Hubei, na China, onde os primeiros infetados documentados trabalhavam ou tinham visitado⁶. A facilidade da propagação e a transmissão eficiente e sustentada deste vírus, levou a que a 11 de Março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarasse a síndrome consequente à infeção por este vírus (*Coronavirus Disease 2019* - COVID-19) como uma pandemia, atingindo nesse momento 110 países, num total de mais de 118 000 casos⁷. Pelo facto de se tratar de uma doença facilmente transmissível e sem terapêutica antiviral reconhecidamente eficaz no seu tratamento, a COVID-19 mostra-se, nos dias de hoje, como um dos maiores riscos para a saúde pública global.

As alterações fisiológicas adaptativas que ocorrem durante a gravidez, fazem com que as grávidas sejam particularmente suscetíveis à infeção por patogénios respiratórios e ao desenvolvimento de pneumonia severa⁸.

Apesar da maioria dos infetados pelo SARS-CoV-2 serem assintomáticos, ou apresentarem clínica ligeira, existe uma elevada taxa de internamento em unidades de cuidados intensivos por pneumonias severas, sobretudo em grupos de risco⁹. A pneumonia durante a gestação é uma das infeções não obstétricas mais comuns, sendo a terceira causa indireta mais frequente de morte materna¹⁰. O desenvolvimento de pneumonia na gravidez associa-se

frequentemente a doença severa, com necessidade de suporte ventilatório e risco exacerbado de complicações obstétricas¹⁰.

Desta forma, torna-se essencial avaliar o impacto deste novo vírus na saúde materna e fetal, com a finalidade de melhor entender as complicações associadas, os riscos envolvidos e delinear a melhor estratégia na prevenção da infecção e doença severa. É assim necessário obter informação adicional para permitir tomar decisões chave neste grupo, tais como: se serão necessárias medidas de proteção adicionais, se é recomendada a separação temporária de mães e recém-nascidos e se é segura a amamentação em puérperas infetadas. Existem ainda outras questões específicas que não foram, até ao momento, assertivamente esclarecidas, nomeadamente: se as gestantes são mais severamente afetadas, se existe evidência de transmissão vertical, se existe maior risco de complicações fetais como restrição do crescimento fetal, parto pré-termo, rotura prematura de membranas, aborto espontâneo ou morte fetal.

Objetivos

- Melhor entender as alterações imunológicas e cardiorrespiratórias fisiológicas que ocorrem durante a gestação e se tais modificações alteram a suscetibilidade da gestante à infecção por SARS-CoV-2 .
- Objetivar se mulheres grávidas desenvolvem sintomas distintos e/ou de maior gravidade comparativamente à restante população.
- Entender se o diagnóstico de pneumonia por COVID-19 em gestantes está associado a maior risco de morbimortalidade materna e fetal como pré-eclâmpsia, eclâmpsia, parto pré-termo, restrição do crescimento fetal, aborto espontâneo e morte fetal.
- Avaliar a possibilidade de transmissão vertical de SARS-CoV-2, os riscos para o feto e recém-nascido e a sua implicância na escolha da via de parto e decisão de amamentação.
- Enumerar as estratégias de terapêutica mais atuais e a sua segurança na gravidez
- Abordar o tema da vacinação e a carência de participação deste grupo epidemiológico nos ensaios clínicos e suas implicações.

A abordagem destas questões é de extrema importância, sobretudo na formulação de normas de orientação clínica para a abordagem e terapêutica de grávidas com infecção diagnosticada por SARS-CoV-2.

Metodologia

Para a elaboração deste trabalho de revisão bibliográfica foi realizada a pesquisa de ensaios clínicos, estudos clínicos, relatos de caso, editoriais, meta-análises e artigos de revisão publicados entre 1 de janeiro de 2020 e 28 de fevereiro de 2021. A pesquisa foi realizada na base de dados internacional PubMed, utilizando como estratégia de consulta combinações das seguintes palavras-chave e termos MeSH, empregando as conjunções “AND” e “OR”: “Coronavirus”, “COVID-19”, “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”, “pathogenicity”, “infections”, “pregnancy”, “maternal”, “gestation”, “complications”, “vertical transmission”, “vulnerability”.

Os critérios de elegibilidade incluíram publicações escritas em inglês ou português em que o título e/ou resumo abordasse a temática da COVID-19 e gravidez e cuja infecção das gestantes por SARS-CoV-2 fosse confirmada por *real-time polymerase chain reaction (RT-PCR)* ou estudo serológico. Publicações com infecção materna suspeita, não confirmada por testes laboratoriais, localização e data do estudo não especificadas, suspeita de relatos duplicados e que não incluíram no estudo o impacto materno da COVID-19 foram excluídos desta revisão bibliográfica. Dos 70 estudos selecionados foram recolhidos dados relativos à suscetibilidade fisiológica da grávida à infecção, manifestações clínicas, transmissão vertical, complicações e morbimortalidade materno-fetais, tratamento e vacinação na gravidez.

No sentido de permitir introduzir o tema da COVID-19 e melhor entender a doença, foram ainda incluídas publicações que abordaram a epidemiologia, virologia e fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2. Além disso, de forma a clarificar as alterações fisiológicas cardiorrespiratórias e imunológicas que decorrem na gravidez, foram também selecionados artigos que incluíam estas temáticas e que demonstravam a suscetibilidade das grávidas à infecção por outros coronavírus.

Epidemiologia

Distribuição geográfica e demográfica

Desde o início da pandemia até 28 de fevereiro de 2021, a COVID-19 provocou mais de 2,5 milhões de mortes em todo o mundo, registando-se mais de 113 milhões de casos confirmados globalmente¹¹. No mês de fevereiro de 2021, os cinco países mais afetados pela

pandemia, apresentando o maior número de casos e mortes por COVID-19, incluíam os Estados Unidos da América, o Brasil, a França, o Reino Unido e a Rússia¹¹.

Um estudo sobre a dinâmica da transmissão global de SARS-CoV-2 reportou que a média de idades dos doentes mais afetados é de 59 anos, variando dos 15 aos 89 anos. O sexo mais afetado é o sexo masculino, correspondendo a 59% dos casos de infeção. Os grupos de elevado risco, com maior probabilidade de doença severa, incluíam doentes com disfunção imune e/ou pré-existência de comorbilidades cardiovasculares, respiratórias, nefrológicas ou hepáticas¹². Os idosos são o grupo populacional com maior taxa de mortalidade, o que é em parte explicado pela maior prevalência de comorbilidades nesta faixa etária¹².

A taxa de mortalidade associada à infeção por SARS-CoV-2 é mutável no tempo e varia de acordo com a localização, faixa etária da população e a capacidade do sistema de saúde para lidar com um rápido aumento de casos, não refletindo necessariamente o real risco de mortalidade associado à doença¹³.

A maior taxa de mortalidade global foi registada a 24 de Abril de 2020, atingindo uma percentagem de 7,2%, reportando-se, contudo, uma grande variabilidade entre os diferentes países. A 28 de fevereiro de 2021, a taxa de mortalidade global provocada pela COVID-19 ronda os 2,2%¹⁴.

Situação epidemiológica em Portugal

Em Portugal, desde 3 de janeiro de 2020 a 28 de fevereiro de 2021, foram reportados mais de 800 000 casos confirmados de COVID-19 (cerca de 8% da população portuguesa), culminando num total de 16 276 mortes provocadas pela pandemia¹¹. O primeiro pico ocorreu nos meses de março/abril de 2020, alcançando, no dia 6 de abril de 2020, 1 516 novos casos diários. Seguiram-se outros dois grandes picos em novembro de 2020 e em janeiro de 2021, atingindo mais de 16 000 novos casos diários e provocando até 303 mortes por dia¹¹.

Segundo o relatório da direção geral de saúde, publicado a 28 de fevereiro de 2021, as mulheres portuguesas são mais afetadas do que os homens, no entanto o sexo masculino apresenta maior taxa de mortalidade. Os grupos etários com maiores taxas de infeção encontram-se entre os 20 e os 60 anos e as maiores taxas de mortalidade ocorrem nas faixas etárias acima dos 60 anos¹⁵.

Transmissão

Via de transmissão

Os primeiros casos identificados de COVID-19 tinham um fator epidemiológico em comum: o contacto com um mercado, na cidade de Wuhan, onde se comercializavam, entre outros alimentos, animais vivos¹⁶. Entretanto, vários grupos de investigadores analisaram a sequência do genoma de SARS-CoV-2 e concluíram que o mesmo partilha 96.2% da sequência do genoma do coronavírus dos morcegos, apontando para os morcegos como o seu hospedeiro natural¹⁷. Por conseguinte, pensa-se que a infeção teve como hospedeiro inicial o morcego, que através de hospedeiros intermediários desconhecidos, levou à infeção do Homem¹⁷.

Atualmente, com a progressão pandémica, a transmissão respiratória pessoa-a-pessoa tornou-se a principal via de propagação¹⁸. A transmissão respiratória pode ocorrer pela suspensão de vírus em gotículas respiratórias ou, menos comumente, em aerossóis. A proximidade e os espaços fechados e pouco ventilados são os principais facilitadores desta via de transmissão¹⁸. A transmissão indireta, através do contacto com superfícies contaminadas e posterior inoculação das vias respiratórias e conjuntivas, é também considerada uma via de transmissão possível. Porém, esta última via referida aparenta ter um menor impacto na propagação deste vírus, comparativamente à transmissão através de gotículas e aerossóis respiratórios¹⁹. Além do mais, é ainda desconhecido quanto tempo pode persistir este vírus nas superfícies de forma viável, verificando-se, no caso de SARS-CoV (vírus intimamente relacionado com SARS-CoV-2), uma persistência da capacidade de infeção até 6 dias²⁰.

O ARN de SARS-CoV-2 foi detetado em vários outros produtos biológicos não respiratórios como as fezes, o sangue, as secreções oculares e o sémen. Contudo, o papel desta descoberta na transmissão viral é ainda incerto, não existindo evidência significativa que o contacto com estes produtos possa provocar infeção²¹.

A COVID-19 possui taxas de transmissibilidade e risco pandémico superiores à doença provocada pelo SARS-CoV, demonstrando um número reprodutivo efetivo (R) superior ao registado na epidemia provocada pelo seu homólogo²². Considerando a elevada capacidade de propagação deste vírus é expectável que o número de infetados por SARS-CoV-2 duplique a cada 7 dias e que cada paciente transmita a infeção a 2.9 indivíduos em média²³.

Período de infecção

Vários estudos verificaram que a carga viral detetada nas amostras da nasofaringe é superior nos estádios iniciais da doença²⁴⁻²⁶. Um desses estudos sugeriu que a capacidade de infecção viral se inicia 2,3 dias previamente ao início da sintomatologia, atingindo um pico de capacidade de transmissão 0,7 dias antes da doença sintomática²⁶. Apesar do ARN viral poder ser detetado no trato respiratório vários meses após a infecção inicial²⁷, não significa necessariamente que ainda apresente capacidade de transmissão e infecção. De acordo com os investigadores Cevik et al. nenhum vírus viável foi isolado após 9 dias desde o início da sintomatologia, através da cultura de amostras da nasofaringe, apesar de cargas virais persistentemente elevadas²⁸. Desta forma, considerando a ausência de vírus viável após o período de tempo supramencionado, o tempo de isolamento, nos casos de doença ligeira e moderada, não necessitará de se prolongar além dos 10 dias após a instalação de sintomas²⁸.

Imunidade após infecção

O estudo longitudinal conduzido por B. Rodda et al. evidencia que indivíduos recuperados de doença ligeira por SARS-CoV-2 desenvolveram imunoglobulinas específicas para o domínio de ligação da proteína *spike* viral, que persistiram por pelo menos três meses²⁹. Adicionalmente, verificou-se uma resposta imune eficaz induzida por células B e T de memória, com elevada capacidade de neutralização vírica²⁹. Desta forma, comprova-se a existência de uma resposta imunológica de memória eficaz após a infecção viral, que parece reduzir o risco de reinfeção nos primeiros meses após remissão da doença. Todavia, casos esporádicos de reinfeção têm vindo a ser documentados^{30,31}.

Virologia

Os coronavírus são membros da família *Coronaviridae*, sendo que se dividem em 4 subfamílias: os betacoronavírus e alfacoronavírus que apenas afetam mamíferos, e os gamacoronavírus e deltacoronavírus que infetam principalmente as aves. O SARS-CoV-2 é um

betacoronavírus que contém uma molécula única de ARN e que partilha elevado grau de semelhança com o SARS-CoV e o MERS-CoV¹.

O novo coronavírus contém 4 genes estruturais principais que codificam nomeadamente a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína *spike* (S), a proteína membrana em envelope (E) e uma glicoproteína membrana (M)²³. O domínio da ligação ao recetor da proteína S liga-se a uma aminopeptidase membrana, a enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2), sendo posteriormente clivado pela protease do hospedeiro TMPRSS2 (*Transmembrane serine protease 2*) que, ao expor os peptídeos, permite a fusão das membranas viral e celular possibilitando a entrada e infeção da célula do hospedeiro pelo SARS-CoV-2³². O tropismo celular do vírus vai, desta forma, ser influenciado pela presença desta enzima na membrana celular. A expressão de ACE2 ocorre sobretudo nas células alveolares tipo II do pulmão³³. No entanto, este recetor encontra-se presente em várias outras áreas extrapulmonares, como a mucosa da cavidade oral, o intestino delgado, os rins, o coração, a tiroide e o tecido adiposo³⁴. A identificação deste recetor com maior frequência no trato respiratório explica o curso natural da doença. Inicialmente, a carga viral é máxima no trato respiratório superior e posteriormente eleva-se no trato respiratório inferior, sugerindo que as vias aéreas superiores são o local inicial da replicação viral, com subsequente infeção descendente²¹. De facto, a sintomatologia inicial caracteriza-se essencialmente por um quadro de coriza, que pode em certos casos, levar à afeção do trato respiratório inferior, culminando em clínica compatível com pneumonia²¹.

O SARS-CoV-2, como qualquer vírus, tem capacidade mutacional, que resulta em alterações estruturais e funcionais que podem ter implicância na clínica, transmissão, imunidade e resposta à vacinação³⁵. Uma grande parte das mutações ocorre no domínio de ligação da proteína *spike*, o que pode resultar em alterações conformacionais da estrutura proteica e ter implicância na eficácia da vacinação³⁵. Algumas variantes de SARS-CoV-2, pelo seu rápido aparecimento e capacidade de transmissão na população, têm-se destacado nos últimos meses. A variante B.1.351, primeiramente identificada na África do Sul³⁶, possui a mutação E484K, que demonstrou uma diminuição significativa na capacidade de neutralização viral por parte de anticorpos específicos para o domínio da ligação da proteína *spike*³⁷. Por outro lado, a variante B.1.1.7, identificada inicialmente no Reino Unido, não parece ter influência na imunidade, no entanto demonstra taxas de transmissibilidade mais elevadas que as estirpes selvagens³⁸.

Suscetibilidade fisiológica da grávida

Sistema cardiorrespiratório na grávida

As alterações fisiológicas dos sistemas cardiorrespiratório e imune na grávida fazem com que este grupo da população seja particularmente suscetível à infecção por patógenos respiratórios e ao desenvolvimento de pneumonia severa⁸. A título de exemplo, a gripe espanhola em 1918 na Islândia, provocada pelo vírus influenza, levou a uma taxa de mortalidade de 2,6 % na população geral, atingindo, por sua vez, taxas de mortalidade na ordem dos 37 % em mulheres grávidas³⁹. Adicionalmente, estas modificações têm a capacidade de mascarar sintomas que são frequentes nas infecções respiratórias, incluindo aqueles provocados pela COVID-19⁴⁰.

Cerca de um quinto das mulheres no fim da gravidez desenvolvem rinite gestacional provocada pela hiperémia da nasofaringe, mediada pelos elevados níveis de estrogénios séricos⁴¹. Desta forma, mulheres grávidas saudáveis podem experimentar rinorreia e congestão nasal, mascarando os sintomas de coriza da COVID-19, o que poderá resultar no atraso de diagnóstico e controlo da fonte de infecção neste grupo de doentes⁴⁰.

O incremento das demandas de oxigénio na gravidez, provocadas pelo aumento do metabolismo, consumo de oxigénio fetal e anemia gestacional, levam a uma elevação fisiológica do débito cardíaco materno⁴² e resultam frequentemente em dispneia⁴³. De forma complementar, o crescimento do útero gravídico provoca alterações dos volumes pulmonares, levando a uma redução da capacidade residual funcional que se torna sintomática ao longo da progressão da gravidez⁴³. Dado a frequência considerável da manifestação de dispneia no decurso da infecção pelo novo coronavírus, torna-se importante a distinção entre a dispneia fisiológica gestacional e a dispneia patológica na gravidez. Além do mais, as próprias alterações pulmonares acima descritas predis põem a uma apresentação mais severa da COVID-19, dado a maior predisposição ao desenvolvimento de insuficiência respiratória⁴⁰.

Sistema imune na grávida

A resposta imunológica T-helper regula a imunidade e a inflamação sendo que, de forma generalizada, a resposta T-helper 1 manifesta sobretudo uma ação microbicida e pró-inflamatória, ao passo que a resposta T-helper 2 é sobretudo anti-inflamatória⁴⁴. Estes processos imunológicos

são mediados por citocinas que, na gravidez, sofrem alterações significativas. Durante a gestação, no sentido de aumentar a tolerância imunológica da grávida e conseqüentemente reduzir o risco de aborto e morte fetal, ocorre uma atenuação da resposta imune mediada pelas células Th1, devido a uma transição fisiológica para um ambiente Th2 dominante⁴⁵. Este fenómeno resulta paradoxalmente numa maior suscetibilidade à infeção por patogénios intracelulares, tais como os vírus.

As respostas imunológicas provocadas pela infeção por SARS-CoV E MERS-CoV estão associadas sobretudo a uma elevação das citocinas pró-inflamatórias, condicionada por uma resposta Th1 proeminente, que foram associadas à extensa inflamação e lesão pulmonares nestes pacientes⁴⁶. No entanto, na infeção pelo SARS-CoV-2 parece ocorrer uma ativação de ambas as respostas imunológicas, verificando-se uma maior mortalidade nos pacientes que desenvolvem predominantemente uma resposta Th1⁴.

As diferentes respostas imunológicas e perfis de citocinas associados à infeção por SARS-CoV e MERS-CoV podem explicar, em parte, a disparidade na mortalidade e morbidade nas grávidas infetadas por estes vírus comparativamente à infeção por SARS-CoV-2. Exemplificando, as taxas de admissão em UCI (unidade de cuidados intensivos) em gestantes com infeção documentada por SARS e MERS atingiu os 60% e os 64%, respetivamente⁴⁷. Por outro lado, nas grávidas COVID-19 positivas, as taxas de admissão em UCI, rondam atualmente os 4%⁴⁸. Da mesma forma, a taxa de letalidade em mulheres grávidas infetadas por SARS e MERS foi registada em 25% e 35%, respetivamente^{49 50}, documentando-se, numa revisão sistemática prospetiva que reuniu 77 estudos de coorte, uma taxa de mortalidade materna de 0.6 % associada à infeção por SARS-CoV-2⁴⁸. No entanto, levanta-se a possibilidade da disparidade destes achados se dever a uma melhoria e desenvolvimento dos tratamentos prestados nas UCIs, em detrimento a uma mais baixa patogenicidade do vírus em si.

Apresentação Clínica na grávida vs. população geral

Sinais e sintomas

Stephen et al. determinaram o período de incubação médio na infeção por SARS-CoV-2 como sendo de 5 dias podendo, todavia, variar entre 2 a 14 dias desde a exposição até ao início de sintomatologia⁵¹. De acordo com o relatório publicado na agência de saúde pública norte-

americana CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) os sintomas mais frequentemente registados em 373 883 infetados, escolhidos aleatoriamente, incluíram, por ordem de prevalência: tosse, febre, mialgias e cefaleias⁵².

Na cidade de Whuan, na China, foi realizado um estudo retrospectivo descritivo que incluiu 7 grávidas com infeção documentada. A idade média das gestantes era de 32 anos e a média da idade gestacional de 39 semanas + 1 dia. As principais manifestações clínicas registadas incluíram febre (86%), tosse (14%), dispneia (14%) e diarreia (14%)⁵³.

O estudo de coorte prospetivo, realizado nos EUA, designado por *PRIORITY (Pregnancy CoRonavirus Outcomes RegIsTrY)*, analisou a apresentação clínica e curso da doença em 594 grávidas com COVID-19 conhecida. A maioria das gestantes encontravam-se na terceira década de vida e com idade gestacional média de 24 semanas + 1 dia. Neste grupo de estudo, os sintomas mais prevalentes na apresentação foram: tosse (20%), odinofagia (16%), mialgias (12%) e febre (12%)⁵⁴.

Um segundo estudo realizado nos EUA, entre 22 de janeiro e 3 de outubro de 2020, analisou as manifestações clínicas em 409 462 mulheres em idade fértil que se encontravam sintomáticas e com COVID-19 confirmada laboratorialmente. Foi comparada a prevalência de sintomas entre mulheres grávidas e não grávidas em idade fértil. Das 23 434 grávidas em estudo, 50% desenvolveram tosse, 43% cefaleias, 37% mialgias, 32% febre, 28% odinofagia e 26% dispneia. Comparativamente, das 386 028 não grávidas, 51 % desenvolveram tosse, 55% cefaleias, 45% mialgias, 39% febre, 35% odinofagia e 25% dispneia⁵⁵.

Conclui-se, de acordo com vários estudos ^{22,53,55,56}, que os sintomas mais frequentemente manifestados na apresentação da doença, em mulheres grávidas com infeção por SARS-CoV-2, são: tosse, febre, mialgias e cefaleias. De acordo com o estudo realizado nos EUA que registou a apresentação clínica de mulheres grávidas e não grávidas em idade fértil, a clinica e a frequência dos sintomas demonstrou-se semelhante entre os dois grupos de estudo⁵⁵. Mesmo considerando a população em geral, não se verificam diferenças significativas na apresentação clínica de gestantes, comparativamente com o resto da população⁵².

Ao longo da pandemia tem-se documentado uma grande percentagem de indivíduos assintomáticos que são diagnosticados com COVID-19 (pelo menos 1/3 dos infetados) e que têm capacidade de transmissão da infeção⁵⁷. Pensa-se que o mesmo acontecerá na população de gestantes, no entanto a percentagem de grávidas assintomáticas infetadas por SARS-CoV-2 não está ainda bem definida. Na metanálise realizada por Allotey et al., das 162 grávidas diagnosticadas com COVID-19 incluídas no estudo, 74% eram assintomáticas⁴⁸.

Na gravidez é frequente o desenvolvimento de sintomas como dispneia, rinorreia e congestão nasal, ^{40,41} sintomas que podem traduzir infeção por SARS-CoV-2, sobretudo num contexto epidemiológico sugestivo. Estes sintomas são produzidos pelas alterações fisiológicas e anatómicas da gravidez e não representam qualquer valor patológico.

Achados laboratoriais

Num estudo realizado no hospital *Puerta de Hierro University*, em Madrid, entre 14 de Março e 14 de Abril de 2020⁵⁶, metade das gestantes com infeção documentada pelo novo coronavírus desenvolveram linfopenia associada a uma elevação do rácio neutrófilos/linfócitos, 25% apresentaram trombocitopenia e 59 % demonstraram elevação de parâmetros inflamatórios (PCR e pró-calcitonina). A elevação da proteína C reativa (PCR) e dos D-dímeros foram os parâmetros mais frequentemente associados a pneumonia severa e o rácio neutrófilos/linfócitos foi reconhecido como o marcador mais sensível para a recuperação da doença⁵⁶. O estudo retrospectivo conduzido por Zhong et al., verificou que o rácio neutrófilos/linfócitos estava significativamente elevado em pacientes com doença crítica comparativamente com pacientes com doença ligeira e moderada⁵⁸. Outros estudos demonstraram, de igual forma, uma elevada prevalência de linfopenia e elevação dos parâmetros inflamatórios em gestantes com COVID-19⁵⁸⁻⁶¹. A disfunção imunológica que ocorre na infeção por SARS-CoV-2, nomeadamente a elevação de IL-6, linfopenia, neutrofilia e aumento do rácio neutrófilos/linfócitos parece ser o maior preditor da gravidade da doença⁵⁸. No entanto, segundo o estudo elaborado por Zhong et al, estas alterações parecem ser comuns em grávidas com COVID-19 e em grávidas sem a doença no terceiro trimestre de gravidez, o que pode ser explicado pelo estado pró-inflamatório que caracteriza esta fase da gestação. É ainda de salientar que durante a normal progressão da gravidez podem ser detetadas alterações analíticas fisiológicas, tais como a leucocitose com neutrofilia com pico no periparto ⁶² e a elevação dos D-dímeros e proteína C reativa ⁶³, pelo que a avaliação laboratorial durante a gravidez deve ser abordada de forma crítica.

Achados imagiológicos

Oshay et al. reuniram mais de 60 artigos, num total de 427 grávidas diagnosticadas com COVID-19, em que foram analisadas as alterações imagiológicas presentes na TC pulmonar. Os achados pulmonares mais frequentemente detetados incluíram opacidades em vidro despolido, envolvimento pulmonar posterior, envolvimento multilobular, atingimento bilateral, distribuição periférica e consolidação. Segundo o mesmo estudo, gestantes infetadas por SARS-CoV-2

apresentariam mais frequentemente consolidação pulmonar e derrame pleural, comparativamente à população em geral (40.9% vs. 21.0-31.8%)⁶⁴.

Classificação da gravidade

Tal como na população não gestante, a infecção por SARS-CoV-2 nas grávidas pode apresentar-se como assintomática/pré-sintomática ou, por outro lado, com uma ampla gama de manifestações clínicas. O quadro clínico de pacientes com COVID-19 pode variar desde sintomas ligeiros com apenas necessidade de cuidados em ambulatório, a doença severa com insuficiência respiratória grave, a requerer admissão em unidades de cuidados intensivos. Desta forma, torna-se necessário a avaliação da severidade da doença, das comorbilidades subjacentes e do *status* clínico de cada doente, de forma a permitir a melhor abordagem terapêutica.

A agência de pesquisa médica norte-americana NIH (National Institutes of Health) agrupou a severidade da doença em cinco categorias, considerando critérios clínicos e imagiológicos⁶⁵. A infecção assintomática ou pré-sintomática foi caracterizada pela positividade no teste virológico, na ausência de sintomas. A doença ligeira foi definida pela presença de sintomatologia consistente com a infecção por SARS-CoV-2, mas com ausência de dispneia ou alterações imagiológicas pulmonares. A doença moderada consiste na presença de clínica compatível com infecção do trato respiratório inferior, mantendo saturações em ar ambiente superiores a 94%. A presença de baixas saturações de oxigénio (inferiores a 94%) ou uma razão PaO₂/FiO₂ inferior a 300 mmHg, frequência respiratória superior a 30 cpm ou infiltrados pulmonares em mais de 50% da área pulmonar, seriam consistentes com doença severa. Por fim, a doença crítica inclui os indivíduos com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção multiorgânica⁶⁵.

Curso da gravidez

Três grandes questões têm sido levantadas quanto a este espectro da população no que toca à infecção pelo novo coronavírus, nomeadamente se serão as grávidas um grupo mais suscetível a adquirir infecção por SARS-CoV-2, se terão apresentações mais severas e ainda se terão pior prognóstico relativamente à população em geral.

A suscetibilidade da grávida a infeções virais está há muito estabelecida, demonstrando-se elevadas taxas de morbimortalidade neste grupo de doentes comparativamente a mulheres

não grávidas na mesma faixa etária⁶⁶. Agentes infecciosos como o vírus influenza, incluindo a estirpe H1N1, responsável pela pandemia de 2009⁶⁷, o vírus da varicela, o vírus do sarampo, o vírus zika, entre outros, têm demonstrado elevada predisposição pela infecção de gestantes, associando-se a maior probabilidade de doença severa e complicações fetais⁶⁶.

Embora os estudos da fisiologia e imunologia maternas e a maior vulnerabilidade à infecção por outros patógenos intracelulares, previssem uma maior suscetibilidade da grávida à infecção por SARS-CoV-2, a evidência científica não demonstra que as gestantes apresentem maior probabilidade de aquisição de infecção por este vírus comparativamente à população em geral^{48,68,69}. No entanto, um estudo realizado no estado de Washington contrariou o que até ao momento se tinha verificado⁷⁰. Lokken et al. identificaram todas as grávidas com infecção confirmada no estado de Washington, entre 1 de março e 30 de junho de 2020, e compararam as taxas de infecção nas grávidas com adultos de idade similar. Constatou-se que no estado de Washington, durante o intervalo de tempo referido, a taxa de infecção por SARS-CoV-2 nas gestantes foi 1,7 vezes maior do que a taxa de infecção reportada na população da mesma faixa etária⁷⁰.

A dominância da resposta inflamatória Th2 durante a gestação, com a finalidade de tolerar um feto antigenicamente distinto, parece resultar numa maior suscetibilidade à infecção por vários microorganismos⁴⁵. Em contrapartida, ao convergir numa atenuação da resposta inflamatória à infecção e, desta forma, a um menor dano celular, teoricamente resultaria numa menor severidade da doença.

Allotey et al. demonstraram que a gravidez parece agravar o curso clínico da infecção por SARS-CoV-2⁴⁸. Segundo esta revisão, que reuniu 77 estudos de coorte envolvendo grávidas com infecção documentada, 13% das gestantes desenvolveram doença severa, 4% foram admitidas em unidades de cuidados intensivos, 3% necessitaram de ventilação invasiva e 0,4% careceram de circulação extracorpórea por membrana (ECMO)⁴⁸. Comparando com mulheres não grávidas, em idade reprodutiva, com diagnóstico de COVID-19, a taxa de admissão em UCI foi de 1,62% e a necessidade de ventilação invasiva de 1,88%⁴⁸. Um relatório realizado por uma equipa de investigação pertencente aos CDC, que incluiu 23 000 mulheres grávidas e 386 000 mulheres não grávidas em idade fértil, revelou, do mesmo modo, que as gestantes apresentam maior probabilidade de doença severa, admissão em unidades de cuidados intensivos e necessidade de ventilação invasiva, comparativamente com não gestantes na mesma faixa etária⁵⁵.

Além de maior severidade da doença, grávidas com infecção por SARS-CoV-2 exibem taxas de mortalidade significativamente superiores a adultos na mesma faixa etária⁷¹. De acordo

com o estudo realizado no estado de Washington, a mortalidade por COVID-19 na gravidez foi 13,6 vezes maior em pacientes grávidas do que em indivíduos com idades semelhantes, sendo responsável por cerca de 10% das mortes por COVID-19 nos doentes entre os 20 e 39 anos de idade⁷¹. Outros estudos revelam, do mesmo modo, elevadas taxas de mortalidade neste grupo epidemiológico, comparativamente com a população geral^{48,55}.

Será importante referir que estas publicações têm algumas limitações que, por sua vez, podem sobrestimar a taxa de mortalidade, doença severa e admissão em unidades de cuidados intensivos no grupo de gestantes com COVID-19. A maioria dos estudos avaliados nas revisões referidas apenas incluíram gestantes sintomáticas e, desta forma, com maior probabilidade de pior prognóstico. De acordo com o estudo que analisou grávidas admitidas no *The Portland Hospital for Women and Children* em Londres, 89% das gestantes com teste virológico positivo eram assintomáticas⁷². Estes achados demonstram que a evidência recolhida pela maioria dos estudos até ao momento poderá apenas revelar a ponta do iceberg no que respeita ao curso da infeção materna por SARS-CoV-2. Adicionalmente, na maioria dos estudos primários, os critérios de hospitalização, de admissão em UCIs e de ventilação invasiva não foram fornecidos, sendo que estes resultados podem refletir sobretudo a qualidade dos serviços de saúde localmente prestados e não a real evolução clínica de gestantes com COVID-19.

Breslin et al. descreveram 43 casos de gestantes com COVID-19 em Nova York, das quais 86% exibiram doença ligeira, 9,3% doença severa e 4,7% doença crítica. As percentagens descritas são semelhantes aos resultados obtidos na população geral (80% ligeira, 15% severa, 5% crítica)⁷³. Do mesmo modo, um estudo realizado na China, que reuniu mais de 100 gestantes com infeção documentada analiticamente, não identificou maior risco de doença severa nas mulheres grávidas. Reportou-se um risco de doença severa de 8% no grupo de gestantes em estudo e de 15,7% na população da China continental⁷⁴. Estas publicações contrariam a evidência obtida até ao momento, relatando cursos clínicos semelhantes ou até menos severos na grávida relativamente à restante população, o que levanta ainda mais questões quanto à representatividade e validade dos estudos analisados nas revisões anteriores.

Apesar de na maior parte da gestação, a grávida se encontrar num estado anti-inflamatório e de tolerância imunológica,⁴⁵ a previsão de um menor dano celular e menor severidade da doença não se verifica^{48,55}. Pelo contrário, as gestantes com COVID-19 têm demonstrado uma elevação significativa dos parâmetros inflamatórios com neutrofilia, elevação da proteína C reativa e procalcitonina, embora com baixa contagem linfocitária comparativamente a mulheres não grávidas⁴⁸. No decurso de uma gravidez, a implantação e placentação que ocorrem durante o primeiro trimestre, pela destruição e reestruturação da

decídua materna, resultam num estado pró-inflamatório⁷⁵. Posteriormente, ocorre o crescimento fetal, caracterizado por uma relação materno-fetal simbiótica possibilitada por um ambiente anti-inflamatório⁷⁵. Por fim, durante o terceiro trimestre, ocorre uma preparação para o parto eminente, marcada por extensa lesão e reparação celulares, levando novamente a um ambiente pró-inflamatório⁷⁵. A evidência de uma resposta inflamatória dinâmica na gravidez poderá explicar a maior severidade da doença neste grupo, sobretudo no primeiro e terceiro trimestres da gravidez. A tempestade inflamatória inerente à infecção por SARS-CoV-2, ao decorrer num ambiente pró-inflamatório, poderá resultar em complicações deletérias do estado de saúde materno e do desenvolvimento fetal⁴⁷. Huang et al. demonstraram uma associação entre uma resposta humoral exacerbada com elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias, e um maior risco de internamento em unidades de cuidados intensivos⁴.

As alterações fisiológicas cardiorrespiratórias e o estado pró-trombótico associado à gravidez podem, adicionalmente, explicar a apresentação mais severa da doença na grávida comparativamente a mulheres na mesma faixa etária não grávidas⁴³.

De acordo com duas publicações que analisaram um grande número de estudos de caso de mulheres grávidas com infecção por SARS-CoV-2, os fatores de risco que predisõem a doença severa na gravidez incluem a pré-existência de comorbidades médicas (hipertensão arterial, diabetes pré-gestacional, doenças cardiopulmonares, doença renal crónica estadio III-IV, imunossupressão), idade materna avançada e elevado índice de massa corporal, ou seja, fundamentalmente os mesmos fatores de risco para a população geral^{48,55}.

Complicações na gravidez

A infecção por SARS-CoV-2 está associada a um grande leque de complicações. A complicação mais comum e com maior mortalidade é a Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo, com necessidade de implementação de ventilação mecânica em cerca de 12% dos doentes hospitalizados⁷⁶. Complicações cardiovasculares, tromboembólicas e nefrológicas foram também identificadas⁷⁷. Nas grávidas, para além do risco de desenvolverem complicações respiratórias, cardiovasculares e trombóticas, existe ainda o perigo da ocorrência de complicações obstétricas, com consequências deletérias na saúde materna e fetal.

As complicações obstétricas associadas à infecção vírica materna podem ser causadas pela infecção direta do feto, infecção da placenta ou pela infecção sistémica materna⁶⁶. A

transmissão vertical intrauterina de SARS-CoV-2 e de outros coronavírus parece ser negligenciável^{78,79}, pelo que o maior risco de complicações obstétricas em grávidas com COVID-19 parece resultar sobretudo da resposta sistêmica à infecção materna. Na infecção por SARS-CoV-2 foi descrita uma intensa ativação da cascata do complemento, que contribui para a tempestade de citocinas identificada em casos graves da doença⁸⁰. Esta evidência é preocupante, uma vez que um aumento significativo da ativação do complemento foi associado a uma maior probabilidade de ocorrência de pré-eclâmpsia, abortos espontâneos recorrentes, restrição do crescimento fetal e síndrome anti-fosfolípideo, no decorrer da gestação⁸¹.

Vários estudos têm demonstrado uma associação entre a infecção por SARS-CoV-2 e um maior risco de ocorrência de complicações maternas, fetais e neonatais. As complicações mais frequentemente reportadas incluíram parto pré-termo^{59,82-84}, pré-eclâmpsia^{82,85} e baixo peso à nascença⁸³. Antoun e colegas analisaram a progressão de 23 gravidezes com infecção documentada. Neste estudo 37% das gestações resultaram em parto pré-termo, valor superior à taxa nacional de parto pré-termo do Reino Unido (7,3%), e 10,5% das grávidas desenvolveram pré-eclâmpsia, comparativamente a um risco de 2-3% na população geral⁸². Por outro lado, não foi reportado um risco significativamente superior de restrição de crescimento intrauterino, rotura prematura de membranas e morte fetal em grávidas sintomáticas com COVID-19 relativamente a grávidas sem infecção⁸⁶.

A escolha da via de parto exhibe, do mesmo modo, diferenças significativas entre grávidas com COVID-19 e gestantes sem a doença. Vários estudos evidenciam maiores taxas de parto por cesariana em grávidas com COVID-19,^{82,83,86,87} identificando o sofrimento fetal⁸⁷ e a história de cesariana prévia⁸⁶, como as indicações mais frequentemente reportadas.

Considerando os estudos analisados, a iatrogenia parece ter um papel importante na elevada prevalência de partos pré-termo e partos por cesariana, uma vez que as indicações médicas como o status respiratório materno e o sofrimento fetal, foram as principais indicações para indução do trabalho de parto e escolha da via de parto^{59,87}.

A maior prevalência de complicações durante a gestação e a realização de parto por cesariana, parece depender sobretudo da gravidade da doença materna. Segundo o estudo de coorte observacional realizado nos Estados Unidos, entre 1 de março e 31 de julho de 2020, grávidas com doença severa e crítica, demonstraram taxas mais elevadas de parto por cesariana (59,6% vs 34%), desordens hipertensivas da gravidez (40,4% vs 18,8%) e parto pré-termo (41,8% vs 11,9%), comparativamente com gestantes assintomáticas⁶⁹.

Transmissão vertical

Kotlyar et al. reuniram todos os estudos de caso que envolveram mães infetadas por SARS-CoV-2 e que incluíam informação relativamente à deteção da infeção fetal e neonatal. Dos 936 neonatos identificados de mães infetadas, a identificação de ARN viral foi positiva em 27/936 das amostras nasofaríngeas, 1/34 das amostras do cordão umbilical e 2/26 das amostras da placenta⁸⁸. Considerando os resultados obtidos, este grupo de investigadores consideraram que a transmissão vertical de SARS-CoV-2 é possível, todavia incomum⁸⁸. Contudo, não se verifica neste estudo uma abordagem mais específica quanto ao momento da infeção, isto é, a diferenciação entre a transmissão pré-parto, intraparto e no pós-parto.

A transmissão vertical de um vírus pode ocorrer durante a gestação por via transplacentária, no intraparto pela ingestão ou aspiração de secreções cervicovaginais, e no período pós-parto através da amamentação⁸⁹.

Dean A. Blumberg et al. da universidade da Califórnia, publicaram, em junho de 2020, um artigo cujo objetivo se prendia na definição ótima da transmissão vertical do novo coronavírus. Tendo em conta vários pressupostos já conhecidos sobre a fisiopatologia e epidemiologia da infeção por SARS-CoV-2, este grupo de investigadores propôs critérios de transmissão vertical de SARS-CoV-2, objetivados na tabela I ⁷⁸.

Transmissão pré-natal

A placenta funciona como uma barreira que previne eficazmente a transmissão da infeção materna para o feto⁹⁰. No entanto, existem determinados agentes infecciosos que têm a capacidade de ultrapassar todos os mecanismo de proteção da barreira materno-fetal, levando, em alguns casos, a efeitos devastadores no decorrer da gravidez⁹⁰. Os agentes que incluem o acrónimo *TORCH* (*Toxoplasma*, *other*, *rubella*, *cytomegalovirus*, *herpes*), onde também se inserem o vírus Zika e o vírus Ébola, são exemplos de microrganismos que podem causar síndromes congénitos, com severidade e taxas de transmissão variáveis⁹¹.

Zheng et al., com base na análise do perfil de expressão de ARNm do recetor ACE2 na interface materno-fetal precoce, verificaram que esta enzima tem uma expressão muito baixa nos diferentes tipos celulares desta interface⁹². Adicionalmente, o estudo conduzido por Pique-Regi e colegas demonstrou, do mesmo modo, que a expressão de ACE2 na placenta é negligenciável⁹³, o

que pode explicar a reduzida frequência de infecção placentária e transmissão fetal de SARS-CoV-2.

A transmissão intrauterina de SARS-CoV-2 não foi, até ao momento, convincentemente reportada e provada⁷⁸. Uma revisão retrospectiva de nove gestantes infetadas pelo novo coronavírus, conduzida por Chen et al., avaliou a possibilidade de transmissão intrauterina da infecção⁸. Os investigadores recolheram toda a informação sobre a análise virológica do líquido amniótico, cordão umbilical e zaragatoas nasofaríngeas dos recém-nascidos, concluindo que todas estas amostras foram negativas para a presença de SARS-CoV-2⁸. No entanto, Alzamora et al. reportaram um caso de um recém-nascido de mãe com doença severa por SARS-CoV-2 que testou positivo através de técnicas de RT-PCR para o novo coronavírus, 16 horas após o parto⁹⁴. Dado que as medidas de higiene, esterilização e isolamento foram estritamente asseguradas, os autores acreditam que a probabilidade de infecção durante a cesariana e pós parto imediato seria muito baixa, levantando a suspeita de infecção intrauterina⁹⁴.

A 22 de fevereiro de 2020, nasce um recém-nascido de mãe diagnosticada com COVID-19, que demonstra serologias positivas para SARS-CoV-2, nomeadamente anticorpos IgG e IgM, a partir de colheita sanguínea realizada duas horas após a cesariana⁹⁵. As alterações serológicas evidenciadas, nomeadamente a elevação de anticorpos IgM, sugerem que o recém-nascido foi infetado no útero, uma vez que não ocorre transmissão materno-fetal transplacentária de anticorpos IgM, devido à sua estrutura macromolecular⁹⁶. Apesar da infecção intraparto não poder ser excluída, os anticorpos IgM usualmente não são detetados até 3 a 7 dias após infecção⁹⁵ e a elevação da IgM no recém-nascido foi registada 2 horas após o nascimento. No entanto, destacam-se algumas limitações neste relato de caso, tais como a não testagem por RT-PCR do líquido amniótico ou da placenta e a propensão a falsos positivos nas serologias de IgM, particularmente em contexto de inflamação significativa²¹.

Vivanti et al reportaram o caso de uma gestante de 23 anos, com diagnóstico de COVID-19 às 35 semanas gestacionais⁹⁷, à qual foram colhidas amostras de líquido amniótico previamente à rutura de membranas, que se verificaram positivas para a presença dos genes E e S de SARS-CoV-2⁹⁷. Os autores deste estudo recorreram a um sistema de classificação que define a transmissão intrauterina como provada se teste RT-PCR do líquido amniótico positivo previamente à rutura de membranas⁹⁸. O preenchimento dos critérios acima mencionados, levou a que este grupo de investigadores concluíssem, com base na evidência, que o caso em estudo se trata de uma transmissão intrauterina de SARS-CoV-2 comprovada⁹⁷. No entanto, dado que não existe ainda um sistema de classificação oficialmente aceite pelas entidades de saúde, a

veracidade desta afirmação apenas se qualifica perante os critérios de classificação selecionados pelos autores.

A identificação de um caso único comprovado de transmissão vertical in útero, por deteção de SARS-CoV-2 no líquido amniótico⁹⁷, confronta-se com vários outros estudos que envolveram grávidas infetadas, em que este microrganismo não foi detetado no líquido amniótico ou na placenta^{8,79,99-101}.

Em suma, tendo em conta os relatos de caso até ao momento publicados, não parece existir evidência significativa de transmissão intrauterina de SARS-CoV-2. No entanto, a informação disponível sobre esta temática é ainda muito escassa e a presença de alguns casos isolados, que sugerem transmissão intrauterina, não permitem descartar esta possibilidade por completo.

Transmissão intraparto e no pós-parto imediato

A hipótese de o parto vaginal conferir maior risco de infeção do recém-nascido, comparativamente ao parto por cesariana, é uma das grandes questões que necessitam de ser esclarecidas quanto à possível transmissão intraparto de SARS-CoV-2. A importância desta questão prende-se essencialmente na avaliação do risco de infeção neonatal e na possível formulação de novas normas de orientação clínica, quanto à via de parto selecionada, em grávidas com COVID-19.

Pensa-se que o mecanismo de transmissão da infeção durante o parto e pós-parto precoce se deva à ingestão ou inalação de secreções cervicovaginais ou pelo contacto direto com tecido perineal infetado⁸⁹. Desta forma, teoricamente, o risco de infeção por parto vaginal seria superior ao risco conferido pela cesariana.

Apenas um pequeno número de estudos de caso abordou a análise das secreções cervicovaginais com a finalidade de detetar infeção por SARS-CoV-2 e desta forma demonstrar um possível risco de transmissão materno-fetal intraparto. A grande maioria dos estudos, até ao momento, não reportaram a presença de ARN de SARS-CoV-2 nas secreções cervicovaginais maternas^{61,102-104}. Contudo, Kirtsman et al. publicaram, em junho de 2020, um estudo de caso que demonstrou a presença de teste RT-PCR positivo da zaragatoa vaginal de puérpera no pós-parto mediato¹⁰⁵. Do mesmo modo, a pesquisa do vírus no trato respiratório do recém-nascido e na placenta foram igualmente positivos¹⁰⁵. No caso em questão, a infeção das secreções vaginais

pode, todavia, ser explicada pela inoculação por contacto com as fezes da puérpera ou com a placenta infetada.

Atendendo à informação recolhida até ao momento, não existe evidência significativa da possibilidade de transmissão de COVID-19 pelo contacto com as secreções vaginais^{102,103,106}. Adicionalmente, os dados atualmente disponíveis indicam que a transmissão vertical aparenta ser incomum¹⁰⁷. Desta forma, segundo as *guidelines* da *American College of Obstetricians and Gynecologists*, a escolha da via de parto é baseada em indicações obstétricas (fetais ou maternas) e não no diagnóstico materno de COVID-19. Assim sendo, mesmo que a infeção materna seja confirmada no periparto, por si só, não será indicação para cesariana, uma vez que este procedimento não é isento de riscos e é improvável que altere o prognóstico do recém-nascido¹⁰⁶.

Transmissão pós parto

A transmissão de infeções virais maternas para o recém-nascido através da amamentação tem sido descrita para infeções por VIH, *cytomegalovirus (CMV)* e *human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1)*¹⁰⁸. Com a evolução da pandemia, foi questionada a possível transmissão mãe-filho do novo coronavírus, através da amamentação, sendo que várias *guidelines* nos epicentros iniciais da pandemia desencorajaram qualquer contacto entre puérperas infetadas e os recém-nascidos¹⁰⁹.

Os benefícios da amamentação são reconhecidos globalmente, pelo que estas medidas poderão ter impacto a curto e longo prazo no bem estar das progenitoras e sua descendência. De acordo com o estudo realizado por Alison Stuebe, crianças que não receberam leite materno têm maior incidência de hospitalizações por doenças respiratórias infecciosas, bem como maior risco de desenvolverem obesidade, diabetes e leucemia na infância¹¹⁰.

Apesar de alguns estudos detetarem ARN viral em amostras de leite materno de puérperas infetadas^{104,105,111,112}, não existe evidência de que estes dados representem vírus com capacidade de replicação e infeção do lactente. A deteção de SARS-CoV-2 por RT-PCR não indica a presença de vírus viável e replicante; a viabilidade de um vírus e capacidade de infeção requer demonstração de ARNm viral subgenómico ou de uma cultura positiva¹¹³. No estudo conduzido por Chambers et al. apesar do ARN de SARS-CoV-2 ter sido detetado numa amostra de leite materno, a cultura viral da mesma amostra foi negativa¹¹¹. Adicionalmente, vários outros estudos falharam na deteção de ARN viral em leite materno^{8,61,114,115}, além do que naqueles em que houve

deteção, apesar das medidas de assepsia, não foi possível a exclusão de inoculação por gotículas respiratórias da puérpera.

Um estudo clínico observacional realizado em Wuhan, na China, identificou a existência de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em amostras de leite de progenitoras infectadas no terceiro trimestre de gravidez⁶¹. Ambas as imunoglobulinas IgG e IgM foram detetadas no leite materno, cordão umbilical e sangue dos recém-nascidos⁶¹. Zheng et al. já havia descrito a aquisição de anticorpos neutralizadores da doença em neonatos, separados à nascença de puérperas infectadas, sem amamentação materna⁹⁶. Estes estudos indicam que a aquisição da imunização passiva do neonato, por transmissão de anticorpos maternos, é dependente tanto da via placentária como através do leite materno, sendo a amamentação uma atividade fulcral para uma proteção mais eficaz do lactente. Outros estudos demonstraram a presença de anticorpos específicos para o antígeno de SARS-CoV-2 em amostras de leite materno¹¹⁵⁻¹¹⁷, incluindo imunoglobulinas IgA específicas¹¹⁶.

Considerando os vários benefícios do leite materno¹¹⁰, a ausência de evidência significativa de transmissão de vírus viável^{8,61,111,114,115} e a proteção conferida pela transmissão de anticorpos para o lactente^{61,115-117}, várias associações internacionais, como a OMS, a *Royal College of Paediatrics and Child Health (UK)*, a Sociedade Italiana de Neonatologia e a *Royal College of Obstetricians and Gynecologists*, recomendaram a manutenção da amamentação. No entanto, a transmissão por gotículas respiratórias permanece a maior fonte de transmissão da doença¹⁸, pelo que a amamentação deve ocorrer com recurso a medidas de controlo e prevenção da infeção, tais como o uso de máscaras e a higienização das mãos. Segundo o estudo de coorte observacional realizado em Nova York, se as precauções para uma correta higiene forem implementadas, a amamentação direta e a não separação dos recém-nascidos das puérperas, não estão associados a maior risco de transmissão perinatal de COVID-19¹¹⁸.

Tratamento

A população de gestantes tem vindo a ser sistematicamente excluída dos ensaios clínicos dirigidos a novas terapêuticas e vacinas. Existem mais de 300 ensaios clínicos que estão, neste momento, a analisar possíveis agentes terapêuticos para combater a doença provocada por SARS-CoV-2, no entanto a exclusão de grávidas é praticamente universal¹¹⁹.

O estado de gravidez está associado a várias particularidades no que toca à abordagem e tratamento deste grupo populacional. A gravidez é considerada um estado pró-trombótico¹²⁰,

pelo que a hipocoagulação de grávidas hospitalizadas com COVID-19 é recomendada em dose profilática¹²¹. Da mesma forma, grávidas com COVID-19 têm maior risco de desenvolver insuficiência respiratória⁴⁰, pelo que a saturação periférica de oxigênio deve ser mantida em valores superiores a 95%¹²². Os AINEs devem ser usados de forma cautelosa durante a gestação, sobretudo a partir das 32 semanas, altura a partir da qual devem ser descontinuados pelo risco de encerramento prematuro do canal arterial fetal¹²³. Desta forma, o paracetamol é o agente antipirético e analgésico preferido durante gravidez, sendo uma possibilidade terapêutica na doença ligeira por SARS-CoV-2.

O uso de corticosteroides na gravidez tem sido já amplamente praticado em gestantes em risco de parto pré-termo, entre as 24 e 34 semanas gestacionais, com o objetivo de permitir a maturação pulmonar do feto e reduzir o risco de síndrome de desconforto respiratório do recém-nascido¹²⁰. Um estudo conduzido por Jennifer Jury McIntosh demonstrou que a instituição de corticoterapia em pacientes COVID-19 positivos está associada a piores desfechos no decurso da doença¹²⁴. Por outro lado, o estudo randomizado RECOVERY demonstrou que a instituição de dexametasona em doentes a receber suporte respiratório, nomeadamente ventilação invasiva ou oxigenioterapia, estava associada a menores taxas de mortalidade, comparativamente a controlos¹²⁵. Desta forma, o *National Institutes of Health* (NIH) recomendou o uso de dexametasona em grávidas com COVID-19, a receber ventilação mecânica ou oxigênio suplementar, pela evidência de aumentar a sobrevivência materna e pelo baixo risco do curto curso terapêutico no feto⁶⁵. Dado a sobreposição dos benefícios relativamente aos riscos, a maioria das associações de obstetrícia e ginecologia, mantêm a recomendação do uso de corticoterapia na gestação, nas condições acima mencionadas¹²⁰.

A terapêutica antiviral tem sido estudada e implementada em várias outras infeções, contudo a sua eficácia na infeção por SARS-CoV-2 permanece em investigação. Dado a falta de ensaios clínicos que permitam avaliar possibilidades terapêuticas em gestantes, os fármacos que oferecem maior segurança no tratamento de grávidas com COVID-19 são aqueles já previamente utilizados e sem evidência de toxicidade fetal. Aqui se inclui o Remdesivir, desenvolvido inicialmente para o tratamento da doença provocada pelo vírus Ébola¹²⁶. O ensaio clínico “PALM” integrou 17 gestantes nos seus grupos de estudo, sendo 6 destas expostas ao análogo nucleotideo (Remdesivir). Não foram identificados efeitos adversos relacionadas com a gravidez neste grupo de estudo¹²⁷. O Remdesivir pode, assim, ser implementado no tratamento hospitalar de grávidas com clínica severa, tendo demonstrado vantagem no tratamento precoce da doença ¹²⁸.

Imunoprofilaxia

Apesar da evidência científica demonstrar que as gestantes constituem um grupo com maior probabilidade de desenvolver doença severa e com maior risco relativo de complicações e morte associadas à infecção por SARS-CoV-2⁴⁸, a maioria dos ensaios clínicos não incluíram as grávidas e lactantes nos seus grupos de estudo. Ao consultar a base de dados de ensaios clínicos norte-americana *ClinicalTrials.gov*, verifica-se que menos de 1% dos estudos de intervenção relacionados com a COVID-19 estão disponíveis para mulheres grávidas⁴⁷. O instinto inicial de não provocar dano materno-fetal resulta, paradoxalmente, num maior risco, uma vez que as grávidas se veem privadas de participar em ensaios clínicos rigorosos que permitiriam estabelecer tratamentos mais eficazes e seguros baseados na melhor evidência.

Além de não serem abrangidas nos ensaios clínicos, as gestantes não foram incluídas nos grupos prioritários para a vacinação⁴⁷.

Segundo o portal europeu de informação sobre a vacinação, atualmente quatro vacinas estão autorizadas e recomendadas na prevenção da COVID-19 na Europa, nomeadamente 2 vacinas de ARN mensageiro (*Pfizer/BioNTech Comirnaty*[®] e *Moderna*[®]) e 2 vacinas recombinantes (*Janssen*[®] e *Vaxzevria*[®])¹²⁹. Nenhuma destas opções expressa contraindicações específicas à sua administração em grávidas ou lactantes¹²⁹. Apesar de estudos em animais não demonstrarem efeitos nocivos destas vacinas na gravidez, a evidência científica, no que toca aos efeitos induzidos por estas vacinas nas grávidas, é muito limitada¹²⁹.

Nenhuma destas vacinas contém vírus replicativo, pelo que não podem causar doença, desta forma, a preocupação prende-se sobretudo nos seus efeitos sistémicos e possíveis consequências deletérias no feto. No entanto, as vacinas recombinantes que utilizam um vetor viral têm já sido administradas a grávidas para imunoprofilaxia de outras infeções, como o vírus Ébola, não se tendo identificado complicações¹³⁰.

Apesar das grávidas não terem sido incluídas nos primeiros ensaios clínicos, 53 gestações ocorreram nos ensaios clínicos de 3 vacinas, atualmente aprovadas e implementadas na Europa (*Pfizer/BioNTech Comirnaty*[®], *Moderna*[®] e *Vaxzevria*[®]). Não se constaram diferenças na taxa de abortos espontâneos entre mulheres grávidas vacinadas e os controlos¹³¹.

Gray e colegas estudaram a imunogenicidade e reatividade da vacinação com tecnologia ARNm em grávidas e lactantes. Segundo este estudo, as respostas imunes induzidas por vacinas de ARN mensageiro foram equivalentes em mulheres grávidas e lactantes, comparativamente com mulheres não grávidas. Adicionalmente, anticorpos gerados pela vacina foram detetados em

amostras de cordão umbilical e leite materno. Outro estudo identificou anticorpos IgG anti-spike em amostras do cordão umbilical de um recém-nascido cuja mãe tinha sido vacinada durante a gravidez. Estes artigos demonstram que a vacinação na grávida, para além da proteção da própria, poderá, adicionalmente, ter benefícios na proteção neonatal, pela transferência através da placenta e do leite materno de anticorpos específicos, induzindo uma imunidade passiva no lactente.

Considerando a ausência de evidência de efeitos adversos associados à vacinação de grávidas com COVID-19, a elevada morbimortalidade relativa identificada na infeção deste grupo da população e a possível imunização passiva do neonato, a decisão de vacinar gestantes parece sobrepor-se aos possíveis riscos. Desta forma, associações como o *The American College of Obstetricians and Gynecologists* recomendaram não retardar a vacinação de gestantes elegíveis e que desejam ser imunizadas.

Conclusões

Apesar das adaptações imunológicas que decorrem na gravidez, a infeção por SARS-CoV-2 não mostrou ser mais frequente nas grávidas comparativamente com a população geral. Apenas um estudo, realizado no estado de Washington, demonstrou um maior risco de infeção por SARS-CoV-2 nas gestantes. Desta forma, não parece existir evidência significativa de uma maior suscetibilidade das gestantes à infeção por SARS-CoV-2, demonstrando-se um risco de aquisição da doença semelhante à população geral.

Os sintomas mais frequentemente desenvolvidos pela população de gestantes incluíram, por ordem de prevalência, tosse, febre, mialgias e cefaleias. Comparando a apresentação clínica de gestantes com mulheres não grávidas na mesma faixa etária, não se identificam diferenças significativas. Tal como se tem verificado no resto da população, prevê-se, do mesmo modo, que a maioria das grávidas com aquisição da infeção sejam assintomáticas.

Grávidas com COVID-19 apresentam maior probabilidade de doença severa, admissão em unidades de cuidados intensivos e necessidade de ventilação invasiva, comparativamente com não gestantes na mesma faixa etária. Do mesmo modo, gestantes com infeção por SARS-CoV-2 exibem taxas de mortalidade significativamente superiores a adultos na mesma faixa etária. Todavia, considerando que a maioria dos estudos apenas incluiu grávidas sintomáticas e

atendendo que a generalidade das grávidas se mantém assintomáticas durante todo o período da infeção, a severidade da doença, neste grupo da população, poderá estar sobrestimada.

Os fatores de risco associados a maior severidade da doença incluem pré-existência de comorbilidades, idade materna avançada e elevado índice de massa corporal, ou seja, fundamentalmente os mesmos fatores de risco para a população geral.

Vários estudos identificaram uma relação entre a infeção por SARS-CoV-2 e um maior risco de ocorrência de complicações maternas, fetais e neonatais. As complicações mais frequentemente reportadas incluíram parto pré-termo, pré-eclâmpsia e baixo peso à nascença, não tendo sido identificado um risco significativamente superior de restrição do crescimento intrauterino, rotura prematura de membranas ou morte fetal em grávidas sintomáticas com COVID-19. O parto pré-termo ocorreu sobretudo por indução de trabalho de parto, pelo que a iatrogenia teve um papel importante na sua elevada prevalência.

Não existe evidência significativa de transmissão intrauterina de SARS-CoV-2, no entanto, dado a escassez de estudos sobre esta temática e o relato de alguns casos prováveis de transmissão, não é possível descartar por completo esta possibilidade, assumindo-se que, existindo, será um evento raro.

A transmissão fetal intraparto por contacto com as secreções vaginais maternas não foi até ao momento comprovada. Por conseguinte, a escolha da via de parto deverá ser baseada em indicações obstétricas e não no diagnóstico materno de COVID-19, não sendo a infeção materna, por si só, indicação para a alteração da via de parto.

Considerando os benefícios da amamentação, a ausência de identificação deste microrganismo num número considerável de amostras de leite materno e a proteção conferida pela transmissão de anticorpos para o lactente, várias associações internacionais recomendaram a manutenção da amamentação em lactantes com COVID-19. Se corretas medidas de isolamento de gotícula forem implementadas, a amamentação direta e a não separação dos recém-nascidos das puérperas, não representam maior risco de transmissão perinatal de COVID-19.

A abordagem terapêutica de gestantes deve ter em consideração várias particularidades. Os AINES estão contraindicados a partir das 32 semanas gestacionais, pelo risco de encerramento precoce do ducto arterioso, pelo que o paracetamol é o fármaco preferido no tratamento da doença ligeira. A corticoterapia está indicada em grávidas com COVID-19 a receber ventilação mecânica ou oxigénio suplementar. A terapêutica antiviral permanece em estudo, tendo o Remdesivir mostrado alguma vantagem no tratamento precoce da doença.

As empresas farmacêuticas, ao excluírem as gestantes da maioria dos ensaios clínicos, impedem este grupo epidemiológico de participar em estudos rigorosos, que permitiriam obter tratamentos e vacinas mais seguros e eficazes. Contudo, apesar da evidência da segurança da vacinação nas mulheres grávidas ser escassa, as vantagens da vacinação de gestantes parecem sobrepor-se aos possíveis riscos.

Anexos

Tabela I - Definição de transmissão vertical de SARS-CoV-2⁷⁸

Transmissão intrauterina
<ol style="list-style-type: none">1. Infecção materna no peri-parto;2. Exposição precoce do feto, definida por detecção de ARN de SARS-CoV-2 num dos seguintes produtos biológicos:<ul style="list-style-type: none">- Zaragatoa nasofaríngea nas primeiras 24 horas de vida;- Líquido amniótico;- Cordão umbilical;- Amostra sanguínea nas primeiras 24 horas de vida;3. Persistência da infecção, definida por positividade do teste RT-PCR após as 24 horas de vida, a partir de colheita por zaragatoa do trato respiratório do recém-nascido ou a identificação de anticorpos IgM anti-SARS-CoV-2 nos primeiros sete dias de vida.
Transmissão intraparto
<ol style="list-style-type: none">1. Infecção materna no peri-parto;2. Teste RT-PCR positivo da nasofaringe do recém-nascido entre as 24 horas e as duas semanas do pós-parto ou detecção de anticorpos IgM anti SARS-CoV-2 nas duas a três semanas pós-natais;3. Exclusão da transmissão in útero, definida por teste RT-PCR negativo da zaragatoa nasofaríngea do recém-nascido nas primeiras 24 horas de vida.

Referências

1. Vellas C, Delobel P, de Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *The journal of nutrition, health & aging*. 2020;24(7):685-691.
2. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003> 2003. Acesso: 02/01/2021
3. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Available at: https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1. 2019. Acesso: 06/01/2021
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
5. WHO. Archived: WHO Timeline - COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19> Acesso: 20/01/2021.
6. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):401-402.
7. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2020;91(1):157-160.
8. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-815.
9. World Health O. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 46*. Geneva: World Health Organization; 2020-03-06 2020.
10. Castro P, Matos AP, Werner H, Lopes FP, Tonni G, Araujo Júnior E. Covid-19 and Pregnancy: An Overview. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2020;42(7):420-426.
11. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/> (last cited: [28/02/2021]).
12. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect*. 2020;35:100679-100679.
13. Son K-B, Lee T-J, Hwang S-S. Disease severity classification and COVID-19 outcomes, Republic of Korea. *Bull World Health Organ*. 2021;99(1):62-66.
14. Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell (2020) - "Coronavirus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>'
15. *COVID-19 Relatório de Situação de 28-02-2021*. Direção Geral de Saúde.
16. World Health O. *Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 2*. Geneva: World Health Organization; 2020-01-22 2020.
17. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;7(1):11.
18. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of internal medicine*. 2021;174(1):69-79.
19. SanJuan-Reyes S, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H. COVID-19 in the environment. *Chemosphere*. 2021;263:127973.
20. Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Preiser W, Doerr HW. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Medical microbiology and immunology*. 2005;194(1-2):1-6.
21. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of internal medicine*. 2021;174(1):69-79.
22. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect*. 2020;35:100679.

23. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2020;25(3):278-280.
24. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine*. 2020;382(12):1177-1179.
25. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469.
26. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*. 2020;26(5):672-675.
27. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infection control and hospital epidemiology*. 2020:1-10.
28. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13-e22.
29. Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2021;184(1):169-183.e117.
30. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
31. Gupta V, Bhojar RC, Jain A, et al. Asymptomatic reinfection in two healthcare workers from India with genetically distinct SARS-CoV-2. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
32. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e278.
33. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1):8.
34. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):45.
35. Singh PK, Kulsum U, Rufai SB, Mudliar SR, Singh S. Mutations in SARS-CoV-2 Leading to Antigenic Variations in Spike Protein: A Challenge in Vaccine Development. *J Lab Physicians*. 2020;12(2):154-160.
36. World Health Organization. SARS-CoV-2 Variants. <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/> (Acesso: 06/01/2021)
37. Tang JW, Toovey OTR, Harvey KN, Hui DDS. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. *The Journal of infection*. 2021.
38. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage - United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70(3):95-99.
39. Gottfredsson M. [The Spanish flu in Iceland 1918. Lessons in medicine and history]. *Laeknabladid*. 2008;94(11):737-745.
40. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521-531.
41. Mabry RL. Rhinitis of pregnancy. *Southern medical journal*. 1986;79(8):965-971.
42. Hall ME, George EM, Granger JP. The heart during pregnancy. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(11):1045-1050.
43. LoMauro A, Aliverti A. Respiratory physiology of pregnancy: Physiology masterclass. *Breathe (Sheffield, England)*. 2015;11(4):297-301.
44. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ (Clinical research ed.)*. 2000;321(7258):424.
45. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Frontiers in immunology*. 2020;11:575197.
46. Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical and experimental immunology*. 2004;136(1):95-103.
47. Malinowski AK, Noureldin A, Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations. *Reproductive biology*. 2020;20(4):568-572.

48. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2020;370:m3320.
49. Wong SF, Chow KM, Leung TN, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):292-297.
50. Al-Tawfiq JA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and COVID-19 infection during pregnancy. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36:101641-101641.
51. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*. 2020;172(9):577-582.
52. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(24):759-765.
53. Yu N, Li W, Kang Q, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *The Lancet. Infectious diseases*. 2020;20(5):559-564.
54. Afshar Y, Gaw SL, Flaherman VJ, et al. Clinical Presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pregnant and Recently Pregnant People. *Obstetrics and gynecology*. 2020;136(6):1117-1125.
55. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(44):1641-1647.
56. Pereira A, Cruz-Melguizo S, Adrien M, Fuentes L, Marin E, Perez-Medina T. Clinical course of coronavirus disease-2019 in pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2020;99(7):839-847.
57. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2021.
58. Zhong Y, Cao Y, Zhong X, et al. Immunity and coagulation and fibrinolytic processes may reduce the risk of severe illness in pregnant women with coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(4):393.e391-393.e325.
59. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100446.
60. Qiancheng X, Jian S, Lingling P, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. *Int J Infect Dis*. 2020;95:376-383.
61. Gao X, Wang S, Zeng W, et al. Clinical and immunologic features among COVID-19-affected mother-infant pairs: antibodies to SARS-CoV-2 detected in breast milk. *New Microbes New Infect*. 2020;37:100752.
62. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstetrics and gynecology*. 2009;114(6):1326-1331.
63. Anderson BL, Mendez-Figueroa H, Dahlke JD, Raker C, Hillier SL, Cu-Uvin S. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):321.e321-329.
64. Oshay RR, Chen MYC, Fields BKK, et al. COVID-19 in pregnancy: a systematic review of chest CT findings and associated clinical features in 427 patients. *Clinical imaging*. 2021;75:75-82.
65. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. COVID-19 treatment guidelines: National Institutes of Health; 2020 Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Acesso: 28/02/2021.
66. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *The Journal of clinical investigation*. 2017;127(5):1591-1599.
67. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *Jama*. 2010;303(15):1517-1525.
68. Badr DA, Mattern J, Carlin A, et al. Are clinical outcomes worse for pregnant women at ≥ 20 weeks' gestation infected with coronavirus disease 2019? A multicenter case-control study with propensity score matching. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(5):764-768.
69. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics and gynecology*. 2021;137(4):571-580.

70. Lokken EM, Taylor GG, Huebner EM, et al. Higher severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection rate in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021.
71. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol.* 2021.
72. Khalil A, Hill R, Ladhani S, Pattison K, O'Brien P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnancy: symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):296-297.
73. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *American journal of obstetrics & gynecology MFM.* 2020;2(2):100118.
74. Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with Covid-19 in Wuhan, China. *The New England journal of medicine.* 2020;382(25):e100.
75. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology.* 2017;17(8):469-482.
76. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;323(11):1061-1069.
77. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England).* 2020;24(1):389.
78. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? *American journal of perinatology.* 2020;37(8):769-772.
79. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2020;144(7):799-805.
80. Song WC, FitzGerald GA. COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *The Journal of clinical investigation.* 2020;130(8):3950-3953.
81. Tincani A, Cavazzana I, Ziglioli T, Lojaco A, De Angelis V, Meroni P. Complement activation and pregnancy failure. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2010;39(3):153-159.
82. Antoun L, Taweel NE, Ahmed I, Patni S, Honest H. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2020;252:559-562.
83. 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, gynecology, and reproductive biology.* 2020;252:490-501.
84. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics & gynecology MFM.* 2020;2(2):100107.
85. Rolnik DL. Can COVID-19 in pregnancy cause pre-eclampsia? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2020;127(11):1381.
86. Pirjani R, Hosseini R, Soori T, et al. Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study. *Journal of travel medicine.* 2020;27(7).
87. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2020;99(7):823-829.
88. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):35-53.e33.
89. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989).* 2015;73(3):199-213.
90. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-318.
91. Schwartz DA. The Origins and Emergence of Zika Virus, the Newest TORCH Infection: What's Old Is New Again. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 2017;141(1):18-25.
92. Zheng Q-L, Duan T, Jin L-P. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal–Fetal interface. 2020;4(1):7-10.
93. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *eLife.* 2020;9.

94. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *American journal of perinatology*. 2020;37(8):861-865.
95. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *Jama*. 2020;323(18):1846-1848.
96. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *Jama*. 2020;323(18):1848-1849.
97. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*. 2020;11(1):3572.
98. 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;99(5):565-568.
99. Yang P, Wang X, Liu P, et al. Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;127:104356.
100. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Frontiers of medicine*. 2020;14(2):193-198.
101. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *Jama*. 2020;323(18):1843-1844.
102. Peng Z, Wang J, Mo Y, et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. *Journal of infection and public health*. 2020;13(5):818-820.
103. Xiong X, Wei H, Zhang Z, et al. Vaginal delivery report of a healthy neonate born to a convalescent mother with COVID--19. *Journal of medical virology*. 2020;92(9):1657-1659.
104. Wu Y, Liu C, Dong L, et al. Coronavirus disease 2019 among pregnant Chinese women: case series data on the safety of vaginal birth and breastfeeding. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2020;127(9):1109-1115.
105. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2020;192(24):E647-e650.
106. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2020;127(11):1324-1336.
107. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA pediatrics*. 2021;175(2):157-167.
108. Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. *Clinics in perinatology*. 2004;31(3):501-528.
109. Gupta M, Zupancic JAF, Pursley DM. Caring for Newborns Born to Mothers With COVID-19: More Questions Than Answers. *Pediatrics*. 2020;146(2).
110. Stuebe A. The risks of not breastfeeding for mothers and infants. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2009;2(4):222-231.
111. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in Breast Milk From 18 Infected Women. *Jama*. 2020;324(13):1347-1348.
112. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020;395(10239):1757-1758.
113. Babata K, Yeo K, Chan C, et al. Feeding strategies to prevent neonatal SARS-CoV-2 infection in term or late preterm babies born to mothers with confirmed COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020.
114. Elshafeey F, Magdi R, Hindi N, et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2020;150(1):47-52.
115. Yuanyuan Y, Jian X, Youjiang L, Yingying H, Bin L. *Research Square*. 2021.
116. Fox A, Marino J, Amanat F, et al. Evidence of a significant secretory-IgA-dominant SARS-CoV-2 immune response in human milk following recovery from COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2004.20089995.
117. Dong Y, Chi X, Hai H, et al. Antibodies in the breast milk of a maternal woman with COVID-19. *Emerging microbes & infections*. 2020;9(1):1467-1469.

118. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *The Lancet. Child & adolescent health*. 2020;4(10):721-727.
119. Whitehead CL, Walker SP. Consider pregnancy in COVID-19 therapeutic drug and vaccine trials. *Lancet*. 2020;395(10237):e92-e92.
120. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2021;57(2):195-203.
121. Ortiz EI, Herrera E, De La Torre A. Coronavirus (COVID 19) Infection in Pregnancy. *Colomb Med (Calij)*. 2020;51(2):e4271-e4271.
122. World Health O. *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020 2020.
123. Østensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2004;5(3):571-580.
124. McIntosh JJ. Corticosteroid Guidance for Pregnancy during COVID-19 Pandemic. *American journal of perinatology*. 2020;37(8):809-812.
125. RECOVERY. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy.
126. LaCourse S, John-Stewart G, Adams Waldorf KM. Importance of Inclusion of Pregnant and Breastfeeding Women in COVID-19 Therapeutic Trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(15):879-881.
127. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine*. 2019;381(24):2293-2303.
128. WHO. Therapeutic Management of Adults With COVID-19. Last Updated: February 11, 2021. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>.
129. European Vaccination Information Portal. COVID-19 vaccines. Available at: <https://vaccination-info.eu/en/covid-19/covid-19-vaccines> Acesso: 28/02/2021.
130. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. Limited data are available about the safety of COVID-19 vaccines for people who are pregnant. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html#print> Acesso: 22/02/2021
131. Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nature reviews. Immunology*. 2021:1-2.