

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2
0
2
2
/
2
0
2
3

Marta Alexandra Bezerra
Monteiro de Aguiar

O impacto da infeção por SARS-Cov-2 nos desfechos materno embriofetal e neonatal. O que sabemos?

Março, 2023

FMUP

Marta Alexandra Bezerra Monteiro de Aguiar¹

O impacto da infeção por SARS-Cov-2 nos desfechos maternos embriofetais e neonatais, o que sabemos?

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Obstetrícia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutora Ana Reynolds²³⁴

Autor Correspondente:

Telefone: (+351) 225513649

Morada: Departamento de Obstetrícia e Ginecologia Faculdade
de Medicina da Universidade do Porto Al. Professor Hernâni
Monteiro

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Médica Portuguesa

Março, 2023

¹ Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

² Departamento de Ginecologia-Obstetrícia e Pediatria. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

³ Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde. Porto. Portugal.

⁴ Centro de Simulação Médica do Porto. São Mamede Infesta. Portugal.

Eu, Marta Alexandra Bezerra Menteiro de Aguiar, abaixo assinado, nº mecanográfico 201704582, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2023

Assinatura conforme cartão de identificação:

Marta Aguiar

NOME

Marta Alexandra Bezerra Monteiro de Aguiar

NÚMERO DE ESTUDANTE

201704582

E-MAIL

martaguiar.m@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ciências médicas e da saúde > Medicina clínica

TÍTULO MONOGRAFIA

O impacto da infeção por SARS-Cov-2 nos desfechos materno, embriofetal e neonatal. O que sabemos?

ORIENTADOR

Ana Reynolds Magalhães Abreu Coutinho Castro Saraiva

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	☐
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	☐
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	☒

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2023

Assinatura conforme cartão de identificação:

Marta Aguiar

Abstract

Research Question: Identify topics of interest pertaining to the impact of the SARS-Cov-2 virus infection in pregnant women, embryos, fetuses and neonates.

Methods: A literature review was conducted on the impact of SARS-Cov-2 infection on the pregnant woman, embryo, fetus and neonate. The studies obtained were further categorized by type of outcome. The outcomes considered were: need for maternal admission to the ICU, need for maternal invasive/non-invasive oxygen support, maternal hospitalization, maternal death, preterm birth, small for gestational age, abortion, foetal death and foetal growth restriction.

Results: After the literature review, 20 studies were included in these analysis. Of these, 11 focused on maternal outcomes and 18 on embryofoetal and neonatal outcomes (9 studies related to both).

Conclusion: SARS-Cov-2 infection is associated with adverse maternal outcomes, such as ICU admission and oxygen support. More research is needed, particularly on the risk of adverse embryofoetal and neonatal outcomes.

Keywords: SARS-Cov-2 infection; COVID-19; maternal outcomes; embryofoetal outcomes; neonatal outcomes; maternal admission to the ICU; maternal hospitalization; maternal oxygen support; maternal death; preterm birth; small weight for gestational age at birth; abortion; intrauterine foetal death; foetal growth restriction.

Resumo

Objetivo: Identificar tópicos de interesse relativos à repercussão clínica de infecção pelo vírus Sars-Cov-2 na gravidez, especificamente no que diz respeito aos desfechos maternos, embriofetais e neonatais.

Métodos: Foi realizada uma revisão narrativa sobre o impacto da infecção SARS-Cov-2 na gestante, no embrião, no feto e neonato, sendo as publicações categorizadas por gravidade e tipo de desfecho, incluindo: necessidade de admissão materna na unidade de cuidados intensivos (UCI); necessidade materna de suporte ventilatório invasivo/não invasivo; hospitalização materna; mortalidade materna; prematuridade, baixo peso ao nascer para a idade gestacional; aborto; morte fetal; e restrição do crescimento fetal (RCF).

Resultados: Foram selecionados 20 publicações. Destas, 11 avaliaram desfechos maternos e 18 desfechos embriofetais/neonatais (9 avaliaram ambos os temas).

Conclusão: A infecção por SARS-Cov-2 parece associar-se ao aumento do risco materno de admissão materna na UCI e necessidade de suporte ventilatório. É necessário aprofundar a pesquisa sobre o impacto da infecção materna por SARS-Cov-2 nos desfechos embriofetal e neonatal.

Palavras-chave: Infecção SARS-Cov-2; COVID-29; desfechos maternos; desfechos embriofetais; desfechos neonatais; necessidade de admissão materna na unidade de cuidados intensivos (UCI); necessidade materna de suporte ventilatório; hospitalização materna; mortalidade materna; prematuridade; baixo peso ao nascer para a idade gestacional; aborto; morte fetal e restrição do crescimento fetal.

Introdução

O vírus Sars-Cov-2, responsável pela pandemia de COVID-19, teve implicações significativas nas taxas de morbidade e mortalidade da população. O vírus tem vindo a sofrer mutações, originando variantes com diferentes taxas de transmissibilidade, resistência a vacinas e fármacos, e gravidade da doença com alterações nas taxas de mortalidade e morbidade na população em geral.¹

Relativamente à repercussão na gravidez, diversos trabalhos têm sido publicados desde o início da pandemia, em 2019, estando a evidência em constante atualização. Várias questões têm surgido quanto aos riscos específicos da infeção, ou doença, na gestante e descendência, pelo que se torna pertinente proceder a um ponto da situação.

A infeção por SARS-Cov-2, foi detetada pela primeira vez em dezembro de 2019 em Wuhan, China, e declarada como emergência internacional de saúde a 30 de janeiro de 2020 pela Organização Mundial de saúde (OMS). A infeção detetou-se em Portugal a 2 de março de 2020, com o registo de 2 casos confirmados. A primeira morte registou-se pouco tempo depois, a 16 de março.² Dia 11 de março, o surto foi declarado como uma pandemia pela OMS e, a 19 de março, foi declarado pelo conselho de ministros o primeiro confinamento em Portugal, após a efetivação do estado de emergência no dia anterior.³ Até à data corrente da realização desta revisão, verificou-se mais um confinamento, de janeiro a março de 2021.^{4,5}

A vacinação para o SARS-Cov-2 em Portugal iniciou-se no dia 27 de dezembro de 2020. A 17 de fevereiro de 2021 a DGS atualizou as normas da campanha de vacinação, recomendando o início do processo de vacinação a grávidas.⁶ Atualmente, não existe idade materna ou gestacional limite para o início da vacinação, sendo a única recomendação que a vacina respeite um intervalo mínimo de 14 dias relativamente à administração de outras vacinas.⁷

O principal objetivo desta revisão é identificar tópicos de interesse relativos ao impacto clínico da infeção pelo vírus Sars-Cov-2 na gravidez, especificamente aos desfechos materno, embriofetal e neonatal, tendo em conta o tempo de exposição e gravidade de infeção (assintomática, sintomática, leve, moderada ou grave).

Métodos

Foi efetuada uma pesquisa na PUBMED com os seguintes queries: “pregnancy outcome”[MeSH Major Topic]<AND>“covid19”[MeSH Major Topic]<OR>“sars cov 2”[MeSH Major Topic]; e “pregnancy outcome”[ALL FIELDS]<AND>“covid-19 infection” [ALL FIELDS]<OR>“SARS Cov 2 infection” [ALL FIELDS]”. Os **critérios de seleção** incluíram artigos em inglês ou português, publicados durante o ano de 2022, e como desenho de estudo foram selecionados estudos de coorte, transversais e casos-controlo.

As publicações selecionadas foram categorizadas em desfecho materno, embriofetal ou neonatal. Os desfechos avaliados incluíram: necessidade de admissão materna na unidade de cuidados intensivos (UCI), necessidade materna de suporte ventilatório invasivo/não invasivo, hospitalização materna, morte materna, prematuridade, baixo peso ao nascer para a idade gestacional, aborto, morte fetal e restrição do crescimento fetal.

Dado a revisão pretender escrutinar quais as avaliações de interesse no impacto da infeção por SARS-Cov-2 na gravidez, excluíram-se estudos cuja confirmação da infeção na grávida, por teste RT-PCR e/ou testes serológicos (como o teste rápido de antigénio), foi equívoca. Ainda, excluíram-se relatos/séries de casos, estudos sem infeção por SARS-Cov-2 como fator de exposição principal/único, estudos relativos ao impacto de variantes específicas de SARS-Cov-2, quando a população em estudo tinha comorbilidades ou doenças de base específicas investigadas em combinação e/ou anteriores à infeção por SARS-Cov-2, estudos sem grupo(s) de controlo, estudos que descreviam a frequência/gravidade de um desfecho sem examinar a sua associação estatisticamente com infeção por SARS-Cov-2, estudos que se focavam no impacto em gravidezes provenientes de reprodução medicamente assistida, estudos em não humanos e estudos relativos ao impacto de fármacos no desfecho de gravidez aquando de infeção SARS-Cov-2.

Os critérios de exclusão podem ser consultados no fluxograma presente no anexo (Fig.1).

Resultados

A investigação das consequências da infeção pelo Sars-Cov-2 na gravidez têm abordado este assunto sob diferentes perspetivas, que podemos categorizar nos seguintes 4 grupos temáticos: i) o impacto direto consequente à própria infeção; ii) o impacto indireto, ou seja, a influência da pandemia na saúde física e mental das grávidas e no acesso aos cuidados de saúde durante os

períodos de confinamento; *iii*) o impacto da terapêutica farmacológica no desfecho materno e embriofetal nas grávidas infetadas; *iv*) o impacto da vacinação na gravidez. As análises mais focadas incidiram sobre o impacto da infeção no desfecho da gravidez resultante de reprodução assistida, na resposta imune materna aquando da suplementação com micronutrientes; no impacto histopatológico da infeção na placenta e no impacto da infeção no desfecho da grávida com doenças de base, como síndrome do ovário poliquístico, doença cardíaca reumática crónica e doença reumatóide.

Perante as perspetivas de investigação encontradas, optou-se por efetuar uma análise das publicações que avaliaram o impacto direto da infeção na gestante e no embrião/feto.

Desfechos maternos

Relativamente aos desfechos maternos, foram incluídos 11 estudos que nesta análise.

Admissão materna na UCI

O principal desfecho adverso materno avaliado foi a necessidade de **admissão materna na UCI**. Para este, os autores concluíram uma diferença estatisticamente significativa nas grávidas infetadas comparativamente às não infetadas em dois estudos de coorte retrospectivos, com populações de 234,492 (12,976 infetadas) e 22,483 (1,653 infetadas) grávidas respetivamente.^{8,9} Num dos estudos, esta diferença era mais acentuada se infeção no terceiro trimestre, embora também fosse evidente no segundo trimestre. No primeiro não havia diferença.⁸ Um outro estudo, transversal e com uma população de 394 grávidas infetadas (146 sintomáticas), detetou uma maior diferença nas grávidas sintomáticas comparativamente àquelas assintomáticas.¹⁰ Houve, no entanto, dois estudos, um de coorte prospetivo com uma população de 696 grávidas (105 infetadas) e outro de coorte retrospectivo com uma população de 428 grávidas (213 infetadas), nos quais esta maior associação com grávidas infetadas comparativamente a grávidas não infetadas não se verificou).^{11,12}

Necessidade de suporte ventilatório

Outro desfecho de interesse avaliado foi a **necessidade de suporte ventilatório** na grávida com COVID-19, tanto não invasivo como invasivo. Um estudo transversal detetou uma maior necessidade de suporte ventilatório para grávidas sintomáticas comparativamente a grávidas não sintomáticas.^{9,13} Um estudo de coorte retrospectivo com uma população de 209 grávidas (62 sintomáticas), detetou a mesma associação para suporte ventilatório.^{9,13}

Hospitalização

Relativamente à necessidade de **hospitalização**, um estudo detetou uma maior associação entre grávidas sintomáticas comparativamente às assintomáticas.¹³ É de referir que em 2 outros estudos, um de coorte retrospectivo e outro de coorte prospetivo, com uma população de 817 grávidas (124 infetadas), não foram detetadas diferenças significativas na duração da hospitalização entre grávidas com e sem COVID-19.^{12,14}

Mortalidade materna

Relativamente à **mortalidade materna**, um estudo de coorte retrospectivo com uma população de 371,363 mulheres com COVID-19 (5,614 grávidas) detetou uma maior incidência de morte em grávidas infetadas comparativamente a não grávidas infetadas.¹⁵ No entanto, um outro estudo de coorte prospetivo não detetou esta associação com infeção SARS-Cov-2 entre grávidas infetadas e não infetadas.¹¹

Doenças Hipertensivas da gravidez

Relativamente às **doenças hipertensivas da gravidez**, um estudo de coorte retrospectivo com uma população de 12,107 grávidas (402 com COVID-19) detetou uma maior incidência destas em gestantes cujos partos eram pré-termo (<37 semanas de gestação) quando infetadas no 1º ou 2º trimestre, comparativamente às sem infeção.¹⁶

Um estudo de coorte prospetivo e outros dois estudos de coorte retrospectivo, no entanto, não concluíram uma possível associação entre infeção em grávidas e uma maior incidência de pré-eclâmpsia^{12,14} ou de outras doenças hipertensivas da gravidez (eclâmpsia, HELLP e hipertensão gestacional) comparativamente às grávidas não infetadas.⁹

Gravidade

É também de referir que para **formas graves da doença**, um estudo observacional retrospectivo com uma população de 31 grávidas com COVID-19 (12 admitidas na UCI) detetou uma associação entre maior necessidade de suporte ventilatório invasivo/não invasivo e duração de hospitalização em grávidas admitidas na UCI comparativamente às que não foram admitidas na UCI.¹⁷ Um outro estudo de coorte retrospectivo com uma população de 94 grávidas (47 infetadas e 14 com doença moderada/grave/crítica) detetou uma associação entre maior mortalidade materna e COVID-19 grave/crítico comparativamente com COVID-19 moderado/leve/assintomático.¹⁸

Desfechos embriofetais/neonatais

Relativamente aos desfechos embriofetais, foram incluídos 18 estudos que abordaram esta perspetiva.

Prematuridade

Relativamente à **prematuridade**, três estudos de coorte retrospectivos, um com uma população de grávidas 234,492 (12,976 com COVID-19), um com uma população de 35,200 grávidas infetadas e outro com uma população de 18,335 grávidas (882 com COVID-19), detetaram uma maior incidência nas grávidas infetadas comparativamente às não infetadas.^{8,19,20} Um estudo de coorte retrospectivo detetou a mesma associação para doença ativa aquando do parto.¹⁸ Dois estudos de coorte retrospectivos, um com uma população de 35,200 grávidas infetadas e outro com uma população de 5,506 grávidas (2,753 infetadas), detetaram esta associação apenas ou sobretudo nas grávidas infetadas no 3º trimestre,^{19,21} particularmente em sintomáticas. Dois estudos de coorte retrospectivos detetaram maior incidência no caso da infeção ocorrer nos 1º ou 2º trimestres, comparativamente às não infetadas.¹⁶ Um estudo de coorte retrospectivo detetou maior incidência para grávidas sintomáticas comparativamente às assintomáticas.¹² Um outro estudo de coorte retrospectivo com uma população de 200 grávidas com COVID-19 (53 com infeção moderada/grave) detetou uma associação com maior gravidade de COVID-19.²² Quatro estudos, um coorte retrospectivo, um transversal com uma população de 265 grávidas (86 com COVID-19) e dois de coorte prospetivo, não detetaram associação entre grávidas infetadas e uma maior incidência de prematuridade.^{11,14,21,23} Um estudo de coorte prospetivo também não detetou maior incidência para grávidas sintomáticas comparativamente àquelas não infetadas,¹⁴ e um outro estudo de coorte retrospectivo não detetou a associação comparativamente a grávidas assintomáticas.¹³ Um estudo de coorte retrospectivo não detetou maior incidência em grávidas admitidas na UCI comparativamente às não admitidas na UCI.¹⁷

Baixo peso ao nascer para a idade gestacional

Relativamente ao **peso ao nascimento**, um estudo detetou uma associação entre baixo peso ao nascer para a idade gestacional e grávidas infetadas comparativamente às sem infeção.²⁰ Um outro estudo detetou associação se grávida com infeção grave/moderada comparativamente com infeção assintomático/leve.²² Um outro estudo detetou uma associação entre baixo peso ao nascer para a idade gestacional se infeção no 3º trimestre de gravidez comparativamente a infeção nos outros trimestres.¹⁹

Sete estudos não detetaram associação entre baixo peso ao nascer para a idade gestacional e infeção por SARS-Cov-2 durante a gestação comparativamente às não infetadas. Estes foram: um estudo transversal, quatro estudos de coorte retrospectivos, e dois estudos de coorte prospetivos.^{11,12,14,18,19,21,23} É de referir que um dos estudos de coorte não detetou associação para diferentes trimestres²¹ e que um outro não encontrou associação nas para grávidas sintomáticas comparativamente às não infetadas.¹⁴ Um estudo não encontrou associação nas grávidas admitidas na UCI, comparativamente às não internadas na UCI.¹⁷

Aborto

Relativamente ao **aborto**, um estudo de casos-controlo retrospectivo com uma população de 105 grávidas (52 com COVID-19) detetou uma maior incidência de aborto no 1º trimestre em grávidas infetadas comparativamente às não infetadas,²⁴ e um estudo transversal detetou uma maior incidência em grávidas sintomáticas comparativamente às assintomáticas.¹⁰ Um estudo de coorte prospetivo com uma população de 254 grávidas (11 infetadas) detetou uma maior incidência de aborto inevitável em grávidas infetadas comparativamente às não infetadas.²⁵ No entanto, dois estudos de coorte retrospectivos, um com uma população de 21,175 gravidezes

(3,025 infetadas), e outro transversal, não detetaram uma maior incidência nas grávidas infetadas comparativamente às grávidas sem infeção.^{21,23,26} Um destes não detetou associação independentemente do trimestre em questão.²¹ Dois estudos coorte prospetivos, um com uma população de 3,041 grávidas (77 infetadas), não detetaram associação entre maior incidência de aborto e infeção no 1º trimestre comparativamente a grávidas não infetadas.^{25,27} É de referir que também não foi detetada uma maior incidência em grávidas sintomáticas comparativamente às grávidas assintomáticas num estudo de coorte retrospectivo.¹³

Morte fetal

Relativamente a **morte fetal**, um estudo de coorte retrospectivo detetou uma maior incidência em grávidas infetadas comparativamente às não infetadas.²⁰ Um outro estudo de coorte retrospectivo detetou a mesma associação nas grávidas infetadas antes das 37 semanas de gestação comparativamente às grávidas não infetadas,¹⁶ sendo que um estudo transversal detetou também uma maior associação nas grávidas sintomáticas comparativamente às assintomáticas.¹⁰

Houve, no entanto, quatro estudos em que não se detetou uma maior incidência em grávidas infetadas comparativamente às não infetadas.^{8,14,21,22} Dois estudos também não verificaram esta associação independentemente do trimestre de infeção.^{19,21} Um estudo não encontrou associação para grávidas sintomáticas comparativamente às assintomáticas,¹³ e um outro estudo não detetou associação nas grávidas sintomáticas comparativamente a grávidas não infetadas.¹⁴

Restrição de crescimento fetal

Relativamente à Restrição de crescimento fetal (RCF), um estudo detetou associação com infeção ativa na grávida.¹⁸

A Tabela 1 descreve os 20 estudos incluídos e as suas características.

Discussão

Relativamente aos **desfechos maternos**, parece haver uma maior necessidade de admissão na UCI das grávidas infetadas, o que está de acordo com as orientações atuais do CDC.²⁸ Este aumento do risco de internamento na UCI tem sido mais acentuado se a infeção ocorrer nos últimos trimestres da gravidez.

Tem-se verificado, ainda, uma maior necessidade de suporte ventilatório das grávidas infetadas, tanto invasivo como não invasivo, uma conclusão que se encontra igualmente de acordo com as orientações supracitadas.²⁸

Alguns estudos não encontraram uma relação entre infeção SARS-Cov-2 na gestação e maior risco de hospitalização, apesar de tendencialmente as grávidas sintomáticas necessitarem mais vezes de hospitalização do que as assintomáticas.

No contexto de mortalidade materna, é possível que esta seja superior nas gestantes infetadas comparativamente às mulheres não grávidas infetadas, mas esta associação não se parece verificar quando se comparam grávidas com e sem infeção.

No que se refere às doenças hipertensivas da gravidez, é possível que não se verifique nenhuma relação com infeção por SARS-Cov-2, no entanto os resultados dos estudos são díspares.

Uma gravidade pior da doença parece estar associada a maior incidência de desfechos maternos adversos.

Conforme expectável, a gravidade da doença parece correlacionar-se à maior incidência de desfechos maternos adversos.

Relativamente aos **desfechos embriofetais e neonatais**, na pesquisa efetuada é possível que a prematuridade esteja associada à infeção nas grávidas, apesar das conclusões contraditórias, sendo mais evidente no caso de maior gravidade da doença. Esta conclusão está de acordo com as orientações da CDC,²⁸ no entanto é possível que se trate de um desfecho influenciado pelas orientações da prática obstétrica. As associações dependentes do trimestre de infeção não estão bem estabelecidas.

Não é inequívoco se o risco de baixo peso ao nascer para a idade gestacional se associa à infeção por SARS-Cov-2, sendo que as conclusões dos estudos selecionados não são consensuais.

Relativamente ao aborto e morte fetal, apesar de conclusões contraditórias não parece existir relação.

É possível que o risco de restrição do crescimento intrauterino esteja aumentado nas grávidas infetadas, no entanto são necessários mais estudos, que incluam uma maior casuística. Esta revisão narrativa apresenta alguns pontos fracos. Vários dos estudos apresentam limitações por amostra reduzida e não ponderação de fatores de confusão ou viés, tais como, estado de vacinação, variante predominante e características intrínsecas das diferentes populações em estudo (etnia, idade, classe social/económica, paridade, variante predominante do vírus e gravidade da doença). A comparação dos estudos é dificultada devido às especificações e particularidades destes, assim como devido às conclusões díspares.

Conclusão:

Os estudos realizados sobre o impacto da infeção SARS-Cov-2 na gravidez não são consensuais.

A investigação existente aponta para a hipótese de que a infeção por SARS-Cov-2 aumenta a incidência e gravidade dos desfechos adversos maternos, sobretudo um maior risco de admissão na UCI e necessidade de suporte ventilatório.

A necessidade de pesquisa é mais notória no caso da avaliação dos riscos embriofetal e neonatal.

Declaração de Contributo dos autores

Idealização e revisão por Dra Ana Reynolds.

Leitura dos artigos e escrita por Marta Aguiar.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Declaração de Financiamento

Nada a declarar.

Referências

1. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. Available from: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Accessed on January 02, 2023.
2. Ferreira da Silva R, Macedo M, Conceição J. A pandemia de COVID-19 em Portugal: Evolução, Vacinação e Farmacovigilância. *revistamultidisciplinar.com*. 2022;4(2):135-154. doi:10.23882/rmd.22090
3. Portugal. Comunicado do Conselho de Ministros de 12 de janeiro de 2022. Available from: <https://www.portugal.gov.pt/pt/gc22/governo/comunicado-de-conselho-de-ministros?i=334>. Accessed on January 02, 2023.
4. ePortugal. Anunciadas medidas para novo confinamento geral. Available from: <https://eportugal.gov.pt/noticias/anunciadas-medidas-para-novo-confinamento-geral>. Accessed on January 02, 2023.
5. ePortugal. Governo anuncia plano de desconfinamento até 3 de maio. Available from: <https://eportugal.gov.pt/pt/noticias/governo-anuncia-plano-de-desconfinamento-ate-3-de-maio>. Accessed on January 02, 2023.
6. Serviço Nacional de Saúde. Vacinação contra a Covid-19 – 74%. [Internet]. Lisboa, Portugal: Serviço Nacional de Saúde; 2022 [citado em 20 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2022/02/18/vacinacao-contra-a-covid-19-74/>.
7. Direção-Geral da Saúde. Norma 002/2021 de 09/02/2021 - Atualização da Norma 004/2020 de 28/03/2020: Doença por novo Coronavírus (Covid-19): Definição de caso e circuito laboratorial [Internet]. Lisboa, Portugal: Direção-Geral da Saúde; 2022 [citado em 20 de março de 2023]. Disponível em: https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/09/Norma_002_2021_act_02_09_2022_pdf-832kb.pdf.
8. Doyle TJ, Kiros GE, Schmitt-Matzen EN, Propper R, Thompson A, Phillips-Bell GS. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection During Pregnancy, Florida, 2020-2021: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022;75(Suppl 2):S308-s316. doi:10.1093/cid/ciac441
9. Gulersen M, Rochelson B, Shan W, Wetcher CS, Nimaroff M, Blitz MJ. Severe maternal

- morbidity in pregnant patients with SARS-CoV-2 infection. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(4):100636. doi:10.1016/j.ajogmf.2022.100636
10. Shams T, Alhashemi H, Madkhali A, et al. Comparing pregnancy outcomes between symptomatic and asymptomatic COVID-19 positive unvaccinated women: Multicenter study in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2022;15(8):845-852. doi:10.1016/j.jiph.2022.06.002
11. Molenaar NM, Rommel AS, de Witte L, et al. SARS-CoV-2 during pregnancy and associated outcomes: Results from an ongoing prospective cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022;36(4):466-475. doi:10.1111/ppe.12812
12. Wilkinson M, Johnstone ED, Simcox LE, Myers JE. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes in a diverse cohort in England. *Sci Rep*. 2022;12(1):942. doi:10.1038/s41598-022-04898-5
13. Babic I, Alsomali F, Aljuhani S, et al. COVID-19 Pandemic and Its Impact on Perinatal Outcomes between Symptomatic and Asymptomatic Women. *Obstet Gynecol Int*. 2022;2022:1756266. doi:10.1155/2022/1756266
14. Trilla C, Mora J, Crovetto F, Crispi F, Gratacos E, Llorba E. First-Trimester SARS-CoV-2 Infection: Clinical Presentation, Inflammatory Markers, and Obstetric Outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2022;49(3):67-76. doi:10.1159/000523974
15. Roza N, Valencia D, Newton SM, et al. Severity of illness by pregnancy status among laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections occurring in reproductive-aged women in Colombia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2022;36(4):456-465. doi:10.1111/ppe.12808
16. Hughes BL, Sandoval GJ, Metz TD, et al. First- or second-trimester SARS-CoV-2 infection and subsequent pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(2):226.e1-226.e9. doi:10.1016/j.ajog.2022.08.009
17. Adam AM, Vasilache IA, Socolov D, et al. Risk Factors Associated with Severe Disease and Intensive Care Unit Admission of Pregnant Patients with COVID-19 Infection-A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2022;11(20). doi:10.3390/jcm11206055
18. Wong YP, Tan GC, Omar SZ, et al. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Placental Histomorphological Patterns, Disease Severity and Perinatal Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15). doi:10.3390/ijerph19159517
19. Neelam V, Reeves EL, Woodworth KR, et al. Pregnancy and infant outcomes by trimester of SARS-CoV-2 infection in pregnancy-SET-NET, 22 jurisdictions, January 25, 2020-December 31, 2020. *Birth Defects Res*. 2023;115(2):145-159. doi:10.1002/bdr2.2081
20. Piekos SN, Roper RT, Hwang YM, et al. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit Health*. 2022;4(2):e95-e104. doi:10.1016/s2589-7500(21)00250-8
21. Fallach N, Segal Y, Agassy J, et al. Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study. *PLoS One*. 2022;17(7):e0270893. doi:10.1371/journal.pone.0270893
22. Dileep A, ZainAlAbdin S, AbuRuz S. Investigating the association between severity of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal outcomes. *Sci Rep*. 2022;12(1):3024. doi:10.1038/s41598-022-07093-8
23. Ferrugini CLP, Boldrini NAT, Costa FLS, Salgueiro M, Coelho PDP, Miranda AE. SARS-CoV-2 infection in pregnant women assisted in a high-risk maternity hospital in Brazil: Clinical aspects and obstetric outcomes. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264901. doi:10.1371/journal.pone.0264901
24. Kiremitli S, Kiremitli T, Ulug P, et al. Does being infected with SARS-CoV-2 in the first-trimester increase the risk of miscarriage? *An Acad Bras Cienc*. 2022;94(2):e20211283. doi:10.1590/0001-376520220211283
25. González Rodríguez L, Oreja Cuesta AB, Pardo Pumar MI, et al. SARS-CoV-2 infection in early first-trimester miscarriages: a prospective observational study. *Reprod Biomed Online*. 2022;44(1):127-130. doi:10.1016/j.rbmo.2021.09.010
26. Calvert C, Carruthers J, Denny C, et al. A population-based matched cohort study of early pregnancy outcomes following COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2022;13(1):6124. doi:10.1038/s41467-022-33937-y
27. Balachandren N, Davies MC, Hall JA, et al. SARS-CoV-2 infection in the first trimester and the risk of early miscarriage: a UK population-based prospective cohort study of 3041 pregnancies conceived during the pandemic. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1126-1133. doi:10.1093/humrep/deac062

28. Centers for Disease Control and Prevention. Gravidez, amamentação e Covid-19: informações sobre precauções adicionais para gestantes [Internet]. Atlanta, EUA: Centers for Disease Control and Prevention; 2023 [citado em 20 de março de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnant-people.html>.

Legendas das figuras

Tabela 1. Estudos incluídos.

Figura 1. Fluxograma.

	Estudo	Autores	Objetivo principal	Variante e Vacinação	Método Detecção Covid	Desenho	N (mulheres grávidas e/ou neonatos)	Principais Conclusões
8	Maternal and Perinatal Outcomes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2) Infection During Pregnancy, Florida, 2020-2021: A Retrospective Cohort Study	Doyle TJ, Kiros GE, Schmitt-Matzen EN, Propper R, Thompson A, Phillips-Bell GS	Estimar risco de infecção por SARS-Cov-2 na gravidez e avaliar os desfechos maternos e perinatais adversos	Sem dados sobre variante (período anterior à predominância delta). Sem dados de vacinação (vacinação apenas disponível para emergência no final do período de análise)	90% (n=11 678) teste RT PCR; 10% (n=1 298) teste antígeno.	Estudo de coorte retrospectivo	234 492 grávidas 221 516 grávidas sem COVID-19 12 976 grávidas com COVID-19	Obesidade é um fator de risco para infecção por SARS-Cov-2 durante a gravidez/doença mais grave em mulheres grávidas. Infecção SARS-Cov-2 está associada a parto prematuro, aumento de parto por cesariana e admissão na UCI do neonato. Está também associada à admissão materna na UCI, especialmente no 3º trimestre (3 vezes mais provável), quando comparada com mulheres não infectadas (diferença não foi estatisticamente significativa para o 1º trimestre). Não foi detectado risco aumentado para morte perinatal, morte fetal ou anomalias congênitas.
9	Severe maternal morbidity in pregnant patients with SARS-CoV-2 infection	Gulersen M, Rochelson B, Shan W, Wetcher CS, Nimaroff M, Blitz MJ	Avaliar risco de morbidade materna grave em grávidas com COVID-19.	Inclui variantes diferentes não especificadas. Sem dados sobre estado de vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte retrospectivo	22 483 grávidas 1 653 grávidas com COVID-19 20 785 grávidas sem COVID-19	Infecção SARS-Cov-2 em grávidas associada a risco aumentado de morbidade materna grave (hemorragia obstétrica grave, morbidade hipertensiva ou neurológica – eclâmpsia, AVC, hipertensão grave ou HELLP – sepsis, morbidade pulmonar – incluindo necessidade de ventilação invasiva – enfarte agudo do miocárdio e admissão na UCI) e separadamente para hemorragia obstétrica grave, morbidade pulmonar e admissão na UCI. Não se detectou diferença entre risco de morbidade associada a hipertensão ou neurológica.

								A presença de infecção na altura do parto não estava associada à hemorragia obstétrica grave ou morbilidade hipertensiva ou neurológica.
10	Comparing pregnancy outcomes between symptomatic and asymptomatic COVID-19 positive unvaccinated women: Multicenter study in Saudi Arabia	Shams T, Alhashemi H, Madkhali A, Noorelahi A, Allarakia S, Faden Y, et al.	Comparar desfechos de gravidez entre grávidas sintomáticas e não sintomáticas para COVID-19, antes da vacinação estar disponível.	Sem informação sobre variantes. Sem vacinação para SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR	Estudo transversal	394 grávidas com COVID-19 248 assintomáticas 146 sintomáticas	Maioria das grávidas com COVID-19 eram assintomáticas – sistema de triagem ARI não é eficaz. Gravidez em mulheres sintomáticas é estatisticamente mais provável de ser complicada com pneumonia, necessidade de admissão na UCI, necessidade de suporte respiratório, aborto, morte fetal e parto por cesariana. Mulheres sintomáticas de idade >35 tendiam a ter taxas de complicações maternas e de gravidez mais altas.
11	SARS-CoV-2 during pregnancy and associated outcomes: Results from an ongoing prospective cohort	Molenaar NM, Rommel AS, de Witte L, Dolan SM, Lieb W, Ibroci E, et al.	Expandir conhecimento sobre o impacto de infecção COVID—19 nos desfechos da gravidez independentemente e de sintomatologia.	Sem informação sobre variante ou estado de vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR e teste serológico.	Estudo de coorte prospetivo	696 grávidas 591 grávidas com teste serológico IgG negativo 105 grávidas com teste serológico IgG positivo.	Seropositividade para SARS-Cov-2 sem positividade RT-PCR aquando do parto (infecção ocorreu anteriormente durante a gravidez) não associada a desfechos adversos maternos/neonatais (idade gestacional aquando do parto, prematuridade, baixo peso ao nascer para a idade gestacional, tipo de parto, score Apgar, admissão na UCI tanto materna como neonatal, duração de hospitalização neonatal e mortalidade materna e neonatal).
12	The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes in a diverse cohort in England	Wilkinson M, Johnston e ED, Simcox LE, Myers JE.	Avaliar o impacto da pandemia COVID-19 e de infecção por SARS-Cov-2 nos desfechos de gravidez.	Sem informação sobre variantes. Sem dados sobre vacinação.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte retrospectivo	428 grávidas 214 SARS-Cov-2 positivas 214 do período pré-COVID	Aumento do risco de prematuridade apenas em grávidas sintomáticas, possivelmente associado à prática obstétrica. Sem impacto significativo de COVID-19 em desfechos

							De 171 grávidas com COVID-19 com status conhecido: 109 assintomáticas 62 sintomáticas	adversos maternos, embriofetais ou neonatais (pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer para a idade gestacional, admissão materna ou neonatal às UCI, perda hemorrágica materna e duração de hospitalização materna).
13	COVID-19 Pandemic and Its Impact on Perinatal Outcomes between Symptomatic and Asymptomatic Women	Babic I, Alsomali F, Aljuhani S, Baeissa S, Alhabib I, AlAhmari E, et al.	Avaliar diferenças possíveis entre características maternas associadas e desfechos embriofetais e neonatais entre mulheres sintomáticas e assintomáticas Covid-19	Sem dados de variante. Sem vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte retrospectivo	209 grávidas com COVID-19 (maioria 90% 3º trimestre) 62 sintomáticas 147 assintomáticas	Maior risco de achados radiológicos de tórax, hospitalização e suporte ventilatório não invasivo em grávidas sintomáticas comparativamente com assintomáticas. Desfechos embriofetais e neonatais (prematuridade, aborto, morte fetal, tipo de parto, admissão na UCI neonatal, frequência cardíaca fetal não tranquilizadora, trabalho de parto prolongado, score Apgar e infecção por SARS-Cov-2) não foram significativamente piores em sintomáticas comparativamente com assintomáticas.
14	First-Trimester SARS-CoV-2 Infection: Clinical Presentation, Inflammatory Markers, and Obstetric Outcomes	Trilla C, Mora J, Crovetto F, Crispi F, Gratacos E, Llurba E.	Caracterizar as apresentações clínicas/inflamatórias e desfechos de gravidez de infecções durante o 1º trimestre.	Sem informação sobre variantes. Sem dados sobre vacinação.	Teste serológico e teste RT-PCR.	Estudo de coorte prospectivo	817 grávidas 124 com COVID-19 693 sem COVID-19	COVID-19 no 1º trimestre é normalmente moderado ou assintomático, com resposta inflamatória moderada em mulheres sintomáticas. Ausência de aumento de risco de desfechos adversos (pré-eclâmpsia, duração de hospitalização materna, baixo peso ao nascer para a idade gestacional, perda gestacional no 2º trimestre, tipo de parto, prematuridade, admissão na UCI neonatal e morte fetal) tanto para grávidas positivas para SARS-

								Cov-2 comparadas com negativas, como para sintomáticas positivas comparadas com negativas. Expressão da proteína do plasma A (PAPP-A) maior em grávidas sintomáticas e pode estar envolvida na resposta inflamatória contra o COVID.
15	Severity of illness by pregnancy status among laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infections occurring in reproductive-aged women in Colombia	Rozo N, Valencia D, Newton SM, Avila G, Gonzalez MA, Sancken CL, et al.	Determinar se grávidas com COVID-19 têm risco aumentado de desenvolver doença grave	Sem informação sobre variantes. Sem dados sobre vacinação.	Teste RT-PCR ou teste antigénio.	Estudo de coorte retrospectivo	371,363 mulheres com COVID-19 5 614 grávidas (maioria 3º trimestre) 365 749 não grávidas	Grávidas com COVID-19 sintomático têm maior risco estatisticamente significativo de hospitalização e morte do que mulheres não grávidas sintomáticas
16	First- or second-trimester SARS-CoV-2 infection and subsequent pregnancy outcomes	Hughes BL, Sandoval GJ, Metz TD, Clifton RG, Grobman WA, Saade GR, et al.	Avaliar se o risco de infeção por COVID-19 durante a gravidez persiste após doença materna aguda.	Sem informação sobre variantes (antes do período da variante delta). Sem vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR ou teste de antigénio.	Estudo coorte retrospectivo	12 107 grávidas 402 grávidas com COVID-19 <28 semanas de gestação 44 1º trimestre 358 2º trimestre 35 doença grave/crítica 120 doença moderada 184 doença leve 63 assintomáticas 11 705 grávidas sem COVID-19	Aumento modesto do risco de desfechos de gravidez adversos após infeção por SARS-Cov-2 (morte fetal e neonatal, prematuridade <37 semanas e doença hipertensiva da gravidez - - hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia com ou sem critérios de gravidade, HELLP e eclâmpsia -- nos partos com <37 semanas de gestação). Não foi encontrado diferença significativa para morte neonatal, prematuridade <34 semanas e malformações congénitas.

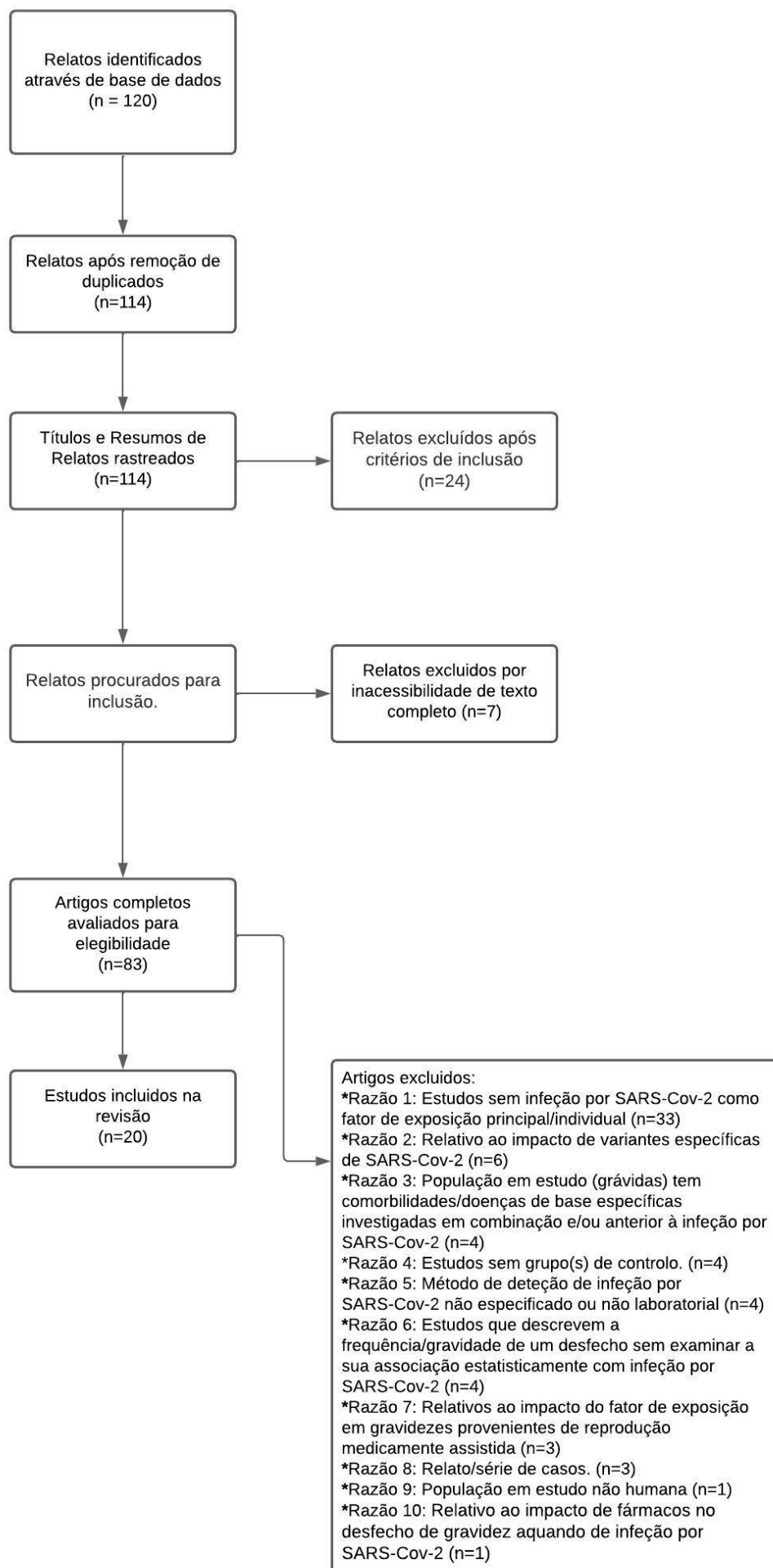
17	Risk Factors Associated with Severe Disease and Intensive Care Unit Admission of Pregnant Patients with COVID-19 Infection—A Retrospective Study	Adam AM, Vasilache IA, Socolov D, Stuparu Cretu M, Georgescu CV, Vicoveanu P, et al.	Avaliar fatores de risco associados à admissão aos cuidados intensivos (UCI) de grávidas com COVID-19 e comparar desfechos maternos, embriofetais e neonatais entre os dois grupos (admitido na UCI e não admitido).	Variante Alfa e Delta. Sem vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte retrospectivo.	31 grávidas com COVID-19 Não admitidas na UCI (n=19) Admitidas UCI (n=12)	Maior necessidade de suporte ventilatório nas grávidas admitidas na UCI e maior duração de hospitalização. Sem diferenças estatisticamente significativas nos desfechos embriofetais e neonatais (idade gestacional ao nascimento, peso ao nascimento, tipo de parto, rotura prematura de membranas e prematuridade <37 semanas).
18	SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Placental Histomorphological Patterns, Disease Severity and Perinatal Outcomes	Wong YP, Tan GC, Omar SZ, Mustangin M, Singh Y, Salker MS, et al.	Investigar impacto de COVID-19 materno na histomorfologia placentária e desfechos da gravidez.	Sem informação sobre variantes. 4 casos de mulheres não vacinadas.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte retrospectivo	94 grávidas 47 grávidas com COVID-19. 12 1º trimestre 35 3º trimestre 33 doença assintomática/leve 14 doença moderada/grave/crítica 47 grávidas anteriores à pandemia	Desfechos adversos maternos e neonatais (prematuridade e RCIF) ocorrem mais provavelmente em grávidas com COVID-19 ativo. A prematuridade também se verifica mais vezes para COVID-19 sintomático e grave/crítico. Placentas de mulheres infetadas têm agregados nucleares sinciciais aumentados e risco significativamente maior de trombose vascular materna. Maturação vilosa alterada associada com maior risco de piores scores de Apgar ao nascimento. COVID-19 grave-crítico mais associado a maior mortalidade materna comparativamente a COVID-19 assintomático/leve/moderado. Sem associação de status COVID-19 com baixo peso ao nascer para a idade gestacional e morte perinatal.

19	Pregnancy and infant outcomes by trimester of SARS-CoV-2 infection in pregnancy-SET-NET, 22 jurisdictions, January 25, 2020-December 31, 2020	Neelam V, Reeves EL, Woodworth KR, Olsen EO, Reynolds MR, Rende J., et al.	Descrever características clínicas e desfechos de gravidez e neonatais em grávidas com COVID-19 por trimestre de gravidez.	Sem informação sobre variantes. Sem vacinação para SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte retrospectivo	35 200 grávidas com COVID-19 6 458 1º trimestre 10 848 2º trimestre 17 894 3º trimestre	Ausência de aumento significativo de desfechos adversos neonatais (morte fetal, baixo peso ao nascer para a idade gestacional e malformações congénitas) comparativamente à população geral. Maior prevalência de parto prematuro, admissão na UCI neonatal e baixo peso ao nascer para a idade gestacional na infeção no 3º trimestre comparativamente com o 2º e 1º.
20	The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study	Piekos SN, Roper RT, Hwang YM, Sorensen T, Price ND, Hood L, et al.	Avaliar impacto de infeção materna por SARS-Cov-2 nos desfechos de gravidez consoante trimestre de infeção. Desenvolver modelos de previsão de idade gestacional ao nascimento para grávidas infetadas.	Sem informação sobre variantes. Sem vacinação para SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte retrospectivo	18 335 grávidas 882 grávidas com COVID-19 85 1º trimestre 226 2º trimestre 571 3º trimestre 17 453 grávidas sem COVID-19	Diminuição da idade gestacional aquando do parto para infeção no 1º e 2º trimestres comparativamente com grávidas sem COVID-19. Aumento da incidência de prematuridade, morte fetal e de baixo peso ao nascer para a idade gestacional em geral comparativamente com grávidas sem COVID-19. No entanto, percentis de crescimento fetal mais baixos só foram observados após infeção no 3º trimestre. Idade gestacional aquando infeção correlacionada com idade gestacional ao nascimento. Gravidade de COVID-19 não correlacionada com a idade gestacional ao nascimento.
21	Pregnancy outcomes after SARS-CoV-2 infection by trimester: A large, population-based cohort study	Fallach N, Segal Y, Agassy J, Perez G, Peretz A, Chodick G, et al.	Avaliar taxas de parto prematuro/baixo peso para a idade gestacional por trimestre aquando da infeção por	Sem dados sobre variante. ou estado de vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte retrospectivo	5 506 grávidas 2 753 grávidas com COVID-19 2 753 grávidas sem COVID-19	Infeção SARS-Cov-2 associada a maior risco de prematuridade em grávidas infetadas no 3º trimestre (mais nas infetadas após as 34 semanas), particularmente em sintomáticas, comparativamente com grávidas não infetadas. Não foi detetada associação para

			SARS-Cov-2 e em geral.					prematuridade quando o trimestre de infecção não foi tido em conta. Não foi detetada associação entre infecção SARS-Cov-2 e perda gestacional ou baixo peso ao nascer para a idade gestacional em qualquer trimestre de gestação ou independentemente deste.
22	Investigating the association between severity of COVID-19 infection during pregnancy and neonatal outcomes	Dileep A, ZainAlAbdin S, AbuRuz S.	Investigar associação entre gravidade COVID-19 materna e risco de desenvolver desfechos neonatais adversos; examinar impacto de fatores demográficos em desfechos neonatais	Sem dados sobre variante ou estado de vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte retrospectivo	200 grávidas com COVID-19 147 infecção assintomática/leve e 53 infecção moderada/grave	Doença grave/moderada (e multiparidade) associada a prematuridade, baixo peso ao nascer para a idade gestacional, infecção neonatal e admissão na UCI.
23	SARS-CoV-2 infection in pregnant women assisted in a high-risk maternity hospital in Brazil: Clinical aspects and obstetric outcomes	Ferrugini CLP, Boldrini NAT, Costa FLS, Salgueiro M, Coelho PDP, Miranda AE.	Determinar taxa de testes RT-PCR positivos e/ou testes anticorpo (IgG/IgM) para SARS-Cov-2 em grávidas admitidas na maternidade para cuidados associados a morte fetal e abortos. Avaliar os sintomas mais comuns em grávidas com COVID-19. Avaliar a taxa de positividade em neonatos de mães com infecção recente.	Sem dados sobre variante. Sem vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR ou serológico.	Estudo transversal	265 grávidas 179 grávidas PCR e IgG/IgM negativas 86 grávidas com pelo menos 1 teste SARS-Cov-2 positivo durante a gravidez 38 grávidas PCR positivo 71 grávidas IgG e/ou IgM positivos	Sintomas mais comuns: coriza, tosse, perda de olfato e paladar, cefaleias e febre. Inconclusivo relativamente à evolução clínica e impacto de COVID-19 na gravidez (incidência de parto por cesariana, prematuridade, admissão na UCI neonatal, score de Apgar <7 aos 5 minutos, necessidade de reanimação, icterícia neonatal, necessidade de fototerapia, aborto ou morte fetal, peso ao nascimento e morte neonatal) -- sem resultados estatisticamente significativos apesar de maior incidência em grávidas com COVID-19 comparativamente com grávidas sem COVID-19.

24	Does being infected with SARS-CoV-2 in the first-trimester increase the risk of miscarriage?	Kiremitli S, Kiremitli T, Ulug P, Kirkinci A, Kurnuc FZ, Yilmaz N, et al.	Investigar se há maior risco de aborto em grávidas com COVID-19 no 1º trimestre.	Sem informação sobre variantes ou estado de vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR.	Estudo casos-controlo retrospectivo	105 grávidas 52 grávidas com COVID-19. 53 grávidas sem COVID-19.	Risco de aborto superior em grávidas com COVID-19 no 1º trimestre comparativamente com grávidas sem COVID-19, particularmente em sintomáticas com níveis de NLR (Neutrophil-to-lymphocyte ratio) e d-dímeros elevados e de plaquetas baixos.
25	SARS-CoV-2 infection in early first-trimester miscarriages: a prospective observational study	González Rodríguez L, Oreja Cuesta AB, Pardo Pumar MI, Ferriols-Pérez E, Pedró Carulla R, Bernardo Vega R, et al.	Avaliar existência de associação entre COVID-19 em grávidas e aborto no 1º trimestre.	Sem informação sobre variante ou estado de vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR.	Estudo de coorte prospetivo	254 grávidas 11 grávidas com COVID-19 243 grávidas sem COVID-19	Ausência de associação entre COVID-19 e aumento do risco de aborto no 1º trimestre. Dentro do tipo de aborto, o aborto inevitável mais frequente em grávidas infetadas.
26	A population-based matched cohort study of early pregnancy outcomes following COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection	Calvert C, Carruthers J, Denny C, Donaghy J, Hillman S, Hopcroft LEM, et al.	Avaliar associações entre vacinação/infeção SARS-Cov-2 e aborto < 20 semanas de gestação/gravidez ectópica;	Sem dados sobre variante. Incluídas mulheres vacinadas e não vacinadas.	Teste RT-PCR e teste antigénio (exceto quando seguido por teste RT-PCR negativo nas 48h seguintes).	Estudo de coorte retrospectivo	18 780 grávidas vacinadas 56 340 grávidas não vacinadas (controlo histórico) 18 780 grávidas não vacinadas (controlo contemporâneo) 9 075 gravidezes sem infeção COVID-19 (controlo histórico) 9 075 gravidezes sem infeção COVID-19 (controlo contemporâneo)	Não foi encontrada associação com aborto ou gravidez ectópica tanto para a vacinação como para a infeção por SARS-Cov-2.

							3 025 gravidezes com infecção COVID-19	
27	SARS-CoV-2 infection in the first trimester and the risk of early miscarriage: a UK population-based prospective cohort study of 3041 pregnancies conceived during the pandemic	Balachandren N, Davies MC, Hall JA, Stephens on JM, David AL, Barrett G, et al.	Avaliar se a infecção materna por SARS-Cov-2 no 1º trimestre de gravidez tem impacto no risco de aborto >13 semanas de gestação	Sem dados de variante. Sem dados sobre estado de vacinação SARS-Cov-2.	Teste RT-PCR e antígeno (em infecção assumida).	Estudo de coorte prospectivo	3 041 grávidas 77 infecção SARS-Cov-2 assumida 295 SARS-Cov-2 incerta (sintomas sem diagnóstico) 2 669 sem infecção SARS-Cov-2 assumida	Possível risco aumentado de aborto se infecção no 1º trimestre de grávidas com infecção COVID-19 comparativamente a grávidas sem COVID-19, mas estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa.



Reporting Guidelines – Scale for the Assessment of Narrative Review Articles – SANRA

1) Justification of the article's importance for the readership

The importance is explicitly justified. (2)

- Página 6, parágrafo 2;
- “Relativamente à repercussão na gravidez, diversos trabalhos têm sido publicados desde o início da pandemia, em 2019, estando a evidência em constante atualização. Várias questões têm surgido quanto aos riscos específicos da infeção, ou doença, na gestante e descendência, pelo que se torna pertinente proceder a um ponto da situação.”

2) Statement of concrete aims of formulation of questions

One or more concrete aims or questions are formulated (2)

- Página 6, parágrafo 5;
- “O principal objetivo desta revisão é identificar tópicos de interesse relativos ao impacto clínico da infeção pelo vírus Sars-Cov-2 na gravidez, especificamente aos desfechos materno, embriofetal e neonatal, tendo em conta o tempo de exposição e gravidade de infeção (assintomática, sintomática, leve, moderada ou grave).”

3) Description of the literature search

The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria (2)

- Página 6, parágrafo 6;
- “Foi efetuada uma pesquisa na PUBMED com os seguintes queries: “pregnancy outcome”[MeSH Major Topic]<AND>“covid19”[MeSH Major Topic]<OR>“sars cov 2”[MeSH Major Topic]; e “pregnancy outcome”[ALL FIELDS]<AND>“covid-19 infection” [ALL FIELDS]<OR>“SARS Cov 2 infection [ALL FIELDS]”. Os critérios de seleção incluíram artigos em inglês ou português, publicados durante o ano de 2022, e como desenho de estudo foram selecionados estudos de coorte, transversais e casos-controlo”

4) Referencing

Key statements are supported by references (2)

- Página 6, parágrafo 4;
- “Atualmente, não existe idade materna ou gestacional limite para o início da vacinação, sendo a única recomendação que a vacina respeite um intervalo mínimo de 14 dias relativamente à administração de outras vacinas.⁷”

5) Scientific Reasoning

Appropriate Evidence is generally present (2)

- Página 7, parágrafo 4;
- “O principal desfecho adverso materno avaliado foi a necessidade de admissão materna na UCI. Para este, os autores concluíram uma diferença estatisticamente significativa nas grávidas infetadas comparativamente às não infetadas em dois estudos de coorte retrospectivos, com populações de 234,492 (12,976 infetadas) e 22,483 (1,653 infetadas) grávidas respetivamente.^{8,9}”

6) Appropriate presentation of data

Relevant outcome data are generally presented appropriately (2)

- Página 6, parágrafo 8;
- “Ainda, excluíram-se relatos/séries de casos, estudos sem infeção por SARS-Cov-2 como fator de exposição principal/único, estudos relativos ao impacto de variantes específicas de SARS-Cov-2, quando a população em estudo tinha comorbilidades ou doenças de

base específicas investigadas em combinação e/ou anteriores à infecção por SARS-Cov-2, estudos sem grupo(s) de controlo, estudos que descreviam a frequência/gravidade de um desfecho sem examinar a sua associação estatisticamente com infecção por SARS-Cov-2(...)"

Sumscore: 12

Regras de formatação da revista escolhida (Acta Médica Portuguesa)

Uso de programa de processamento de texto.

O texto deve estar no formato de coluna única.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Os manuscritos devem ser submetidos em ficheiro de texto no formato Word (.DOC ou .DOCX), com texto seguido e sempre com o mesmo tipo de letra. Os textos devem ser formatados em letra “Arial”, tamanho 10 com espaçamento simples. Os títulos e sub-títulos deverão estar assinalados a negrito e em tamanho 12.

3. Organização do Artigo

Na primeira página/ página de título:

I. Título

- Título em português e inglês, conciso, específico e informativo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços). - Título breve para cabeçalho nas páginas seguintes.

II. Autores e afiliações

Na linha da autoria, liste o nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respetivas afiliações (serviço, instituição, cidade, país), no máximo de três por autor. Os nomes dos autores devem vir acompanhados dos respetivos números de registo do ORCID.

III. Autor Correspondente

Indique claramente quem vai assegurar a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, e também após a publicação. Indique também o endereço postal e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

IV. Financiamento

Identifique todas as fontes de financiamento, do domínio público ou privado, incluindo bolsas, que contribuíram para a realização do trabalho. Indique se existem ou não conflitos de interesse.

V. Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de Proteção de pessoas, Confidencialidade dos dados, Consentimento informado e Conflitos de interesse.

VI. Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo que tenham ocorrido antes da submissão do manuscrito.

VII. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido, capaz de representar isoladamente o conteúdo do artigo, escrito em português e inglês. Não pode ser mencionada no resumo qualquer informação que não conste do manuscrito. O resumo não pode remeter para o texto, não poderá conter citações, abreviaturas ou referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 keywords em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

VIII. Secções e Componentes

- Carta de apresentação/Cover letter
- Página de título (excluindo agradecimentos)
- Resumo
- Introdução
- Métodos
- Resultados
- Discussão
- Conclusão
- Declaração de Contributo dos autores
- Agradecimentos
- Conflito de interesses
- Declaração de Financiamento
- Referências
- Legendas das figuras
- Tabelas
- Figuras

Artigos de Revisão Narrativa

As resenhas devem ser sobre tópicos considerados relevantes para o público da revista. Devem conter o estado atual de conhecimento ou prática clínica, integrando avanços recentes com princípios e práticas aceites, ou resumindo e analisando a visão consensual de questões controversas no conhecimento da prática. É necessário um resumo não estruturado.

Palavras: máximo 3500 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: máximo 350 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 4. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens

cada uma.

Referências: máximo 75.
Preparação do Manuscrito

Referências

I. Citação no texto

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. As comunicações pessoais devem estar devidamente autorizadas pelo emissor das comunicações, assumindo os autores a responsabilidade pela autorização. A citação de uma referência como “in press” implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores (num máximo de 6, a partir daí deve ser utilizado et al.), o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas, e DOI.

Certifique-se que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros. A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada em “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Liste todos os autores se houver seis ou menos. Et al deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de referência

Texto: Indicar as referências no texto por número(s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto.

Exemplos:

Referência de artigo:

1. Com menos de seis autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. Acta Med Port. 2011;24:791-8. 2.

2. Com mais de seis autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. Acta Med Port. 2012;25:51-53.

3. In press

Câmara Pestana P, Ferreira C, Santos AL, Jerónimo J, Ganança L. Suicide Attempt in a Patient with Sibutramine Associated Psychosis. *Acta Med Port.* 2021 (in press). doi: 10.20344/amp.14304.

Referência de livro:

1. Com Autores: Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Com editor: Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Referência de capítulo de livro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Referências Web:

No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Metagenomics: sequences from the environment [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine, National Center for Biomedical Information; 2006 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=metagenomics.TOC> Preprint Gandhi R, Piscitello GM, Parker WF, Michelson K. Regional Variation in COVID-19 Scarce Resource Allocation Protocols. Preprint at: medRxiv 2021.01.14.21249845; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.14.21249845>

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numeradas consecutivamente e aparecer na página apropriada.

Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objetivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais. Conforme referido atrás, deve ser previamente obtido o consentimento escrito dos profissionais identificados nesta secção.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo/abstract, e limite o seu uso no texto. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas por extenso na primeira utilização, logo seguido pela abreviatura entre parênteses, excepto se a sigla for uma unidade padrão de medição. Se ao longo do texto um termo for usado apenas uma a quatro vezes, deve ser expresso por extenso e não abreviado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades do Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C), a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), e a hemoglobina em

g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pela denominação comum internacional (DCI). Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a sua utilização for imperativa, o nome do produto deverá ser inserido após o nome DCI, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®). O mesmo princípio é aplicável aos dispositivos médicos.

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

Aos genes e estruturas relacionadas devem ser atribuídos os nomes e símbolos oficiais fornecidos pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) ou o HUGO Gene Nomenclature Committee. Antes da submissão de um manuscrito relatando grandes conjuntos de dados genômicos (por exemplo, sequências de proteínas ou DNA), os conjuntos de dados devem ser depositados em um banco de dados disponível publicamente, como o GenBank do NCBI, e um número de acesso completo (e número da versão, se apropriado) deve ser fornecido na seção Métodos.

Tabelas e Figuras

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação.

Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: “Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2)”; “Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1)”.

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas, ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada Tabela e Figura deve ser acompanhada da respetiva legenda, sucinta e clara. As Legendas devem ser autoexplicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação às Figuras deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n). As imagens que compõem as figuras deverão incluir identificadores de aspetos cientificamente relevantes (setas e asteriscos). Nestes casos, os ficheiros originais/source serão posteriormente pedidos pelo sector gráfico da AMP, que se encarregará de reproduzir em formato vectorial os sinais ou identificadores necessários.

Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas Tabelas devem ser utilizados letras (a, b, c, d, etc), não símbolos.

As fotografias de doentes devem ser obrigatoriamente acompanhadas do Consentimento Informado do Doente (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc) ou de um seu representante legal. Os autores deverão submeter os ficheiros originais, que serão posteriormente trabalhados pelo sector gráfico da AMP (ver especificações técnicas em baixo).

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de copyright (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita, reservando-se a AMP de publicar uma versão a preto e branco na versão impressa da revista.

O material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

- JPEG (.JPG)
- Portable Document Format (.PDF)
- Powerpoint (.PPT)
- TIFF (.TIF)
- Excel (.XLS)

Permissão para publicação/reprodução

No caso de publicação de tabelas ou figuras, provenientes ou adaptadas de livros ou revistas, os autores são responsáveis por obter junto dos autores dos trabalhos ou da casa publicadora de onde forem reproduzidos, permissão para a referida republicação, apresentando-a como Documento Suplementar da submissão.

Ficheiros Multimédia

Os ficheiros multimédia devem ser enviados em separado e submetido como Documento Suplementar à submissão. O material multimédia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os apêndices devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens, algoritmos, pesquisas e protocolos. Devem ser apresentados em documento separado e submetidos como Documentos Suplementares na submissão. Os links completos (URLs) para os Apêndices serão incluídos pela AMP no corpo do manuscrito e o ficheiro completo publicado sem edição adicional em complemento ao artigo.

Se houver mais do que um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc.. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

A AMP segue o AMA Manual of Style, 10ª edição ([http:// www.amamanualofstyle.com](http://www.amamanualofstyle.com)) e as ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://icmje.org/recommendations>).