

## Manifestações clínicas e laboratoriais do novo coronavírus (COVID-19) em gestantes e análise do possível risco de transmissão vertical intrauterina: uma revisão sistemática

### *Clinical and laboratory manifestations of the new coronavirus (COVID-19) in pregnant women and analysis of the possible risk of vertical intrauterine transmission: a systematic review*

Otávio Augusto Pereira<sup>1</sup>, Guilherme Welter Wendt<sup>2</sup>

Pereira AO, Wendt GW. Manifestações clínicas e laboratoriais do novo coronavírus (COVID-19) em gestantes e análise do possível risco de transmissão vertical intrauterina: uma revisão sistemática / *Clinical and laboratory manifestations of the new coronavirus (COVID-19) in pregnant women and analysis of the possible risk of vertical intrauterine transmission: a systematic review*. Rev Med (São Paulo). 2020 nov.-dez.;99(6):601-8.

**RESUMO:** Os números da pandemia do novo coronavírus (COVID-19) ultrapassaram os outros membros da família *Coronaviridae* acumulando até o presente, mais de 24 milhões de casos da doença. O conhecimento adquirido pelos surtos anteriores sugere que gestantes e seus fetos são mais suscetíveis a prognósticos indesejáveis. Dessa forma, a presente revisão sistemática tem como objetivo avaliar as principais manifestações da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em gestantes e a possibilidade de transmissão vertical. Para isso, incluiu manuscritos que, ao todo, apresentavam dados de 205 gestantes e 76 neonatos. Entre os resultados, foi evidenciado que os sintomas apresentados pelas gestantes eram os mesmos que pacientes não grávidas, assim como as alterações laboratoriais, como linfopenia e a opacidade em vidro-fosco na tomografia computadorizada. No total, foram realizadas 163 cesáreas com a indicação de estado respiratório comprometido, com óbito de apenas uma paciente. Em relação aos resultados dos testes do novo coronavírus em neonatos, apenas um neonato, com seu estudo publicado em julho de 2020, encaixou-se nos critérios diagnósticos de infecção congênita por SARS-CoV-2. Os outros 5 neonatos que se apresentaram positivo logo após o nascimento, não apresentavam os testes corretos e o risco de infecção durante o parto nas primeiras horas não foi descartado. Dessa forma, estudos são necessários para embasar o exato risco de transmissão vertical, avaliando a influência da carga viral materna e outros dados como a idade gestacional de maior risco para a transmissão.

**Palavras-chave:** Gestantes; Neonatos; Coronavírus; COVID-19.

**ABSTRACT:** The pandemic numbers of the new coronavirus have surpassed the other members of the *Coronaviridae* family, accumulating until today, more than 24 million cases of the disease. The knowledge acquired by previous outbreaks suggests that pregnant women and their fetuses are more susceptible to poor prognosis. The purpose of this review is to verify the manifestations of the SARS-CoV-2 infection in pregnant women and the risk of vertical transmission. To begin, this review has included manuscripts that, all together, presented data from 205 pregnant women and 76 neonates. Among the results, the symptoms presented by pregnant women were the same as non-pregnant patients, as well as laboratory alterations, such as lymphopenia and ground glass opacity on computed tomography. In total, 163 cesarean sections were performed with an indication of impaired respiratory status, with the death of only one patient. Regarding the results of testing the new coronavirus in neonates, only one neonate with his study published in July 2020 met the diagnostic criteria for congenital infection by SARS-CoV-2. The other five neonates who were positive soon after birth, did not present the correct tests and was not ruled out the risk of infection during delivery and the first hours. At last, studies are necessary to support the exact risk of vertical transmission, assessing the influence of maternal viral load and other data such as the gestational age of greatest risk for transmission.

**Keywords:** Pregnant; Neonates; Coronavirus; COVID-19.

1. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Centro de Ciências da Saúde. Francisco Beltrão, PR – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3469-3840>. Email: otavioaugustop@hotmail.com.
2. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Centro de Ciências da Saúde. Francisco Beltrão, PR – Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9014-6120>. Email: guilherme.wendt@unioeste.br.

**Endereço para correspondência:** Otávio Augusto Pereira. Avenida Antônio de Paiva Cantelmo, 1562, Francisco Beltrão, Paraná. Email: otavioaugustop@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

Patógenos emergentes e reemergentes sempre são um desafio global e uma preocupação intrínseca a saúde pública, dessa forma, o novo SARS-CoV-2, que foi descoberto a partir de uma série de pacientes com uma pneumonia por causa desconhecida, em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, se espalhou e tem assolado o mundo de forma devastadora<sup>1</sup>. Apesar da maioria das infecções humanas causadas por algum vírus da família *Coronaviridae* se apresentarem com sintomas leves, os dois betacoronavírus, como o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV) e o *Middle east respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV) juntos fizeram mais de 10.000 casos ao longo das duas últimas décadas<sup>1</sup>. No entanto, o novo coronavírus assume o pódio, acumulando desde dezembro de 2019 até o presente, mais de 24 milhões de casos da doença<sup>2</sup>.

Ao se tratar da epidemiologia e características clínicas de COVID-19, estudos associaram os primeiros casos a um mercado de frutos do mar em Wuhan, sendo que inicialmente, o primeiro mecanismo de transmissão seria de animal para humano, seguido e aumentando exponencialmente devido a transmissão por interações humanas. Além disso, os sintomas iniciais são muito semelhantes a outras infecções virais, como febre, tosse, mialgia, fadiga e diarreia, sendo a febre alta, falta de ar e taquipneia os sintomas alarmes que podem indicar gravidade da doença e necessitar de uma maior atenção médica<sup>3</sup>.

O conhecimento adquirido pelos surtos prévios de SARS-CoV e MERS-CoV, sugere que gestantes e seus fetos são particularmente mais suscetíveis a prognósticos indesejáveis, sendo que alguns estudos comprovaram que a chance de morte pode aumentar em até 35%<sup>4</sup>. As alterações fisiológicas que ocorrem no corpo da mulher durante a gestação as predispõem em um estado de vulnerabilidade contra infecções virais e um curso severo das pneumonias, com subsequente aumento de mortalidade materna e fetal<sup>5</sup>. Assim, desde mudanças anatômicas como aumento do diâmetro da caixa torácica que diminui a tolerância a hipóxia até alterações nas células mediadoras do sistema inflamatório, podem ser responsáveis em aumentar a vulnerabilidade e permitir a entrada de organismos patógenos. Ainda, ao tratar do feto e futuro neonato, seu sistema imune está em formação e adaptação, o que o torna extremamente suscetível as infecções e merece cautelosa atenção<sup>6</sup>.

Estudos epidemiológicos demonstraram uma associação entre infecções virais maternas e desfechos fetais como, parto prematuro, má-formação do sistema nervoso e cardiovascular e até mesmo corioamnionite, assim, grávidas e seus neonatos devem ser avaliadas por serem um potencial grupo de risco que requer atenção especial em relação a prevenção, diagnóstico e manejo

durante a pandemia de COVID-19<sup>7</sup>. Ademais, de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), as informações sobre os efeitos da doença na gravidez ainda estão escassas, sendo de suma importância o conhecimento acerca da gravidade dos sintomas e complicações, assim como o possível risco de transmissão intrauterina<sup>8</sup>. Com isso, esse estudo foi conduzido como uma revisão sistemática de literatura, a fim de demonstrar as manifestações clínicas e laboratoriais da infecção por SARS-CoV-2 em gestantes. Ainda, buscou-se avaliar o possível risco de transmissão vertical intrauterina.

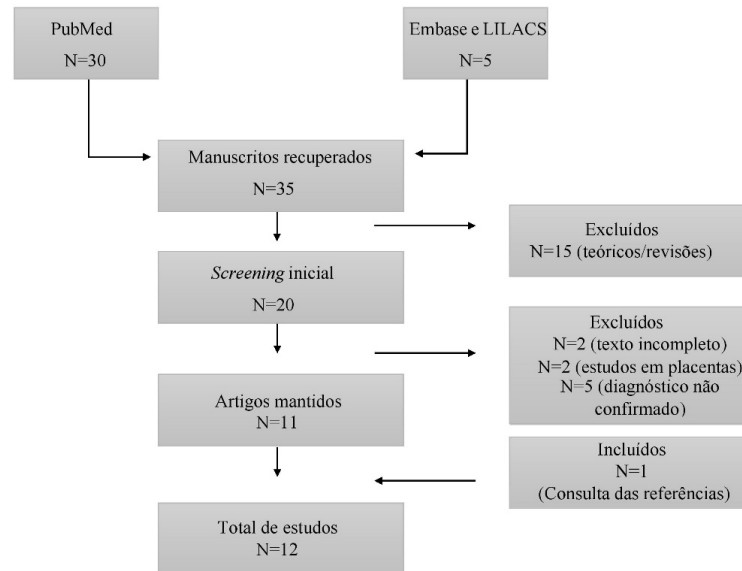
## MÉTODOS

Para este estudo, foi adotada a metodologia preconizada em protocolos recomendados para uma revisão sistemática. Os procedimentos de busca de artigos foram realizados nas plataformas PubMed, Embase e LILACS, no dia 10 de agosto de 2020. A *string* utilizada conteve combinações de palavras-chave relevantes, obtidas do “Medical subject heading (MeSH) terms”; são elas: “COVID-19” OR “coronavirus” OR “SARS” AND “pregnancy” OR “pregnant” OR “neonate” OR “vertical” OR “placental” OR “breastfeeding” OR “intrauterine”. Além disso, os guidelines de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) foram seguidos<sup>9</sup>. Os resumos dos estudos foram analisados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: estudos de casos primários, relatos de casos ou ensaios clínicos controlados randomizados, em inglês ou português, publicados em 2020, que continham o texto completo disponível e abordavam a população de mulheres grávidas que possuíam o diagnóstico confirmatório de COVID-19 exclusivamente pelo procedimento de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) do SARS-CoV-2, assim como os neonatos de mães também diagnosticadas para avaliar um possível risco de transmissão vertical. Estudos duplicados, resumos, artigos de opinião e estudos que não apresentavam diagnóstico confirmatório de COVID-19 tanto na gestante quanto em seu neonato foram excluídos dessa revisão. Também, estudos incompletos e aqueles não realizados em humanos foram excluídos.

Na Figura 1 encontram-se sumarizados os procedimentos de busca e seleção dos manuscritos, conforme as recomendações da PRISMA. Do total de 35 documentos recuperados, 20 foram considerados potencialmente relevantes após a leitura dos resumos (18 do PubMed e 2 do Embase). Outros 15 foram retirados por não se tratar de estudos clínicos, 2 por não abordarem a população alvo, 2 por não possuírem seus textos na íntegra e outros 5 por não possuírem diagnóstico confirmatório de COVID-19 em gestantes. Na sequência, considerando os artigos que satisfizeram os critérios de inclusão e exclusão (N=11)<sup>10-120</sup>, foi realizada uma busca manual nas referências dos artigos,

que resultou na inclusão de um documento<sup>21</sup>, resultando em 12 estudos incluídos nesta revisão. Buscou-se assegurar a qualidade dos artigos incluídos através da escolha de indexadores de alta qualidade na literatura médica (e.g., PubMed, Embase e LILACS). Embora não tenha sido

utilizada nenhuma ferramenta específica para análise do risco de viés, considerou-se, em cada publicação, os apontamentos dos autores quanto às limitações e vieses presentes em cada estudo.



**Figura 1.** Diagrama de eleição dos estudos para a revisão sistemática segundo as normas PRISMA.

## RESULTADOS

De acordo com a estratégia de busca adotada, foram identificados 12 estudos que estavam de acordo com os critérios de inclusão. De todos os textos incluídos, 8 se apresentaram como estudos observacionais ou retrospectivos com grande amostra populacional<sup>11-14,16,17,19,20</sup> e 4 eram estudos de caso<sup>10,15,18,21</sup>. Além disso, todos foram realizados no ano de 2020, variando suas publicações entre 6 de fevereiro e 14 de julho, realizados preferencialmente na China (10), mas oriundos também da França (1), Peru (1) e Irã (1). Assim, os dados maternos foram detalhados e apresentados na Tabela 1, onde foram separados em: idade das pacientes, idade gestacional, histórico de doenças crônicas, sintomas relatados, alterações laboratoriais e tomográficas, tipo de parto realizado, indicação de cesárea quando aplicada e mortes maternas. A Tabela 2 contém os seguintes dados: neonatos testados para COVID-19, tipo de teste realizado, resultados e mortes neonatais.

### Resultados maternos

Ao todo, a presente revisão sistemática reporta dados de 205 gestantes, que apresentavam diagnóstico confirmatório de COVID-19, sendo esse exclusivamente laboratorial (i.e., RT-PCR). Conforme a Tabela 1, a idade das pacientes variou entre 23 e 41 anos, e a idade gestacional no momento que foi feito o diagnóstico foi de 5 a 41 semanas, estando a maioria no terceiro trimestre. Poucos estudos abordaram o histórico de saúde, doenças crônicas e outras

comorbidades das pacientes antes da infecção pelo novo coronavírus, mas naqueles que foram relatados, estavam presentes talassemia<sup>13</sup>, diabetes gestacional<sup>13,16</sup>, cirurgia valvar<sup>13</sup>, histórico de placenta prévia<sup>13</sup>, hipotireoidismo<sup>17</sup>, síndrome do ovário policístico<sup>17</sup>, sinéquias uterinas<sup>17</sup>, diabetes mellitus<sup>10</sup>, e hipertensão arterial sistêmica<sup>16</sup>.

Em relação aos sintomas referidos e identificados por exame físico, febre foi o mais presente (N=105/51%), seguido por tosse (N=63/30%), fadiga (N=22/11%), dispneia (N=15/7%), dor de garganta (N=15/7%), mialgia (N=13/6%) e diarreia (N=10/5%). Ainda, congestão nasal estava presente em apenas uma paciente e 27 demonstraram-se assintomáticas. Já em relação aos aspectos laboratoriais, a lista é liderada por acréscimo de proteína C reativa (N=88/43%), linfopenia (N=85/41%), valores alterados de transaminases TGO/TGP (N=10/5%), D-dímero elevado (N=8/4%), procalcitonina (N=5/2%) e uma paciente com valores altos de ferritina. No quesito radiológico, o achado mais frequente reportado foi opacidade em vidro fosco, presente em dois dos quatro estudos de caso<sup>15,18</sup> e em 93% (n=104) das gestantes do único estudo quantitativo que detalhou esta alteração<sup>16</sup>. A infecção por COVID-19, estado respiratório comprometido, pré-eclâmpsia, sinais de sofrimento fetal e ruptura prematura de membranas foram as indicações para as cesáreas realizadas (N=163/79%), além dos 20 partos vaginais e das 22 gestações que ainda estavam em andamento durante a realização de alguns estudos. Nenhuma morte neonatal foi relatada, porém uma morte materna foi documentada em um único relato de caso<sup>18</sup>.

Tabela 1. Resultados maternos

Autores, ano e origem	Gestantes	Idades (anos)	Idade gestacional (semanas)	Comorbidades	Sintomas (n)	Laboratório (n)	Radiológico	Tipo de parto (n)	Indicação da cesárea	Mortes maternas
Alzamora et al., 2020 Peru	1	41	33	Diabetes mellitus	Febre, mal-estar, fadiga e dispneia grave	Linfopenia, aumento de PCR* e D-dímero	Não relatado	Cesárea	Estado respiratório comprometido	0
Chen et al., 2020 China	9	26-40	36-40	Não relatado	Febre (7), mialgia (3), tosse (4), dispneia (1), dor de garganta (2), diarreia (1)	Linfopenia (5), aumento de PCR* (6), alteração TGO/TGP* (3)	Não relatado	Cesárea (9)	Pré-eclâmpsia, sofrimento fetal, Pneumonia por COVID-19	0
Hu et al., 2020 China	7	30-34	Não relatado	Não relatado	Febre (4), tosse (2), diarreia (1)	Alteração TGO/TGP*(1)	Não relatado	Cesárea (6), parto vaginal (1)	Não relatado	0
Liu et al., 2020 China	15	23-40	12-38	Talassemia, diabetes gestacional, cirurgia valvar, placenta prévia	Tosse (9), fadiga (4), mialgia (3), dispneia (1), diarreia (1), dor de garganta (1)	Linfopenia (12), aumento de PCR* (10)	Opacidade em vidro fosco	Cesárea (10), parto vaginal (1)	Não relatado	0
Liu et al., 2020 China	19	27-34	Não relatado	Não relatado	Febre (11), tosse (5), dispneia (5), diarreia (2)	Não relatado	Opacidade em vidro fosco	Cesárea (18), parto vaginal (1)	Não relatado	0
Lu et al., 2020 China	18	24-34	35-41	Não relatado	Febre (5), tosse (3), dor de garganta (1), fadiga (2), dispneia (2), diarreia (1), congestão nasal (1)	Linfopenia (8), aumento de PCR* (10), aumento de procalcitonina (5), alteração TGO/TGP* (3)	Pneumonia uni ou bilateral e opacidade em vidro fosco	Cesárea (17), parto vaginal (1)	Ruptura prematura de membrana, pré-eclâmpsia e sofrimento fetal	0
Vivanti et al., 2020 França	1	23	35	Não relatado	Febre e tosse	Linfopenia, aumento de PCR*, aumento de ferritina e alteração TGO/TGP*	Não relatado	Cesárea (1)	Não relatado	0
Wang et al., 2020 China	1	34	40	Não relatado	Febre	Linfopenia e aumento de PCR*	Opacidade em vidro fosco	Cesárea (1)	Não relatado	0
Yan et al., 2020 China	116	24-41	5-41	Diabetes gestacional e hipertensão	Febre (59), tosse (33), fadiga (15), dispneia (3), dor de garganta (10), mialgia (6), diarreia (1), assintomáticas (27)	Linfopenia (51), aumento de PCR* (51)	Opacidade em vidro fosco em 93% da amostra	Cesárea (84), parto vaginal (14)	Pneumonia por COVID-19, cesáreas prévias, sofrimento fetal, falha no processo	0
Yu et al., 2020 China	7	29-34	37-41	Hipotireoidismo, síndrome do ovário policístico, adesões uterinas	Febre (6), tosse (1), dispneia (1), diarreia (1)	Linfopenia (5), aumento de PCR* (7), D-dímero aumentado (7), alteração TGO/TGP* (2)	Não relatado	Cesárea (7)	Não relatado	0
Zamaniyan et al., 2020 Irã	1	22	32	Não relatado	Febre, tosse, dispneia, mialgia e náusea	Linfopenia e aumento de PCR*	Opacidade em vidro fosco	Cesárea (1)	Estado respiratório comprometido	1
Zhu et al., 2020 China	10	25-35	Não relatado	Não relatado	Febre (9), tosse (4), dor de garganta (1), diarreia (1)	Não relatado	Não relatado	Cesárea (8), parto vaginal (2)	Sofrimento fetal	0

Nota: \*PCR: Proteína C Reativa; TGO: Aspartato aminotransferase; TGP: Alanina aminotransferase

## Resultados neonatais

Entre todos os neonatos oriundos das mães positivas para o novo coronavírus, 76 foram testados para a doença (Tabela 2). Amostras foram retiradas da nasofaringe e

orofaringe por Swab nasal, e/ou do líquido amniótico, do cordão umbilical e do leite materno. Em todas as amostras foi aplicado o método de Reação em cadeia Polimerase (RT-PCR), o qual se demonstrou negativo nas amostras de 70 crianças.

**Tabela 2.** Resultados neonatais

Autores, ano e origem	Neonatos testados	Teste	Positivos para COVID-19	Mortes neonatais
Alzamora et al., 2020 Peru	1	Swab nasal	1	0
Chen et al., 2020 China	6	Swab nasal, líquido amniótico, cordão umbilical e leite materno	0	0
Hu et al., 2020 China	7	Swab nasal	1	0
Liu et al., 2020 China	Não relatado	Não relatado	Não relatado	Não relatado
Liu et al., 2020 China	19	Swab nasal, líquido amniótico, cordão umbilical e leite materno	0	0
Lu et al., 2020 China	18	Swab nasal	0	0
Vivanti et al., 2020 França	1	Swab nasal e líquido amniótico	1	0
Wang et al., 2020 China	1	Swab nasal, líquido amniótico, cordão umbilical e leite materno	1	0
Yan et al., 2020 China	10	Cordão umbilical	0	0
Yu et al., 2020 China	3	Swab nasal	1	0
Zamaniyan et al., 2020 Irã	1	Swab nasal e líquido amniótico	1	0
Zhu et al., 2020 China	9	Swab nasal	0	0

Em relação aos positivos, no estudo de Yu et al.<sup>17</sup>, 1 dos 3 neonatos testados apresentou resultado positivo na amostra de Swab nasal, porém esse teste foi realizado 36 horas depois do parto, após o início de sintomas leves e falta de ar, duas semanas depois ele teve alta após 2 testes consecutivos negativos. Alzamora et al.<sup>10</sup> também relataram um neonato com Swab nasal positivo 16 horas após o parto, seguido de outro teste repetido em 48 horas, também confirmatório, mesmo o paciente estando em isolamento desde a primeira hora e evoluindo com falta de ar severa e necessidade de suporte ventilatório. Hu et al.<sup>12</sup> descreveram sobre outro neonato com amostra de swab positiva, porém sem mais testes realizados. Wang et al.<sup>15</sup> também documentaram um caso positivo de um swab nasal realizado 36 horas pós-parto, porém com amostras de líquido amniótico, cordão umbilical e leite materno negativas.

O neonato descrito no relato de caso de Zamaniyan et al.<sup>18</sup> teve o teste para COVID-19 positivo no líquido amniótico retirado durante a cesárea, no entanto, não

retiraram amostras de sangue do neonato após o nascimento e apenas obtiveram um swab nasal positivo 24 horas após seu nascimento. Vale destacar que todos os estudos citados até agora não descartam a possibilidade falha no isolamento entre a mãe e a criança, de infecção durante a cesárea ou até mesmo em uma possível não esterilização completamente segura de todos os instrumentos cirúrgicos e funcionários que estiveram em contato com os recém-nascidos, além da possibilidade de resultados falsos-negativos.

O grande destaque entre esses estudos é relatado por Vivanti et al.<sup>21</sup>, que afirmam que o neonato descrito teve o líquido amniótico testado antes da ruptura de membrana durante a cesárea e apresentou resultados positivos de prova molecular para SARS-CoV-2. Além disso, swab nasal, amostras de sangue e de placenta do recém-nascido, retirados logo após o nascimento, também confirmaram a presença do novo coronavírus. O autor afirma que seria o primeiro caso documentado de transmissão vertical, publicado em 14 de julho de 2020.

## DISCUSSÃO

Exposição epidemiológica, histórica clínica, resultados laboratoriais, achados em tomografia computadorizada e amostras analisadas por RT-PCR confirmam um diagnóstico de COVID-19. Ao todo, as 205 gestantes abordadas nessa meta-análise possuíam resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2, afinal, era o único critério diagnóstico de inclusão para esse estudo, no entanto, a quinta edição do guia “*New coronavirus pneumonia prevention and control program*” afirmou que, em áreas mais atingidas da China, os casos suspeitos com achados tomográficos condizentes poderiam ser diagnosticados clinicamente como COVID-19 devido as taxas de falso-negativo do RT-PCR alcançarem até 30%<sup>22</sup>. Em um estudo mais recente, publicado em agosto de 2020, foi comprovado que a sensibilidade dos achados de tomografia computadorizada compatíveis com a infecção pelo novo coronavírus é maior que a sensibilidade por RT-PCR (98% vs 71% respectivamente)<sup>23</sup>.

Não obstante, vale destacar que o achado tomográfico de opacidade em vidro fosco foi relatado em 104 das 116 pacientes avaliadas no estudo de Yan et al., incluído nessa revisão, o qual se assemelha a outros estudos publicados que são direcionados especificamente as estas manifestações. Conforme relatado em “*Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China*”, publicado na *Lancet Infectious Diseases*, que analisou 81 pacientes, tais quais 93% apresentaram opacidade em vidro fosco nas imagens radiológicas, não sendo, assim, uma característica exclusivamente presente em pacientes grávidas<sup>24</sup>.

O resultado dos membros antigos da família coronavírus em gestantes, como o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV-1) e o *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) já foi relatado em estudos publicados em 2004<sup>25</sup> e em 2019<sup>4</sup> respectivamente. Assim, já é de conhecimento a gravidade desses patógenos e suas complicações durante a gravidez, como a necessidade de intubação orotraqueal, a admissão em Unidade de Terapia Intensiva, a falência renal e uma taxa de morte materna de até 35%<sup>4</sup>. Todavia, como apresentado nesta revisão, o impacto do novo coronavírus nessas pacientes parece ser mais leve, sendo que apenas dois relatos de caso relataram a necessidade de terapia intensiva<sup>10,18</sup> e um resultou em uma morte materna envolvendo uma paciente que já tinha sido admitida com uma saturação de oxigênio de 75-85%, e que após a cesárea, chegou a níveis de 70% sem resposta as terapias e reanimações<sup>18</sup>. Esses dados enfatizam as recomendações de um recente editorial publicado, o qual afirma que os guidelines devem seguir os dados adquiridos na presente pandemia, e não se basear em uma experiência limitada de surtos anteriores pois a resposta clínica, epidemiologia e tratamento pode ser diferente<sup>26</sup>.

Seguindo a mesma linha de raciocínio, febre foi o sintoma mais relatado, seguido de tosse, fadiga, dispneia, dor de garganta, mialgia, diarreia. Linfopenia e aumento de PCR se destacaram entre as alterações laboratoriais. Em geral, esses sintomas são similares aos sintomas de pacientes adultos acometidos pelo novo coronavírus, não pertencentes a nenhum grupo de risco. Isso é evidenciado por dois grandes estudos, o primeiro, publicado por Huang et al.<sup>27</sup> em janeiro de 2020 que avaliaram 41 pacientes, e o segundo, publicado por Wang et al.<sup>28</sup> que teve uma amostra de 138 pacientes, e em ambos, os sintomas referidos acima se encontravam entre os mais frequentes e caracterizavam-se como manifestações clínicas da afecção por SARS-CoV-2. Entretanto, embora tenha sido evidenciado que a gravidez não afeta a sintomatologia da doença, algumas complicações podem ter seu risco aumentado devido a gravidez, como sepse, coagulação disseminada intravascular e injúria renal aguda<sup>29</sup>.

Ao todo foram 163 gestantes que receberam a indicação de cesárea para terminar a gestação e 20 que realizaram parto vaginal. As causas das indicações de cesáreas incluíram sofrimento fetal, ruptura prematura de membrana, falha no processo natural e pré-eclâmpsia grave, porém, a causa mais citada entre os autores foi o estado respiratório comprometido da paciente devido ao novo coronavírus. Embora houve alguns estudos que não relataram o motivo para a realização das cesáreas, é possível que essa decisão tenha sido feita devido a compreensível ansiedade perante as potenciais consequências de uma infecção viral pouco conhecida<sup>30</sup>. Além disso, vale destacar que, como a COVID-19 não se apresenta como uma doença materna extremamente grave, as decisões devem ser consideradas levando em conta as indicações obstétricas de cada paciente individualmente, e tomadas por uma equipe multidisciplinar, capaz de avaliar as condições clínicas da paciente. Porém, ainda é válido ratificar que existe falta de evidências que cesarianas são totalmente protetivas e que o parto vaginal não é totalmente contraindicado<sup>29</sup>.

Uma classificação internacional para a definição de caso de infecção por SARS-CoV-2 em mulheres grávidas, fetos e neonatos foi publicada recentemente. De acordo com os autores, uma infecção congênita neonatal é confirmada perante amostras de líquido amniótico contendo o vírus, coletadas antes da ruptura de membrana, ou amostras de sangue retiradas nas primeiras horas de vida<sup>31</sup>. Dessa forma, os 6 casos de neonatos que testaram positivo para o novo coronavírus entre os 76 testados que foram incluídos nesta revisão devem ser revisados com cautela.

Os neonatos descritos por Yu et al.<sup>17</sup>, Alzamor et al.<sup>10</sup>, Hu et al. e Wang et al.<sup>15</sup> não poderiam ser classificados como casos confirmados transmissão vertical intrauterina de acordo com a classificação internacional, afinal só foram retiradas amostras de swab nasal algumas horas após o parto<sup>31</sup>. O caso relatado por Zamaniyan et al.<sup>18</sup> apresentou amostra de líquido amniótico positivo, porém

essa foi coletada durante a realização da cesárea, e como já apresentado nos resultados, os próprios autores não descartam falhas no isolamento ou outros métodos de infecção.

O único estudo apresentado nessa revisão que poderia ser classificado como uma transmissão vertical intrauterina seria o descrito por Vivanti et al<sup>21</sup>. Nesse relato de caso, o neonato foi testado por amostras retiradas do líquido amniótico antes da ruptura da membrana, swab nasal, amostras de sangue e análise histológica da placenta, todas com resultados confirmatórios para o novo coronavírus. Além disso, eles relataram que, de acordo com a análise e evidência dos altos níveis de receptores de Enzima conversora de Angiotensina 2 na placenta, eles puderam concluir que a transmissão é possível nas últimas semanas de gestação, porém ainda faltam estudos para avaliar o risco de transmissão no primeiro e segundo trimestre<sup>21</sup>.

Vale destacar que, apesar deste caso isolado confirmado de transmissão vertical intrauterina de acordo com a classificação internacional publicada por Shah et al.<sup>31</sup>, estudos devem ser realizados com uma amostra maior, avaliando gestantes no primeiro e no segundo trimestre de gestação e com uma atenção a carga viral dessas pacientes, algo que vem sendo tema de algumas publicações recentes, que demonstraram uma relação entre a carga viral e a possibilidade de transmissão da mãe para o filho de alguns patógenos<sup>32</sup>.

## CONCLUSÃO

As revisões dos estudos publicados recentemente ainda não permitem construir de forma concreta todas as complicações causadas pelo novo coronavírus em gestantes e seus neonatos, no entanto, como relatado pelo presente

artigo, não houve diferença entre as manifestações clínicas e laboratoriais de mulheres grávidas quando comparadas as não grávidas acometidas por SARS-CoV-2. As descobertas até agora são favoráveis, porém o risco materno e fetal não deve ser descartado. Em relação ao risco de transmissão vertical intrauterina, até então inúmeros estudos relatavam a falta de evidência, no entanto, o primeiro caso foi relatado, seguindo as normas de diagnóstico recentemente publicadas, o que deve aumentar exponencialmente a preocupação. Até então, inúmeros autores alegavam a falta de informação para comprovar e, apesar de ter sido um caso isolado por enquanto, mais estudos são necessários para embasar o exato risco de transmissão vertical, avaliando a influência da carga viral materna e outros dados como a idade gestacional de maior risco para a transmissão.

Como limitações deste estudo, não foram incluídos artigos publicados no idioma Chinês, apenas mulheres com diagnóstico confirmatório de COVID-19 por PCR foram incluídas, a maioria das pacientes fora diagnosticadas no terceiro trimestre, não deixando claro os efeitos da doença no primeiro e segundo trimestre, além de inúmeros manuscritos não relatarem alguns dados essenciais para análise. Além disso, embora tenham sido incluídos apenas 12 estudos com um total de 205 gestantes analisadas e sendo a maioria da China, essa amostra ainda se apresenta de pouca relevância perante a velocidade de alastramento e distribuição pandêmica da doença, o que dificulta desenhar conclusões definitivas sobre o curso da doença.

Por fim, é notório que a melhor estratégia é a prevenção da infecção materna e conseqüentemente redução da exposição neonatal ao vírus. As pacientes devem ser monitoradas de acordo com guidelines de pré-natal, intraparto e pós-parto, viabilizando sempre a individualidade de cada paciente e sendo acompanhada por uma equipe multidisciplinar.

**Contribuição dos autores:** *Pereira O* - concebeu o estudo, realizou a busca de artigos, coleta de dados, sintetização dos resultados e redação final. *Wendt G* - ajudou na concepção do estudo, procedimentos metodológicos e revisão final do texto.

## REFERÊNCIAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;383:727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [cited 2020 Aug, 29]. Available from: <http://www.who.int>
- Xavier AR, Silva JS, Almeida JC, et al. COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol Med Lab*. 2020. Epub 01-Jul-2020. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>.
- Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):501-3. doi: 10.1016/j.jmii.2018.04.005.
- Poon LC, Yang H, Lee JCS, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):700-8. doi: 10.1002/uog.22013.
- Nelson-Piercy C. Respiratory disease. In: *Handbook of obstetric medicine*. Boca Raton: CRC Press; 2015.
- Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425-33. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
- Ashraf MA, Keshavarz P, Hosseinpour P, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a systematic review of pregnancy and the possibility of vertical transmission. *J Reprod Infertil*. 2020;21(3):157-168.
- Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(2):335-342.

10. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, et al. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.* 2020;37(8):861-5. doi: 10.1055/s-0040-1710050.
11. 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. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
12. Hu X, Gao J, Luo X, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vertical Transmission in Neonates Born to Mothers With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Obstet Gynecol.* 2020;136(1):65-67. doi: 10.1097/AOG.0000000000003926.
13. Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):127-32. doi: 10.2214/AJR.20.23072.
14. Liu W, Wang J, Li W, et al. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med.* 2020;14(2):193-8. doi: 10.1007/s11684-020-0772-y.
15. Wang S, Guo L, Chen L, et al. A Case Report of Neonatal 2019 Coronavirus Disease in China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):853-7. doi: 10.1093/cid/ciaa225.
16. Yan J, Guo J, Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1): 111.e1-111.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.014.
17. 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. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):559-64. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6)
18. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanjpoor S, et al. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn.* 2020;10.1002/pd.5713. doi: 10.1002/pd.5713.
19. Zhang L, Dong L, Ming L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) infection during late pregnancy: a report of 18 patients from Wuhan, China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):394. doi: 10.1186/s12884-020-03026-3.
20. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
21. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
22. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):435-7. doi: 10.1002/uog.22006.
23. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2): E115-E117. doi: 10.1148/radiol.2020200432.
24. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
25. 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):292-7. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019.
26. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(4):439-42. doi: 10.1111/aogs.13836.
27. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
28. 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):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
29. Lam CM, Wong SF, Leung TN, et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG.* 2004;111(8):771-4. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00199.x.
30. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, et al. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):36-41. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.013.
31. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, et al. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):565-8. doi: 10.1111/aogs.13870.
32. Saminathan M, Singh KP, Vineetha S, et al. Virological, immunological and pathological findings of transplacentally transmitted bluetongue virus serotype 1 in IFNAR1-blocked mice during early and mid gestation. *Sci Rep.* 2020;10(1):2164. doi: 10.1038/s41598-020-58268-0.

Recebido: 03.11.2020

Aceito: 15.12.2020