

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Desfechos maternos fetais entre gestantes sintomáticas e assintomáticas para
Covid-19**

Vanessa Fraga Carpes

Porto Alegre, 2022

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Desfechos maternos fetais entre gestantes sintomáticas e assintomáticas para
Covid-19**

Vanessa Fraga Carpes

Orientador (a): Prof.(a). Dr.(a). Janete Vettorazzi

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, novembro de 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Fraga Carpes, Vanessa
Desfechos Maternos e fetal em gestantes Covid-19 /
Vanessa Fraga Carpes. -- 2022.
70 f.
Orientadora: Janete Vettorazzi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. gestação. 2. covid-19. 3. prematuridade. 4.
distúrbios da gestação. I. Vettorazzi, Janete, orient.
II. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico o presente estudo a todos aqueles que me auxiliaram de alguma forma a concluir mais esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, pelos ensinamentos, paciência e orientações.

Ao meu filho, amor maior, pela tolerância e resiliência por ter a mãe ausente em vários momentos do seu crescimento.

À minha mãe pela minha base e pelo incentivo de nunca parar de estudar.

Aos meus amigos pelo suporte emocional.

A Deus, pelo esteio emocional nos meus momentos mais difíceis.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	11
INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DA LITERATURA	14
1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	14
2 Mapa conceitual	15
3 Epidemiologia do Covid-19	16
4 Etiopatologia da doença	17
4.1 Virologia	17
4.2 Transmissão	17
4.3 Período de incubação	18
4.4 Carga Viral	18
5 Fisiopatologia na gestação	19
5.1 Imunidade na gestação	21
5.2 Sinais e sintomas	23
5.3 Passagem Placentária	26
6 Desfechos maternos	25
7 Desfechos Fetais	26
JUSTIFICATIVA	28
HIPÓTESES	29
OBJETIVOS	30

Principal	30
Secundários	30
REFERÊNCIAS	31
ARTIGO EM INGLÊS	41
CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
PERSPECTIVAS	58
ANEXOS	59
APÊNDICE	68

1. LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

COVID-19 - Corona vírus disease -19

Sars-Cov-2 - Síndrome respiratória aguda por Coronavírus 2

RT-PCR - reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase.

PCR - reação em cadeia da polimerase.

SRAG - síndrome respiratória aguda grave

nm - nanômetro

IgG - Imunoglobulina G

IgM- Imunoglobulina M

REBRACO - Rede Brasileira em estudos do COVID-19 em Obstetrícia

OOb COVID-19 - Observatório Obstétrico Brasileiro Covid-19

OMS - Organização Mundial de Saúde

TCLE- Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TALE- Termo de Assentimento Livre Esclarecido

CNS- Conselho Nacional de Saúde

MS- Ministério da Saúde

Sem - semanas

Kg - kilograma

2. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	21
Figura 2. Fisiopatologia da Covid-19	27

3. LISTA DE TABELAS

Tabela1- Maternal characteristics prior to hospital admission for Sars-Cov-2.	68
Tabela 2- Maternal and fetal outcomes of the study	69

4. RESUMO

Introdução: Inicialmente, as gestantes e puérperas não foram associadas a um risco maior de morbimortalidade relacionada ao Sars-Cov-2. Contudo, a evolução da pandemia COVID mostrou um quadro diferente com aumento substancial de acometimento e agravamento dos casos repercutindo em um aumento significativo de complicações maternas e fetais, especialmente no terceiro trimestre.

Objetivo: Verificar a associação de desfechos maternos e perinatais com a presença de SARS-CoV-2 entre gestantes sintomáticas e assintomáticas nos primeiros dezoito meses de pandemia (março 2020 a setembro de 2021).

Método: estudo de coorte realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um centro terciário, referência no atendimento a gestantes com COVID 19. Foram analisadas as gestantes entre 27 a 42 semanas, sem histórico de doença respiratória pregressa, usando dados longitudinais obtidos de registros eletrônicos de saúde permitindo a quantificação de fatores e resultados em todo o *Continuum* da gravidez desde o diagnóstico de COVID 19 até desfecho gestacional.

Resultados: Entre março de 2020 a setembro de 2021 (primeiros dezoito meses de pandemia), foram admitidas e rastreadas para COVID-19, 2997 gestantes. Para este estudo foram analisadas aquelas com RT-PCR para Sars-Cov-2 positivos e as dividimos em dois grupos, sintomáticas para síndrome gripal e assintomáticas. 213 gestantes Rt-PCR positivo foram seguidas até desfecho gestacional, sendo 139 (65%) consideradas assintomáticas e 74 (35%) apresentavam pelo menos um sintoma respiratório nos últimos 14 dias. Em relação aos desfechos maternos, observou-se que a pressão arterial média ($p=0,004$), saturação periférica de oxigênio na admissão hospitalar ($p=0,001$), interrupção da gestação por causa respiratória ($p=0,034$) e internação em unidade de terapia intensiva ($p<0,001$), bem como intubação orotraqueal ($p<0,001$), foram associados a maior gravidade nas gestantes sintomáticas para COVID-19. A idade gestacional média de interrupção gestacional nas pacientes assintomáticas foi de 38 semanas e nas sintomáticas de 35 semanas de gestação. Ocorreram dois óbitos maternos no grupo de sintomáticas. Em relação

aos desfechos fetais, baixo peso ao nascer ($p < 0,001$), internação em unidade de terapia intensiva ($p < 0,001$) e prematuridade ($p < 0,001$) também sendo associados a maior gravidade no grupo de gestantes sintomáticas para COVID-19.

Conclusão: A doença clinicamente manifesta evolui para desfechos piores em gestantes, estas apresentando maior necessidade de cuidados intensivos e suporte ventilatório. Para o conceito também ocorre maior morbidade neonatal nas gestantes sintomáticas para síndrome gripal que nas assintomáticas, mais associada a interrupções precoces por causa materna, baixo peso ao nascer e outras afecções relacionadas à prematuridade.

Desta forma, somos levados a intensificar as medidas de proteção, como maiores estudos em imunizantes e acolhimento adequado de gestantes nos serviços de saúde tentando minimizar os quadros com piores evoluções através de identificação e suporte precoce deste grupo de risco.

Palavras-chave: gestação, Sars-Cov-2, teste COVID-19, screening, pandemia

5. ABSTRACT

Introduction: Initially, pregnant and postpartum women were not associated with a higher risk of SARS-Cov-2-related morbidity and mortality. However, the evolution of the COVID pandemic has shown a different picture with a substantial increase in involvement and aggravation of cases, resulting in a significant increase in maternal and fetal complications, especially in the third trimester.

Objective: This study aims to present data on maternal and perinatal involvement and outcomes, attended at a tertiary Hospital in the South of Brazil, a reference in COVID care, obtained in the first eighteen months of the pandemic (March 2020 to September 2021).

Method: a cohort study carried out at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary care center for selected pregnant women between 27 and 42 weeks of gestation without a history of previous respiratory disease, using longitudinal data obtained from electronic health records allowing the quantification of factors and outcomes across the Continuum of pregnancy from COVID 19 diagnosis to gestational outcome.

Results: Between March 2020 and September 2021, 2997 pregnant women were admitted and screened for COVID-19. For this study, those with positive Rt-PCR for Sars-Cov-2 were analyzed and divided into two groups, symptomatic for flu-like syndrome and asymptomatic. 213 Rt-PCR positive pregnant women were followed up until the gestational outcome, 139 (65%) were considered asymptomatic and 74 (35%) had at least one respiratory symptom in the last 14 days. The two groups evaluated were homogeneous (Table 1). Regarding maternal outcomes, it was observed that mean arterial pressure ($p=0.004$), peripheral oxygen saturation at hospital admission ($p=0.001$), termination of pregnancy due to respiratory causes ($p=0.034$) and admission to a unit intensive care ($p<0.001$) in addition to orotracheal intubation ($p<0.001$), were associated with greater severity in pregnant women symptomatic for COVID-19, being considered statistically significant, however, we did not find this association with maternal death due to the small number of this

involvement in our sample (two cases in all). The mean gestational age at gestational termination was 38 weeks in asymptomatic patients and 35 weeks in symptomatic patients. Regarding fetal outcomes, low birth weight ($p<0.001$), admission to the intensive care unit ($p<0.001$) and prematurity ($p<0.001$) were also associated with greater severity in infants from pregnant women symptomatic for COVID-19 .

Conclusion: Clinically manifest disease progresses to worse outcomes in pregnant women, who have a greater need for intensive care and ventilatory support. For the concept, there is also greater neonatal morbidity in pregnant women who are symptomatic for flu syndrome than in asymptomatic pregnant women, more associated with early interruptions due to maternal causes, low birth weight and other conditions related to prematurity.

In this way, we are led to intensify protective measures, such as further studies on immunization agents and adequate reception of pregnant women in health services, trying to minimize the cases with worse evolution through early identification and support of this risk group.

Keywords: pregnancy, Sars-Cov-2, COVID-19 test, screening, pandemic

6. INTRODUÇÃO

Em 2020, o mundo foi acometido por uma nova patologia pandêmica que levou a milhões de mortos e grande morbidade populacional. A Sars-Cov-2 é a cepa de coronavírus que causa COVID-19, doença essa que pode cursar com síndrome respiratória aguda grave (SRAG).^{1,11}

Identificado pela primeira vez em Wuhan na China no final de 2019, devido a sua alta transmissibilidade, no dia 11 de março de 2020 foi decretado estado de pandemia pela Organização Mundial de Saúde.¹

Até final de outubro de 2022 somente no Brasil, houve 688 mil óbitos (fonte do Ministério da Saúde)¹⁶ e 34,8 milhões casos diagnosticados da doença.¹⁶ Foram notificados até então 2.121.012 casos de SRAG no Brasil até o fechamento desta dissertação, sendo destes 23.456 casos de SRAG em gestantes, perfazendo 1% do total de casos no país.^{21,23}

Embora a literatura esteja discutindo a gestação como fator de risco para agravamento da doença, os estudos seguem heterogêneos sobre o assunto. Contudo, tendo em vista as adaptações fisiológicas da gestação que contemplam um estado de suscetibilidade imunológica e alterações do padrão ventilatório, os estudos atuais mostram um grau de agravamento maior da síndrome respiratória em gestantes quando comparadas a mulheres não gestantes numa mesma faixa de idade.^{5,8,9}

Para tanto, este estudo tem como objetivo demonstrar os dados de incidência e prevalência estratificados, coletados no momento de maior impacto da pandemia, em gestantes atendidas no setor público ao longo dos primeiros 18 meses da pandemia em hospital universitário do sul do Brasil, referência no atendimento a COVID-19 e seus resultados ao longo da gestação.

Estes dados, podem ser úteis em formular estratégias de acolhimento, manejo e abordagem terapêutica específicas para gestantes.

REVISÃO DA LITERATURA

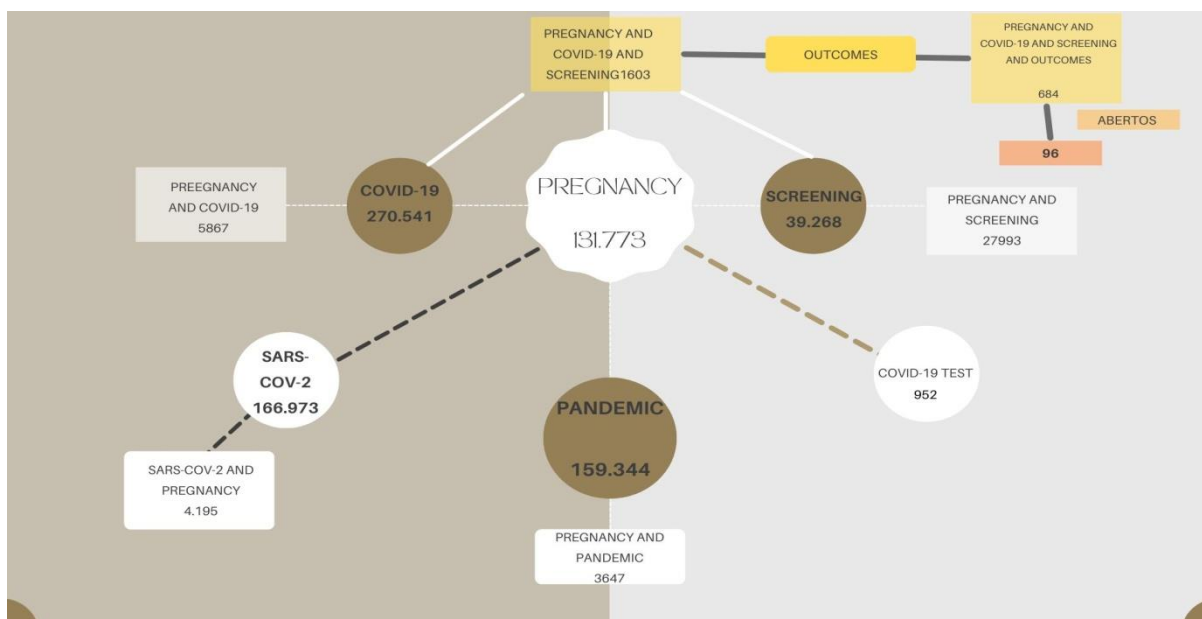
1.0 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada através da plataforma PubMed, com as seguintes palavras-chave: 1) pandemic 2) pregnancy 3) Sars-Cov-2, 4) COVID-19 test 5) screening

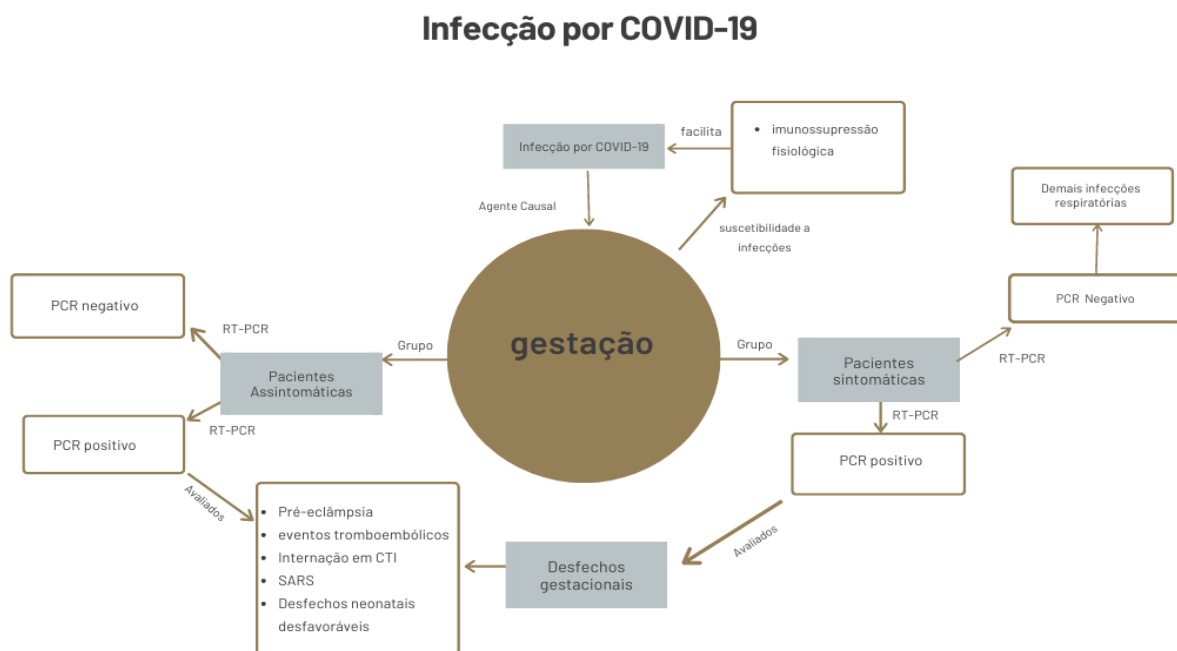
Em relação ao termo Pandemic foram encontrados 159.344 artigos. Em relação ao termo Pregnancy foram encontrados 131.773 artigos.

Cruzando as palavras-chave Pregnancy and covid-19, foram encontrados 5867 artigos. Ao cruzar Sars-Cov-2 and screening foram encontrados 39.268 artigos. Em relação ao cruzamento das palavras-chave pregnancy and covid-19 test and screening, foram encontrados 1603 artigos e, por fim, adicionando a isto a palavra Outcomes e selecionando os artigos de revistas de maior interesse chegamos a 684 artigos, e destes filtramos as publicações abertas mais atuais.

Foram incluídas também webpages do Ministério da Saúde e da Organização Mundial de Saúde. A estratégia de busca foi adaptada para outras bases, incluindo Embase e Scielo e Scopus. O número de artigos encontrado foi selecionado a um grupo que contemplava artigos mais atuais relacionados ao tema estudado, contabilizados a partir de 2021, abertos para leitura global chegando a um número de 96.



2 Mapa conceitual



Num universo de gestantes admitidas para atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com testagem global para Covid-19 na admissão, dividimos em dois grandes grupos assintomáticas e sintomáticas para síndrome gripal. Tendo em vista o status de suscetibilidade imunológica da grávida, estariam predispostas a contrair infecções com maior facilidade e em virtude disso separamos as pacientes com Rt-PCR positivo para Sars-Cov 2 para serem acompanhadas quanto a desfechos gestacionais e fetais desfavoráveis específicos.

3 Epidemiologia

Mais de 631 milhões de casos foram relatados mundialmente, com cerca de 6.59 milhões de mortes de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Os EUA têm o maior número de infecções e mortes relatadas no mundo. Índia, Brasil, França e Alemanha têm o maior número de infecções depois dos EUA. Brasil, Índia, Rússia e México têm o maior número de mortes depois dos EUA. A prevalência global em gestantes e gestantes recentes atendidas ou internadas por qualquer motivo foi estimada em 10% mundialmente; no entanto, a taxa varia entre os estudos e países. Uma metanálise de mais de 2500 gestantes com doença confirmada revelou que 73.9% das mulheres estavam no terceiro trimestre; 38.2% eram obesas; e 32.5% apresentavam comorbidades crônicas.⁵⁸

As gestantes apresentam aumento do risco de doença grave. De acordo com uma análise de aproximadamente 400,000 mulheres de 15 a 44 anos com doença sintomática, as gestantes tiveram maior probabilidade de serem hospitalizadas, de serem internadas em unidades de terapia intensiva, de receber ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea e de morrer em comparação com mulheres não gestantes.⁵⁹

As gestantes com infecção grave tiveram maior probabilidade de ter um nascimento pré-termo ou cesariana pré-parto, ou ter um bebê natimorto ou necessitar de internação em uma unidade de terapia intensiva neonatal. Os fatores de risco para as gestantes que desenvolveram doença grave incluíram idade ≥ 30 anos, diabetes gestacional, sobrepeso/obesidade.⁶⁰ Gestantes e neonatos são mais vulneráveis a desfechos adversos nos países de baixa e média renda em comparação com países de alta renda.⁶³

Em nosso estudo podemos notar substancial aumento em desfechos graves nas gestantes com doença manifesta em detrimento às com doença subclínica, assim como as obesas também mostraram evoluções piores o que reforça a maior ativação do sistema renina angiotensina aldosterona na gordura periférica.

4 Etiopatologia

4.1 Virologia

SARS-CoV-2 é um betacoronavírus antes desconhecido, que foi descoberto em amostras de lavagem broncoalveolar obtida nos núcleos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019.⁶⁴

Os coronavírus constituem uma grande família de vírus de RNA envelopados, inclusive alguns que causam doenças em humanos (por exemplo, resfriado comum, síndrome respiratória aguda grave [SARS], síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS]) e outros que circulam entre mamíferos e aves. Raramente, os coronavírus de animais podem se disseminar para humanos e, em seguida, se disseminam na população, como foi o caso da SARS e da MERS. SARS-CoV-2 pertence ao subgênero Sarbecovirus da família Coronaviridae e é o sétimo coronavírus a infectar seres humanos. Descobriu-se que o vírus é similar aos coronavírus do tipo SARS de morcegos, mas é diferente do SARS-CoV e do MERS-CoV.⁶⁵⁻⁶⁶

A origem zoonótica ainda não foi confirmada. Alguns estudos sugeriram que o SARS-CoV-2 pode ser um vírus recombinante entre um coronavírus de morcego e um coronavírus de origem desconhecida, com pangolins e martas sendo sugeridos como possíveis hospedeiros intermediários. No entanto, atualmente não há evidências que demonstrem a possível rota de transmissão de um morcego reservatório para o homem por meio de uma ou várias espécies animais intermediárias.⁶⁷ Pesquisas adicionais são necessárias para se determinar a origem do SARS-CoV-2.

4.2 Transmissão

As evidências disponíveis sugerem que a transmissão entre pessoas ocorre principalmente quando uma pessoa infectada está em contato próximo com outra pessoa. O vírus pode se disseminar da boca ou nariz de uma pessoa infectada a partir de pequenas partículas líquidas (variando em tamanho de gotículas maiores a

aerossóis menores) quando a pessoa tosse, espirra, canta, respira pesadamente ou fala. O contato a curta distância pode resultar na inalação ou na inoculação do vírus pela boca, nariz ou olhos.⁶⁸ A transmissão será mais provável se os contatos forem expostos pouco antes ou depois do início dos sintomas no paciente índice. Em um estudo, o risco de transmissão para contatos próximos se mostrou maior se a exposição ocorreu entre 2 e 3 dias após o início dos sintomas no paciente-índice.

A transmissão ocorre principalmente através de gotículas respiratórias ou aerossóis durante o contato próximo com um caso sintomático infectado. A transmissibilidade depende da quantidade de vírus viável que estiver sendo eliminado e expelido por uma pessoa, o tipo de contato, o ambiente e quais medidas de prevenção e controle de infecção estiverem em vigor.⁶⁸

A transmissão pode ocorrer durante o período de incubação antes do início dos sintomas. Apenas 7% das pessoas expostas a um caso índice pré-sintomático foram infectadas em uma revisão sistemática.⁶⁹ Pessoas sem sintomas podem ser pré-sintomáticas, ou podem permanecer persistentemente assintomáticas. Foi relatada transmissão de casos assintomáticos (casos confirmados por laboratório que nunca desenvolveram sintomas); no entanto, numerosos estudos não relataram evidências de transmissão assintomática de portadores do SARS-CoV-2, incluindo um grande estudo em quase 10 milhões de residentes em Wuhan.⁷⁰

4.3 Período de incubação

O período de incubação é estimado entre 1 e 14 dias, com mediana de 5 a 7 dias (9.6 dias em crianças).⁷¹

4.4 Carga viral

A carga viral parece ser o principal fator de transmissão do vírus; cargas virais mais altas estão associadas a taxas aumentadas de ataques secundários e a um maior risco de desenvolvimento de doença sintomática.⁷² A carga viral é mais elevada no trato respiratório superior (nasofaringe e orofaringe) no início da evolução da infecção (em geral, atinge a intensidade máxima na primeira semana da doença) e, em seguida, aumenta no trato respiratório inferior (escarro). A carga viral

diminui após o início dos sintomas. Os pacientes com doença grave têm cargas virais mais altas em comparação com aqueles com doença leve. A carga viral no trato respiratório superior é comparável em pacientes assintomáticos e sintomáticos; entretanto, a maioria dos estudos demonstra eliminação viral mais rápida entre pessoas assintomáticas em comparação com pessoas sintomáticas.⁷³

5. Fisiopatologia na gestação

O vírus acessa a célula hospedeira através do receptor de entrada enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)²⁴, uma monocarboxipeptidase que é uma enzima chave na regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Existem vários tecidos que têm um sistema renina-angiotensina (SAR) local, incluindo o coração, pulmão, rim e placenta²⁵. E não é por acaso que são os sistemas mais acometidos na doença manifesta pelo Sars-Cov-2.

O vírus utiliza a serino-protease transmembrana 2 (TMPRSS2) do hospedeiro para a iniciação da proteína da espícula (spike) e a fusão do vírus com as membranas celulares do hospedeiro.⁷⁴ A proteína da espícula (spike) do SARS-CoV-2 desempenha um papel fundamental no reconhecimento do receptor ECA2 e no processo de fusão à membrana celular. Uma característica estrutural única do domínio de ligação ao receptor de glicoproteína da espícula confere afinidade de ligação potencialmente maior para o ECA2 nas células hospedeiras em comparação com o SARS-CoV-1.⁷⁵ Este sítio de clivagem semelhante à furina não parece existir em outros coronavírus.⁷⁶ A energia de ligação entre a proteína da espícula (spike) e o receptor ECA2 foi a mais elevada para os seres humanos dentre todas as espécies testadas em um estudo, o que sugere que a proteína da espícula (spike) evoluiu de maneira exclusiva para se ligar e infectar células humanas que expressam o ECA2.⁷⁷ Novas evidências sugerem que a proteína da espícula (spike) pode danificar por si só as células endoteliais pela regulação negativa do ECA2 e, conseqüentemente, inibir a função mitocondrial.

Além da lesão citopática viral direta, a doença grave é frequentemente complicada por uma microangiopatia ou um estado hipercoagulável induzido pela infecção que causa trombose capilar, venosa e/ou arterial, que pode causar danos

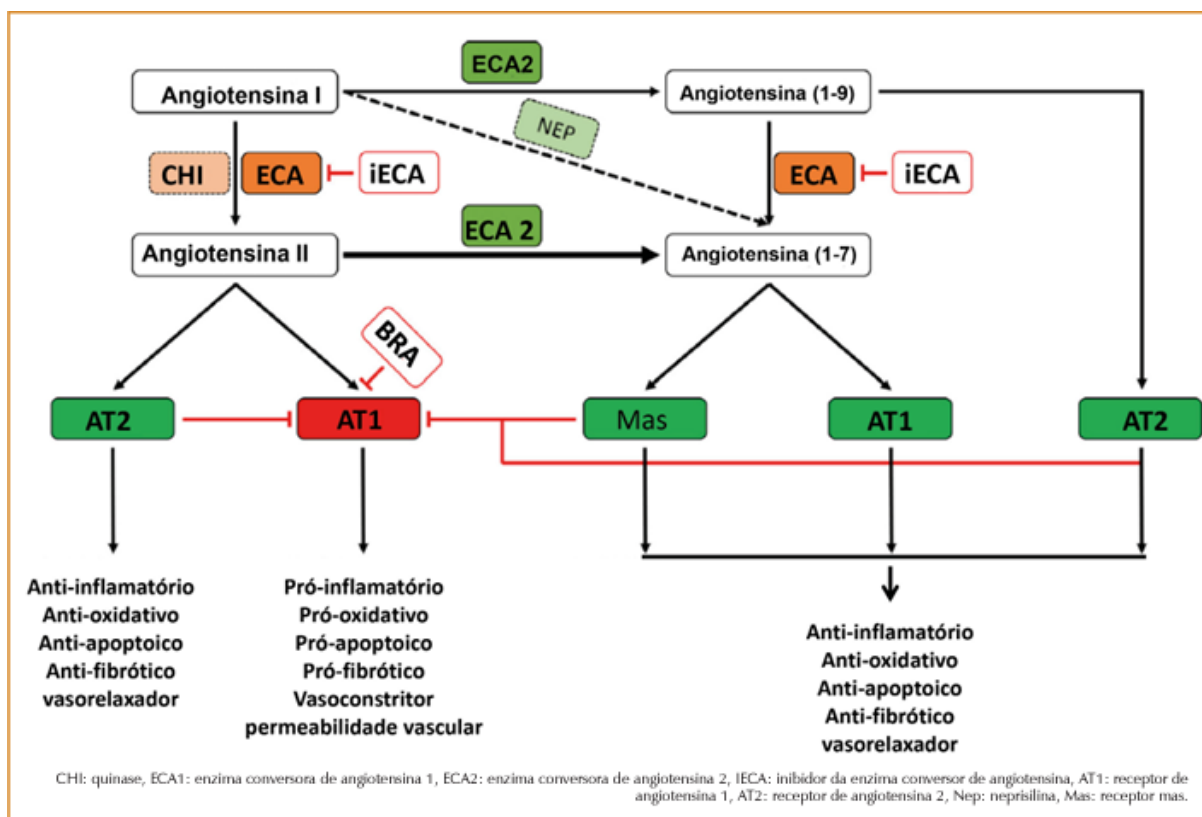
em órgãos-alvo devido à doença trombótica ou embólica distante. Microtrombos disseminados foram identificados em quase todos os órgãos em estudos post-mortem. Os achados patológicos predominantes nos casos fatais foram dano alveolar difuso, coagulopatia e comprometimento hemodinâmico.

O envolvimento de órgãos não pulmonares foi limitado à inflamação leve do parênquima (por exemplo, miocardite, hepatite, encefalite). A lesão citopática viral direta dos órgãos extrapulmonares em geral não foi considerada como causa de insuficiência orgânica.⁷⁸⁻⁷⁹ Três principais fenótipos de tecido surgiram no tecido pulmonar após a morte: um fenótipo clássico caracterizado por dano alveolar difuso progressivo; broncopneumonia por infecção secundária; e trombose tecidual. Esses fenótipos não são mutuamente exclusivos e podem se sobrepor.⁸² A endotelite induzida pelo SARS-CoV-2 pode desempenhar um papel nas manifestações respiratórias e não respiratórias.⁸¹

A placentite por SARS-CoV-2 é uma entidade patológica distinta que tem sido relatada em gestantes e é caracterizada por deposição maciça de fibrina perivillosa e intervilosidade crônica histiocítica. Ela está associada a aumento do risco de perda gestacional.⁶² Fatores genéticos podem desempenhar um papel na suscetibilidade à infecção e na gravidade da doença; no entanto, pesquisas adicionais são necessárias.⁸³

A gestante está em um estado de hiperestrogenismo e em virtude disso tem uma reserva aumentada de angiotensinogênio hepático, substrato inicial para toda cascata de eventos do SRAA. Adicionado a isso, ainda tem expressão aumentada de ECA2 em sítio placentário e nos pulmões. Desta forma, ao ser infectada pelo Covid-19, ocorre um *down regulation* da atividade da ECA2 e a cascata de eventos do SRAA desvia para o lado pró-inflamatório, isso, ao menos teoricamente, mostra exacerbada resposta inflamatória por elevada liberação de citocinas que podem estar relacionadas a dano tecidual local (villite placentária, acometimento alveolar pulmonar) e doença manifesta com gravidade maior. Esses acometimentos seriam responsáveis por eventos desfavoráveis no ciclo gravídico puerperal como trabalho de parto pré-termo, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino, quadros respiratórios de maior gravidade de acometimento.

Figura1- Sistema Renina Angiotensina Aldosterona



Fonte: Rev Bras de Hipertensão 2021- 28(1):20-6

5.1 Imunidade na gestação

A gravidez compreende um estado imunológico único, para proteger o feto de rejeição materna, permitindo um adequado desenvolvimento fetal, mantendo a resistência a patógenos exógenos. Características do estado imunológico durante a gravidez está relacionada frequentemente a alterações na composição celular e a funções de células imunes, incluindo supressão de imunidade mediada por células T e respostas humorais, particularmente durante no terceiro trimestre.¹²⁻¹⁵

A gravidez é uma condição fisiológica na qual ocorrem várias mudanças imunoendócrinas com a finalidade de facilitar a imunossupressão e a tolerância aos antígenos paternos e fetais. Este fato, juntamente com outras adaptações

fisiológicas da gravidez acontecem para a manutenção, desenvolvimento do concepto e preparo do corpo materno para o dia do parto. O trabalho cardíaco aumenta cerca de 40% antes da 15ª semana de gestação. Observa-se tendência à hipercoagulabilidade sanguínea pelo aumento de quase todos os fatores de coagulação. Durante a gestação também ocorre diminuição do número de plaquetas, e da atividade fibrinolítica no plasma, o que volta ao normal logo após o parto. Quanto às alterações respiratórias na gravidez ocorre o aparecimento de eritema e edema em toda a mucosa do aparelho respiratório, podendo causar obstrução nasal, alterações na voz e tendência a processos broncos pulmonares infecciosos.

No período gravídico o nível de progesterona circulatória aumenta, sensibilizando o centro respiratório da medula. Como a gestação exige maior demanda de oxigênio, esses dois fatores juntos estimulam a ventilação. Desde o segundo mês de gestação pode ser observado o aumento do consumo de oxigênio e do metabolismo basal, em consequência das alterações metabólicas do feto e da placenta. A frequência respiratória de repouso aumenta de 14 para 18 ciclos por minuto. Ao realizar atividade física algumas mulheres referem falta de ar, isso ocorre devido uma diminuição da tensão de dióxido de carbono no sangue materno. A partir do terceiro mês de gravidez o volume corrente aumenta gradativamente até o fim da gestação. O volume de reserva expiratório, o volume residual e a capacidade residual funcional diminuem progressivamente. A capacidade vital parece continuar constante sendo balanceada pelo volume de reserva expiratório que está reduzido. A ventilação minuto aumenta significativamente, representando a alteração mais importante da função pulmonar.

O estado imunológico da placenta é altamente regulado por mudanças durante a gravidez¹⁶. O primeiro trimestre de gestação pode ser categorizado como fase pró-inflamatória, necessária para permitir implantação e placentação com sucesso. A decídua e a placenta adotam um estado anti-inflamatório para otimizar o desenvolvimento fetal no segundo trimestre, que mais tarde muda para um estado pró-inflamatório durante parto¹⁷. Uma vez que o parto é iniciado, o recrutamento de células imunes no miométrio e colo do útero cria um ambiente pró-inflamatório, estimulando as contrações uterinas¹⁸. Em gestações saudáveis, a decídua contém

um grande número de células imunológicas, incluindo células T reguladoras¹⁹, células *Natural Killers* e macrófagos²⁰. Essas células são necessárias para uma gravidez viável²¹⁻²². Os linfócitos T representam até 10% das células do sistema imunológico decidual, enquanto as células B não estão presentes²³. No entanto, este estado de proteção imunológica para o feto pode ser potencialmente prejudicial para a gravidez em COVID-19. A resposta inflamatória à infecção pode causar trabalho de parto pré-termo como um resultado da liberação de citocinas inflamatórias²², aumento da produção de prostaglandinas e tolerância imunológica fetal comprometida²⁴.

Contudo, dentre todas as adaptações maternas no período gravídico, a que tange o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é a mais atrelada às manifestações adversas da infecção do Covid-19.

5.2 Sinais e sintomas

É estimado que o SARS-CoV-2 cause uma infecção de grau assintomático ou leve em 80,2% dos casos¹¹. Naqueles que se desenvolve a doença, a COVID-19, os sintomas clínicos descritos comumente são febre, tosse seca, hipo ou anosmia (perda parcial ou total da capacidade de sentir odores), dificuldade em respirar (dispneia), dor de cabeça e pneumonia⁶. Visto os sintomas e acometimentos de nível respiratório e sistêmicos, a COVID-19 tem como grupos de risco aqueles idosos (≥ 60 anos de idade), portadores de doença cardiovascular, diabetes, doenças respiratórias crônicas, hipertensão e imunodeprimidos^{16,17}.

A doença severa caracteriza-se por pneumonia induzida por vírus, incluindo aumento da temperatura corporal, diminuição do número de linfócitos e células sanguíneas, infiltrados. Evoluindo a síndrome da insuficiência respiratória aguda e disfunção de múltiplos órgãos, os casos críticos podem resultar em insuficiência respiratória a progressiva falência devido a dano alveolar e até óbito⁴

O diagnóstico diferencial inclui todos os tipos de infecções virais respiratórias e infecções bacterianas. Dificilmente é possível diferenciar COVID-19 dessas infecções clinicamente ou através de exames laboratoriais de rotina, sendo assim

necessários testes laboratoriais específicos²³. O diagnóstico específico da infecção por SARS-CoV-2 é realizado por testes moleculares em amostras respiratórias, como esfregaço da garganta e nasofaríngeo, escarro, aspirados endotraqueais e lavagem broncoalveolar¹³. O vírus também pode ser detectado nas fezes e, em casos graves, no sangue.

O Rt-PCR (Diagnóstico Molecular) para COVID 19 é o teste padrão-ouro para detecção do RNA do vírus na fase aguda da doença, confirmando o diagnóstico de Covid 19. Ele apresenta 100% de especificidade e mais de 97% de sensibilidade. O material utilizado é muco coletado em nasofaringe com swab e pode ser realizado do 3º ao 7º dia de início de sintomas. Nos casos assintomáticos a coleta deve ser realizada até o 10º dia após contato com caso de Covid 19 confirmado por exame laboratorial.

5.3 Passagem Placentária

A Transmissão Vertical (TV) pode ocorrer por meio da passagem transplacentária de microrganismos durante a gestação, do contato com sangue e secreções vaginais no momento do parto e pelo leite materno. A membrana placentária separa o sangue materno e fetal e atua como barreira protetora, mas alguns vírus e bactérias, por mecanismos desconhecidos, conseguem transpô-la. Como se sabe, a imunidade materna, a carga viral placentária⁶ e as condições obstétricas, como trabalho de parto prematuro, rotura prematura das membranas amnióticas, baixo peso no nascimento, malformações fetais, aborto e óbito fetal, estão intrinsecamente relacionadas e aumentam o risco de Transmissão vertical⁷⁻⁸. De forma geral, as infecções congênitas associam-se a alto risco de morbimortalidade neonatal, e a TV da COVID-19 está em franca investigação. São desconhecidos os efeitos teratogênicos da febre, sintoma comum da COVID-19, no produto conceptual, mas descrevem-se a correlação entre pneumonias maternas e aumento de partos prematuros, a ocorrência de baixo peso ao nascer e os baixos escores de Apgar no quinto minuto de vida³ Em nosso estudo podemos evidenciar maiores índices de internação em UTI neonatal e prematuridade em gestantes com Covid-19 manifesta.

6.0 Desfechos maternos

Os dados da literatura têm demonstrado que pacientes grávidas infectadas com SARS-CoV-2 estão em risco aumentado de doenças graves e óbito por complicações associadas com a COVID-19 quando comparadas a pacientes não-grávidas infectadas com o SARS-CoV-2. Além disso, Infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez e o aumento da gravidade da doença foi associada a uma série de doenças perinatais, incluindo hipertensão, parto prematuro, natimorto e cesariana.³⁻¹⁰ Assim, os esforços de saúde pública têm destacado a necessidade de minimizar risco de infecção apoiando a inclusão de gestantes em terapias iniciais e ensaios de vacinas.^{11,12}

Por causa das taxas crescentes de morbidade materna grave nos Estados Unidos, vários grupos profissionais, incluindo o ACOG, a Society for Materno-Fetal Medicine (SMFM) e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), defendem pesquisas voltadas para identificar fatores de risco para morbidade final.¹⁵ A infecção pelo novo SARS-CoV-2, principalmente como uma patologia respiratória, juntamente com uma maior suscetibilidade para hipoxemia como consequência anatômica associada à gravidez e alterações fisiológicas, provavelmente contribuem ao aumento do risco de doença pulmonar mais grave e internação em UTI no público de gestantes. Possíveis mecanismos incluem dano vascular, como disfunção endotelial induzida pelo vírus.^{29,30}

Pacientes com COVID-19 grave ou crítico correm o risco de uma série de complicações perinatais, incluindo cesariana, distúrbios hipertensivos da gravidez e parto prematuro. Aqueles com doença grave ou crítica também apresentam maior frequência de tromboembolismo venoso em comparação com aqueles com doença menos grave segundo estudo publicado no *Obstetrics & Gynecology* em Abril de 2021. Além disso, doença materna grave ou crítica é associada a maior risco de internação em UTI neonatal e menor peso ao nascer em comparação com neonatos de pacientes assintomáticas.⁴¹

Segundo dados do Observatório Obstétrico Brasileiro (OOBr Covid-19), 73% de todas as mulheres grávidas são assintomáticas para a infecção de Covid-19 e a

prevalência de infecção por Coronavírus em mulheres grávidas admitidas nos hospitais parece ser bem similar ou menor do que a população geral, apesar disso tem sido observado um aumento da mortalidade materna. O aumento de mortes neste grupo ficou muito acima do registrado na população em geral. Uma média de 10,5 gestantes e puérperas morreram por semana em 2020, chegando a um total de 453 mortes no ano passado. Já em 2021, a média de óbitos por semana chegou, até 10 de abril, a 25,8 neste grupo, totalizando 362 óbitos neste ano durante estes primeiros meses.³⁶ Este dado, por si só, justifica o rastreamento universal de gestantes e o investimento em prevenção e estrutura de acolhimento e manejo da gestante grave.

7.0 Desfechos fetais

Em publicação do JAMA, Adhikari e cols⁴² realizaram um estudo de coorte retrospectivo de pacientes grávidas que deram à luz e não encontraram associação entre COVID-19 e um resultado perinatal adverso composto de parto prematuro, pré-eclâmpsia com características graves ou cesarianas. No entanto, 95% da coorte tinha doença assintomática ou leve, e ainda não se sabe se os resultados perinatais diferem pela gravidade do COVID-19. A relação entre o COVID-19 e os resultados perinatais entre pacientes grávidas nos Estados Unidos permanece em grande parte desconhecida.

Apesar de o coronavírus sobreviver por semanas no organismo materno, conforme demonstrado no estudo de Stockman *et al*⁴³, esse vírus parece não atravessar a membrana uteroplacentária. Não houve na literatura confirmação da transmissão intrauterina do SARS-CoV-2 da mãe para o feto^{42, 44-55}.

Amostras de líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, esfregaços vaginais maternos, leite materno e nasofaringe de recém-nascidos também se mostraram negativas para SARS-CoV-2 na literatura médica atual^{56, 57}.

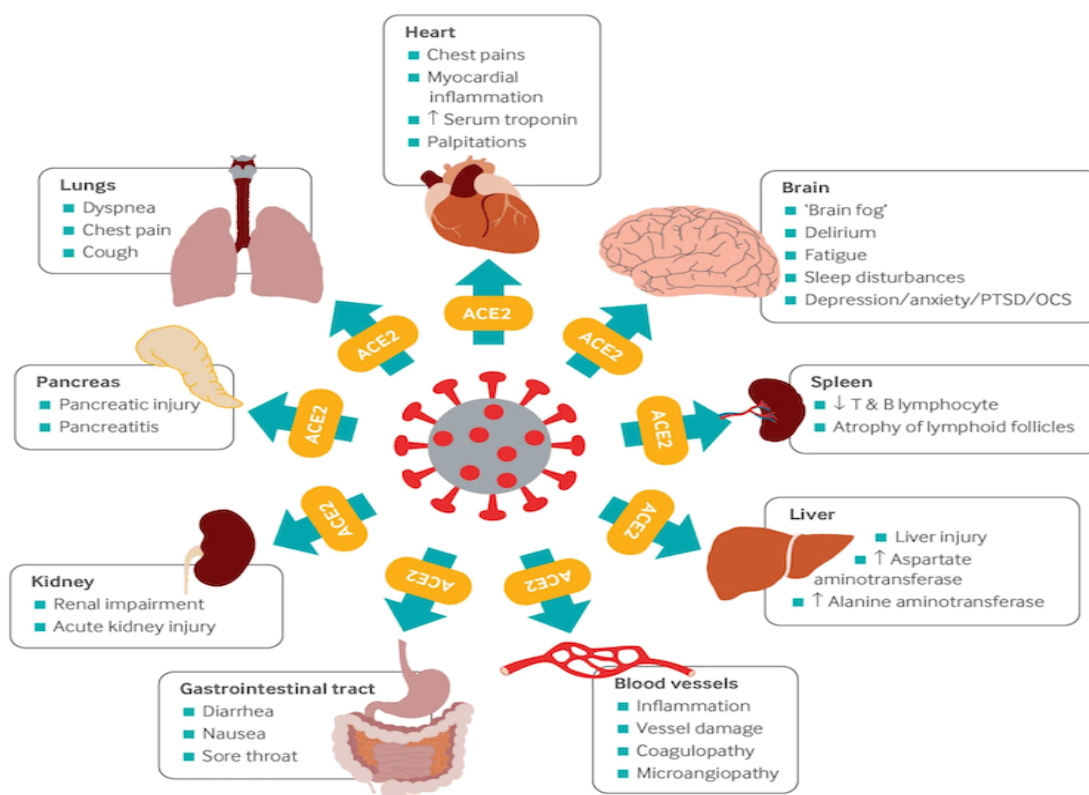
A infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez pode ter efeitos adversos nos fetos, como taquicardia e frequência cardíaca não tranquilizadora⁵⁸ e nos recém-

nascidos, como dificuldade respiratória, trombocitopenia acompanhada de função hepática anormal e até a morte neonatal⁵⁹.

A COVID-19, devido ao potencial patogênico, pode causar efeitos adversos, como pneumonia, falência respiratória, falência múltipla de órgãos e até a morte materna, além de promover retardo do crescimento intrauterino, frequência cardíaca não tranquilizadora, baixo peso ao nascimento, arritmias cardíacas (taquicardia e bradicardia) e problemas respiratórios nos recém-nascidos, a fisiopatologia dos acometimentos fetais ainda se mostra incerta.

O que se sabe atualmente é que há maior incidência de partos prematuros, principalmente em decorrência do status clínico materno, o que corrobora numa antecipação do parto. Então, os achados em recém-natos de grávidas doentes por COVID-19 podem ser decorrentes da prematuridade por si só.

Figura 2. Fisiopatologia do Sars-Cov-2. Complicações da COVID-19 em múltiplos órgãos



Fonte: BMJ. 2021;374:n1648

JUSTIFICATIVA

Devido ao aumento da incidência da doença nas gestantes e a notada gravidade vista nesta população e como ainda não se sabe ao certo como a infecção por este patógeno comporta-se em sua completude, se faz primordialmente necessário um estudo minucioso e compreensivo, com vigilância dos casos.

Desta forma, o atual estudo tem como proposta entender como o SARS-CoV-2 interfere em um contexto gestacional, com resultados potencialmente de alto impacto para o aprimoramento da Saúde Materno-Infantil.

Além disso, avaliar a prevalência de casos positivos, independente de sintomas, e ocorrência de eventos adversos obstétricos e perinatais é importante para o planejamento e orientação em saúde para gestantes com positividade para SARS-CoV-2 .

HIPÓTESES

H0- A infecção por Sars-Cov 2 não influencia em desfechos materno-fetais.

H1 – A infecção sintomática por Sars-Cov 2 influencia nos desfechos materno-fetais

OBJETIVOS

Principal

Analisar a presença de SARS-CoV-2 em gestantes sintomáticas e assintomáticas e associar com desfechos maternos e perinatais.

Secundários

Avaliar a prevalência de Covid-19 na população de gestantes atendidas em hospital terciário referência de atendimento às gestantes no Sul do país.

Correlacionar os desfechos maternos com a gravidade de apresentação da doença.

Correlacionar desfechos fetais com a apresentação da doença materna.

REFERÊNCIAS

- 1- Reale SC, Lumbreras-Marquez MI, King CH, et al. Patient characteristics associated with SARSCoV-2 infection in parturients admitted for labour and delivery in Massachusetts during the spring 2020 surge: A prospective cohort study. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 2021;35:24-33.
- 2- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020; 370: m3320. doi:10.1136/bmj.m3320
- 3- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis *BMJ* 2020; 370 :m3320 doi:10.1136/bmj.m3320
- 4 - B. Chmielewska, I. Barratt, R. Townsend, E. Kalafat, et al., Effects of the COVID19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis, *Lancet Glob. Health* 9 (6) (2021) 759–772
- 5- Lam, C. M. et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 111, 771–774 (2004)
- 6 - Khalil, A. et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and metaanalysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine* 25, 100446 (2020)
- 7- Jamieson, D. J. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 374, 451–458 (2009).

- 8- Mullins, E., Evans, D., Viner, R. M., O'Brien, P. & Morris, E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 55, 586–592 (2020).
- 9- Yan, J. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223, 111.e1–111.e14 (2020).
- 10- Knight, M. et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 369, m2107 (2020).
- 11- Kayem, G. et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 49, 101826 (2020).
- 12- Luppi, P., Haluszczak, C., Trucco, M. & Deloia, J. A. Normal pregnancy is associated with peripheral leukocyte activation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 47, 72–81 (2002).
- 13- Ait-Azzouzene, D. et al. Maternal B lymphocytes specific for paternal histocompatibility antigens are partially deleted during pregnancy. *J. Immunol.* 161, 2677–2683 (1998).
- 14- Figueiredo, A. S. & Schumacher, A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology* 148, 13–21 (2016).
- 15- Aghaeepour, N. et al. An immune clock of human pregnancy. *Sci. Immunol.* <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan2946> (2017).
- 16- G. Mor, I. Cardenas, The immune system in pregnancy: a unique complexity, *Am. J. Reprod. Immunol.* 63 (6) (2010) 425–433.
- 17- G. Mor, V. Abrahams, *Immunology of Implantation*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002

- 18- R. Romero, J. Espinoza, L. Goncalves, J. Kusanovic, et al., Inflammation in preterm and term labour and delivery, *Semin. Fetal Neonatal Med.* 11 (2006) 317–326.
- 19- A. Zenclussen, CD4(+) CD25(+) T regulatory cells in murine pregnancy, *J. Reprod. Immunol.* 65 (2005) 101–110.
- 20- G. Mor, S. Straszewski-Chavez, V. Abrahams, Macrophage–trophoblast interactions, *Methods Mol. Med.* 122 (2006) 149–163.
- 21- J. Greenwood, K. Minhas, J. di Santo, M. Makita, et al., Ultrastructural studies of implantation sites from mice deficient in uterine natural killer cells, *Placenta* 21 (2000) 693–702.
- 22- H. Liu, L. Wang, S. Zhao, J. Kwak-Kim, et al., Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint, *J. Reprod. Immunol.* 139 (2020)
- 23 - L. Bertero, F. Borella, G. Botta, A. Carosso, et al., Placenta in SARS-CoV-2 infection: a new target for inflammatory and thrombotic events, *Research Square* (2020), <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-30412/v1>
- 24- D. Drucker, Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications, *Endocr. Rev.* 45 (2020).
- 25- G. Rice, A. Jones, P. Grant, A. Carter, et al., Circulating activities of angiotensinconverting enzyme, its homolog, angiotensinconverting enzyme 2, and neprilysin in a family study, *Hypertension* 48 (2006) 914–992.
- 26- M. Mendoza, I. Garcia-Ruiz, N. Maiz, C. Rodo, et al., Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study, *BJOG* (2020).
- 27 - R. Irani, Y. Xia, The functional role of the reinin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia, *Placenta* 763 (2008) 71.

- 28 - J. Mulvey, C. Magro, L. Ma, G. Nuovo, et al., Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients, *Ann. Diagn. Pathol.* 46 (2020), 151530.
- 29 - D. Lillicrap, Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia, *J. Thromb. Haemost.* 18 (2020) 786–787.
- 30 - J. Connors, J. Levy, Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID19, *J. Thromb. Haemost.* 18 (7) (2020) 1559–1561
- 31 - M. Ahlberg, M. Neovius, S. Saltvedt, J. Soderling, " et al., Association of SARS-CoV2 test status and pregnancy outcomes, *Jama* 324 (17) (2020) 1782–1785.
- 32 - D. Di Mascio, A. Khalil, G. Saccone, G. Rizzo, et al., Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2 (2) (2020) 100107.
- 33 - Y. Wenling, Q. Junchao, X. Zhirong, O. Shi, Pregnancy and COVID-19: management and challenges, *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 62 (2020)
- 34 - S. Ellington, P. Strid, V. Tong, K. Woodworth, et al., Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status, *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 69 (2020) 769–775.
- 35 - E.a. Chen H, Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records, *Lancet* 395 (2020) 809–15.
- 36- Y. Liu, H. Chen, K. Tang, Y. Guo, Clinical manifestations and outcome of SARSCoV-2 infection during pregnancy, *J. Inf. Secur.* 163 (20) (2020) 30109–301092.
- 37- M. Alzamora, T. Paredes, D. Caceres, C. Webb, et al., Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission, *Am. J. Perinatol.* 37 (2020) 861–865.

- 38- R. Khoury, P. Bernstein, C. Debolt, J. Stone, et al., Characteristics and outcomes of 241 births to women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at five New York city medical centers, *Obstet. Gynecol.* 136 (2020) 273–282.
- 39- P. Dashraath, J.L.J. Wong, M.X.K. Lim, L.M. Lim, et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 222 (6) (2020) 521–531.
- 40- Observatório obstétrico brasileiro. Disponível em <https://observatorioobstetrico.shinyapps.io/covid_gesta_puerp_br/> Acessado em 21 abr 2022.
- 41- Metz, Torri D. MD, MS; Clifton, Rebecca G. PhD; e cols. Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology*: April 2021 - Volume 137 - Issue 4 - p 571-580
doi: 10.1097/AOG.0000000000004339
- 42- Emily H. Adhikari, MD^{1,2}; Wilmer Moreno, MD^{1,2}; Amanda C. Zofkie, MD^{1,2}; et al. Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. November 19, 2020.
doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29256
- 43- Stockman LA, Lowther SA, Coy K, Saw J, Parashar UD. SARS during Pregnancy, United States. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(9):1689-690.
<https://doi.org/10.3201/eid1009.040244>
- 44- Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* . 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
- 45- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, 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: 809-15.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)

46- Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng B, Xia Z, Meng Q. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. *Can J Anesth* . 2020.
<https://doi.org/10.1007/s12630-020-01630-7>

47- Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). *Front. Pediatr.* 2020; 8: 104.
<https://doi.org/10.3389/fped.2020.00104>

48- Li N, Han L, Peng M, Lv Y, Ouyang Y, Lui K, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *medRxiv* . 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033605>

49- Chen S, Liao E, Cao Y, Sun G, Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia . *J Med Virol* . 2020.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25789>

50- Liu H, Lui F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children, *J Infect* . 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>

51- Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: A Preliminary analysis. *AJR* . 2020; 215: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>

52- Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* . 2020; 9(1): 51-60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>

53- Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, 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* .2020; 20: 559-64
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6)

- 54- Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) During Pregnancy: A Case Series. Preprints 2020, 2020020373 <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1> [Links]
- 55- Khan, S., Peng, L., Siddique, R., Nabi, G., Nawsherwan, Xue, M., Han, G. (2020). Impact of COVID-19 infection on pregnancy outcomes and the risk of maternal-to-neonatal intrapartum transmission of COVID-19 during natural birth. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 1-3. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.84> [Links]
- 56- Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis* . 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa200> [Links]
- 57- Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal Transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: Should we worry? *Clin Infect Dis*, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa226> [Links]
- 58- World Health Organization. Mask use in the context of COVID-19: interim guidance. 2020 [internet publication].
- 59- Razani N, Malekinejad M, Rutherford GW. Clarification regarding "Outdoor transmission of SARS-CoV-2 and other respiratory viruses: a systematic review". *J Infect Dis*. 2021 Sep 1;224(5):925-6.
- 60- Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Update to living systematic review on covid-19 in pregnancy. *BMJ*. 2021 Mar 10;372:n615.
- 61- McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, et al. COVID-19 in a long-term care facility: King County, Washington, February 27 – March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):339-42.
- 62- World Health Organization. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance. 2020 [internet publication].

- 63- Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100446.
- 64- Martinez-Reviejo R, Tejada S, Cipriano A, et al. Solid organ transplantation from donors with recent or current SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022 May 6;41(4):101098.
- 65- World Health Organization. Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2: scientific brief. 2021 [internet publication].
- 66- Zhu F, Zozaya C, Zhou Q, et al. SARS-CoV-2 genome and antibodies in breastmilk: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2021 Sep;106(5):514-21.
- 67- Subramaniam A, Lim ZJ, Ponnappa Reddy M, et al. SARS-CoV-2 transmission risk to healthcare workers performing tracheostomies: a systematic review. *ANZ J Surg*. 2022 Jun 2 [Epub ahead of print].
- 68-. Johnston C, Hughes H, Lingard S, et al. Immunity and infectivity in covid-19. *BMJ*. 2022 Jul 1;378:e061402.
- 69- Danis K, Epaulard O, Bénet T, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):825-32.
- 70- Xu W, Li X, Dong Y, et al. SARS-CoV-2 transmission in schools: an updated living systematic review (version 2; November 2020). *J Glob Health*. 2021 Jun 10;11:10004.
- 71- Thompson HA, Mousa A, Dighe A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) setting-specific transmission rates: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021 Aug 2;73(3):e754-64.
- 72- Lancet Respiratory Medicine. COVID-19: pathophysiology of acute disease. 2021 [internet publication].

73- Peiris S, Mesa H, Aysola A, et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: a systematic review. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250708.

74- Ramanathan M, Ferguson ID, Miao W, et al. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 spike variants bind human ACE2 with increased affinity. *Lancet Infect Dis*. 2021 Aug;21(8):1070.

75- Sofizan NMFBN, Rahman AFBA, Soon LP, et al. Autopsy findings in COVID-19 infection-related death: a systematic review. *Egypt J Forensic Sci*. 2022;12(1):22.

76- Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):622-42.

77- Milross L, Majo J, Cooper N, et al. Post-mortem lung tissue: the fossil record of the pathophysiology and immunopathology of severe COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec 3 [Epub ahead of print].

78- Suzuki YJ, Gychka SG. SARS-CoV-2 spike protein elicits cell signaling in human host cells: implications for possible consequences of COVID-19 vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021 Jan 11;9(1):36.

79- Piplani S, Singh PK, Winkler DA, et al. In silico comparison of SARS-CoV-2 spike protein-ACE2 binding affinities across species and implications for virus origin. *Sci Rep*. 2021 Jun 24;11(1):13063.

80- Saengsiwaritt W, Jittikoon J, Chaikledkaew U, et al. Genetic polymorphisms of ACE1, ACE2, and TMPRSS2 associated with COVID-19 severity: a systematic

81- Kousathanas A, Pairo-Castineira E, Rawlik K, et al. Whole genome sequencing reveals host factors underlying critical Covid-19. *Nature*. 2022 Mar 7 [Epub ahead of print].

82- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): contact tracing. 2021 [internet publication].

7. ARTIGO EM INGLÊS

Maternal and fetal outcomes between symptomatic and asymptomatic pregnant women for COVID-19

Vanessa Carpes¹, Sergio Martins Costa^{1,2,3}, José Geraldo Lopes Ramos^{1,2,3}, Ana Selma Bertelli Picoloto^{1,2,3}, Ana Lucia Letti Müller^{1,2,3}, Guilherme Moreira Hetzel³, Guilherme Watte⁴, Maria Lúcia da Rocha Oppermann^{1,2,3}, Janete Vettorazzi^{1,2,3}.

Affiliations:

1 Post Graduation Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Rua Ramiro Barcelos, Santa Cecília, Porto Alegre, RS, Brazil

2 Gynecology and Obstetrics Service: Obstetric Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, Santa Cecília, Porto Alegre, RS, Brazil

3 School of Medicine, UFRGS. Porto Alegre, RS, Brazil.

4 School of Medicine, UFCSPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

Corresponding author: Janete Vettorazzi MD PhD. Postgraduate Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350 – Largo Eduardo Faraco. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. CEP. 90035-903. Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: +55 (051) 3359-8117, e-mail: jvettorazzi@hcpa.edu.br

Contributions:

Vanessa Carpes¹ (ORCID 0000-0001-7342-9551), data collection, bibliographic research, data analysis, text writing, review.

Sergio Martins Costa^{1,2,3} (ORCID 0000-0003-0565-9747): review, research orientation.

José Geraldo Lopes Ramos^{1,2,3} (ORCID 0000-0002-3789-885X): review, research orientation.

Ana Selma Bertelli Picoloto^{1,2,3} (ORCID 0000-0003-2527-3729), data collection, text writing, review, research orientation.

Ana Lucia Letti Müller^{1,2,3} (ORCID 0000-0003-1214-5664), data collection, bibliographic research.

Guilherme Moreira Hetzel³ (ORCID 0000-0002-0722-5523), data collection, bibliographic research, data analysis, text writing, review.

Guilherme Watte⁴ (ORCID 0000-0002-6948-3982): data analysis, text writing, review.

Maria Lúcia da Rocha Oppermann^{1,2,3} (ORCID 0000-0002-6578-995X): review, research orientation.

Janete Vettorazzi^{1,2,3} (ORCID 0000-0001-9278-6861): text writing, review, research orientation.

ABSTRACT

Objectives

To present data from the first eighteen months of COVID-19 pandemic regarding maternal and perinatal outcomes in pregnant women with the disease.

Method

Women between 27-42 weeks pregnant with no history of respiratory disease during gestation were included. Data was obtained from medical records to allow quantification of outcomes.

Results

In 18 months, 2.997 pregnant women were screened for COVID-19. Patients with positive RT-PCR were assessed and classified as symptomatic or asymptomatic. 213 women followed up to delivery: 65% were asymptomatic and 35% were symptomatic in the last 14 days. No significant baseline differences were found between the groups. There were significant differences regarding lower maternal oxygen saturation at admission ($p=0.001$), pregnancy termination due to respiratory causes ($p=0.034$), admission to the intensive care unit ($p<0.001$) and orotracheal intubation ($p<0.001$), which were more frequent in symptomatic patients. There was no significant difference between groups regarding maternal death rates. Fetal outcomes, prematurity ($p<0.001$) and admission to neonatal intensive care unit ($p<0.001$) were also more frequent in children from symptomatic women.

Conclusions

Symptomatic disease is associated with worse outcomes in pregnant women, who have a greater need for intensive care and ventilatory support. There is also greater neonatal morbidity with more frequent early interruptions, low birth weight and other conditions related to prematurity. Our data support intensification of protective measures, aiming to better manage the cases with the worst progression through early identification and support of this risk group.

Keywords: COVID-19, gestation, Sars-Cov-2, Testing, screening, pandemic

Introduction

In 2020 the world was affected by a new pandemic infectious disease that led to millions of deaths and great morbidity among the population. Sars-Cov-2 is the strain of coronavirus that causes COVID-19, a disease that often courses with severe acute syndrome (SARS), and its rapidly spreading capacity facilitated infection of a great proportion of the general population. Since the start of the pandemic, much has been clarified regarding this disease¹. However, less is known with respect to complications of COVID-19 infection during pregnancy. It is thought that the disease's systemic effects can have adverse effects on both the mother and the fetus². A recent review of the maternal effects of COVID-19 on fetal and neonatal outcomes found a significant increase in maternal morbidity, and greater impairment of mental health during the pandemic.³ So far, Few population studies that assess perinatal health outcomes for pregnant women with COVID-19 exist.

Pregnancy is a physiological condition in which several immunoendocrine changes occur in order to facilitate immunosuppression and tolerance to paternal and fetal antigens. This fact, along with other physiological adaptations of pregnancy, take place for the maintenance, development of the conceptus and preparation of the maternal body for the day of delivery. Cardiac work increases by about 40% before the 15th week of gestation. There is a tendency towards blood hypercoagulability due to the increase in almost all coagulation factors. During pregnancy there is also a decrease in the number of platelets and fibrinolytic activity in plasma, which returns to normal soon after delivery. As for respiratory changes during pregnancy, erythema and edema appear throughout the respiratory tract mucosa, which can cause nasal obstruction, voice changes and a tendency to infectious bronchopulmonary processes⁸.

Our objective was to assess the risk of perinatal complications associated with PCR-confirmed COVID-19 infection in a population with longitudinal clinical data since the diagnosis of the pathology until delivery with the aim of better managing the treatment of the disease during pregnancy and of providing information on the health risk of pregnant women. During pregnancy, the level of circulatory progesterone increases, sensitizing the respiratory center of the spinal cord. From the second month of pregnancy, an increase in oxygen consumption and basal metabolism can

be observed, as a result of metabolic changes in the fetus and placenta. When performing physical activity, some women report shortness of breath, this is due to a decrease in the carbon dioxide tension in the maternal blood. From the third month of pregnancy, the tidal volume increases gradually until the end of pregnancy. Minute ventilation increases significantly, representing the most important change in lung function.

The immunological status of the placenta is highly regulated by changes during pregnancy³⁰. The first trimester of pregnancy can be categorized as the pro-inflammatory phase, necessary to allow successful implantation and placentation. The decidua and placenta adopt an anti-inflammatory state to optimize fetal development in the second trimester, which later shifts to a pro-inflammatory state during parturition³¹. Once labor begins, the recruitment of immune cells in the myometrium and cervix creates a pro-inflammatory environment, stimulating uterine contractions³². In healthy pregnancies, the decidua contains a large number of immune cells, including regulatory T cells.³³ Natural Killers cells and macrophages³⁴. These cells are necessary for a viable pregnancy^{35,36}. T lymphocytes represent up to 10% of the cells of the decidual immune system, while B cells are not present³⁷. However, this state of immune protection for the fetus can potentially be harmful to pregnancy in COVID-19. The inflammatory response to infection can cause preterm labor as a result of the release of inflammatory cytokines³⁶, increased production of prostaglandins, and fetal immune tolerance.

However, among all maternal adaptations in the pregnancy period, the one related to the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the most linked to the adverse manifestations of Covid-19 infection.

Methods

This cohort study was carried out at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, an academic tertiary care center in southern Brazil. Pregnant women between 27 and 42 weeks of gestation with no history of respiratory disease during pregnancy were included using longitudinal data obtained from electronic medical records to allow quantification of outcomes across the pregnancy (from the diagnosis of COVID-19 up to the gestational outcome). Patients were included from March 2020 to 2021, setting up 18 months of data collection. Using these data, we identified all pregnant women who had a live birth or stillbirth, perinatal complications and medical conditions of interest.

A positive molecular detection through real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-qPCR) for specific identification of specific RNA stretches of SARS-CoV-2 was considered a positive COVID-19 test. Maternal and perinatal data were obtained by reviewing the medical records provided and data were included in the RedCap system. Patients with at least one of the following symptoms in the last 14 days hospitalized were classified as symptomatic: fever (temperature $>37.8^{\circ}\text{C}$); dyspnea; sputum production; nasal congestion; sore throat; coryza; alteration or absence of odor perception or taste.

Gestational hypertension patients were classified using the ICD-10 codes from the electronic medical record, information about use of hypotensive medication or at least 2 blood pressure readings of 140/90 mmHg or higher on two occasions at least 4 hours apart or at least 2 readings greater than 160/110 mmHg on two occasions or occasions with an hour interval between the occasions or new appearance of proteinuria, thrombocytopenia and pulmonary edema after 2 weeks of pregnancy without a diagnosis of hypertension.

We identified gestational diabetes accordingly to the diabetes registry (per ICD-10 codes registered as outlined by the American Diabetes Association). In addition to the morbidities cited, we also used the body mass index (BMI) for the diagnosis of obesity.

This study is part of a multicentered study of the REBRACO group, being responsible for the evaluation of the maternal and perinatal outcomes associated with COVID-19 infection during pregnancy. In this study, we evaluated only patients

admitted to the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) during the study period. For the cohort, all pregnant or postpartum women with flu-like symptoms were included and followed up until delivery and puerperium. All patients included signed an informed consent form before data collection. The research protocol was approved by the National Ethics Committee of Brazil (Letters of Approval numbers 4.047.168, 4.179.679 and 4.083.988) and the protocol was also approved by the local Ethics and Research Committee.

Data were presented as frequency (%), mean \pm SD or median [IQR]. The evaluation of data normality was performed using a graph and the Shapiro-Wilk test. To compare proportions, we used the Chi-square test or Fisher's exact test. For the comparison of continuous variables, Student's t test or Mann-Whitney U test were used. For all analyses, the significance level was defined as a P-value of less than .05. Data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

A total of 213 pregnant women were evaluated in this study. 139 (65%) were considered asymptomatic and 74 (35%) had at least one respiratory symptom in the last 14 days. Maternal baseline characteristics (prior to hospital admission for Sars-Cov-2) are shown in **Table 1**, with no statistically significant difference found between groups.

Significant difference was verified regarding maternal peripheral oxygen saturation at hospital admission (<93% in room air) ($p=0.001$), termination of pregnancy due to respiratory causes ($p=0.034$), admission to the intensive care unit ($p<0.001$) and orotracheal intubation ($p<0.001$), all of which were more frequent in symptomatic pregnant women with COVID-19. Maternal death and gestational hypertension, however, did not differ between groups. Regarding fetal outcomes, hospitalization in a neonatal intensive care unit ($p<0.001$) and prematurity ($p<0.001$) were also more frequent in babies from symptomatic pregnant women. On the other hand, there was no difference between the two groups when analyzing low birth weight (<10th percentile) and APGAR score at the 1st and 5th minutes (**Table 2**).

Discussion

Pregnant women are thought to be more susceptible to viral infections^{5,8-9}. A notable increase in deaths was documented in pregnant patients during the 2003 SARS pandemic caused by SARS-CoV-1⁴. A systematic review and meta-analysis of mostly small case-series reported that a high proportion of women with confirmed infection by COVID-19 had preterm birth and cesarean delivery⁵.

Current evidence, however, suggests that pregnant women are neither more susceptible to SARS-CoV-2 nor tend to develop more severe symptoms when compared to non-pregnant patients⁵⁻⁷

Epidemiological data from China¹⁰, the United Kingdom¹¹, and France¹² demonstrated that only a small fraction of pregnant patients developed severe illness and mortality from COVID-19 was rare. In our analysis, there was no statistically significant difference in the number of deaths when we compared asymptomatic pregnant women with Covid-19 to those with clinically significant disease.

Pregnancy comprises a unique immunological state to protect the fetus from maternal rejection, allowing adequate fetal development while maintaining resistance to exogenous pathogens. Features of this immune status of pregnancy are often related to changes in cellular composition and immune cell functions, including suppression of T-cell-mediated immunity and humoral responses, particularly during the third trimester^{13,14}. Nonetheless, less is known regarding how pregnancy affects immune responses against SARS-CoV-2 infection.

The virus accesses the host cell through the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)¹⁵ entry receptor, a monoxypeptidase that is a key enzyme in the regulation of the renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system. There are several tissues that have a local renin-angiotensin system (SAR), including the heart, lung, kidney and placenta¹⁶. And it is not by chance that they are the systems most affected in the disease manifested by Sars-Cov-2.

The pregnant woman, being in a state of hyperestrogenism, already has an increased reserve of hepatic angiotensinogen, the initial substrate for the entire cascade of RAAS events. Added to that, she still has increased ACE2 expression in the placental site and in the lungs. In this way, when infected by Covid-19, there is a

down regulation of ACE2 activity and the RAAS cascade of events shifts to the pro-inflammatory side, which, at least theoretically, shows an exacerbated inflammatory response by high release of cytokines that may be related to local tissue damage (placental villitis, pulmonary alveolar involvement) and more severe manifest disease. These impairments would be responsible for unfavorable events in the puerperal pregnancy cycle, such as preterm labor, preeclampsia, intrauterine growth restriction, and more severe respiratory conditions.

The main symptoms of COVID-19 are consistent with RAAS^{15,16} dysregulation; in fact, pregnant women with COVID-19 experience symptoms similar to preeclampsia (PE)³⁸ a disease that is also associated with RAAS dysfunction¹⁸.

In our study, symptomatic pregnant patients had more children with lower birth weight and greater frequency of admission to a Neonatal ICU, mostly due to maternal conditions of greater respiratory severity that led to early pregnancy interruptions.

It is likely that the PE-like syndrome seen in pregnant women with COVID-19 is associated with systemic endothelial dysfunction. A thromboinflammatory state has been reported in infected patients, as well as systemic coagulopathy¹⁹⁻²¹. Maternal infection with COVID-19 has also been associated with an incidence rate of real PE²², preterm labor and maternal morbidity²³ in other studies. Additionally, a recent Brazilian study reported 124 maternal deaths due to COVID-19 in pregnancy²⁴. The risk of developing severe symptoms of COVID-19 is significantly increased in pregnant women compared to non-pregnant women^{25,26}, with a significantly higher percentage of pregnant women requiring intensive care unit admission and support ventilation²⁵. In our analysis, these data were confirmed by the significance in which sick pregnant women had a greater need for hospitalization in Intensive care units and a greater need for ventilatory support through (orotracheal intubation.) Pregnant women with worse outcomes were those who presented an oxygen saturation lower than 93% in room air on arrival.

Whether infection with SARS-CoV-2 is symptomatic or asymptomatic also influences maternal and neonatal outcomes. The presence of symptoms in pregnant women was associated with a higher risk of placental abruption when compared to asymptomatic patients²⁶. In addition, acute onset or worsening of symptoms in the

perinatal or postnatal period has been observed in mildly symptomatic or asymptomatic pregnant women³⁹.

Symptoms of COVID-19 influence decision-making about the safest route of delivery. In a study of 241 pregnant women with COVID-19 at multiple New York medical centers, 52.4% of women with severe symptoms and 91.7% of women with critical symptoms underwent cesarean section to give birth²⁷. In most cases of COVID-19 in pregnant women, the clinical course followed a similar course to that of non-pregnant patients²⁸.

The incidence of Sars-Cov-2 in pregnant women is in agreement with studies published previously. A small portion of pregnant women develop severe conditions, more in the third gestational trimester, as in the current literature¹⁵⁻¹⁸. In Brazil, this fact was according to data from the Ministry of Health, which shows that 56.35% of SARS cases due to COVID-19 in pregnant women occurred in the third gestational trimester²⁹. Compared to non-pregnant women with COVID-19, pregnant women with the disease have higher rates of intensive care unit (ICU) admission³; However, current data suggest that this may reflect a lower threshold for ICU admission, rather than more severe illness.

Another comparison with pregnant women without COVID-19 in the UK found that pregnant women with symptomatic infection who required hospitalization had worse maternal outcomes, including an increased risk of death, although this risk remains very low (maternal mortality rate from COVID-19 is 2.2 per 100,000 births)¹³. The same study found that 10% of all pregnant women admitted to the hospital were diagnosed with COVID-19.

The data collected in the present study showed a 7.7% of pregnant women admitted with the infection. This small discrepancy may be due to lower access of pregnant women to tertiary care services or even the underreporting of cases, since at the beginning of the pandemic only patients with prominent symptoms were tested and only during the outbreak global screening of pregnant women was implemented.

According to data from the Brazilian Obstetrics Observatory, 73% of all pregnant women are asymptomatic for COVID-19 infection and the prevalence of Coronavirus infection in pregnant women admitted to hospitals appears to be very similar or lower to that of the general population. Despite this, an increase in

maternal mortality has been observed, being much higher than that recorded in the general population. An average of 10.5 pregnant and postpartum women died per week in 2020, reaching a total of 453 deaths in 2020. In 2021, the average number of deaths per week, until April 10, reached 25.8 in this group, with a total of 362 deaths during these first four months⁴⁰. This data strongly indicate towards supporting the universal screening of pregnant women and improvements in prevention and structuration of care of pregnant women. Overall, COVID-19 in pregnant women had a negative impact, as evidenced in our study which found worse outcomes in patients with symptomatic disease, in comparison to patients with subclinical disease. This may be explained by higher levels of pro-inflammatory cytokines and greater renin-angiotensin-aldosterone system dysregulation. These data motivate improvements in the flow of care for pregnant women and the stimulation of public policies that prioritize this serious risk group, facilitating their access to tertiary care and counseling services for pregnant women at risk of COVID-19, as well as facilitating access to population immunization policies.

References

- 1- Reale SC, Lumbreras-Marquez MI, King CH, Burns SL, Fields KG, Diouf K, Goldfarb IT, Ciaranello AL, Robinson JN, Gregory KE, Huybrechts KF, Bateman BT. Patient characteristics associated with SARS-CoV-2 infection in parturients admitted for labour and delivery in Massachusetts during the spring 2020 surge: A prospective cohort study. *Pediatric Perinat Epidemiol.* 2021 Jan;35(1):24-33. doi: 10.1111/ppe.12743. PMID: 33496995; PMCID: PMC8014491.
- 2- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370: m3320. doi:10.1136/bmj.m3320
- 3- B. Chmielewska, I. Barratt, R. Townsend, E. Kalafat, et al., Effects of the COVID19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis, *Lancet Glob. Health* 9 (6) (2021) 759–772
- 4- Lam, C. M. et al. A case-controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non-pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 111, 771–774 (2004)
- 5- Khalil, A. et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and metaanalysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine* 25, 100446 (2020)
- 6- Jamieson, D. J. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 374, 451–458 (2009).
- 7- Mullins, E., Evans, D., Viner, R. M., O'Brien, P. & Morris, E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 55, 586–592 (2020).

- 8- Figueiredo, A. S. & Schumacher, A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology* 148, 13–21 (2016).
- 9- Aghaeepour, N. et al. An immune clock of human pregnancy. *Sci. Immunol.* <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan2946> (2017).
- 10- Yan, J. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report cjm no1 au.ijhbased on 116 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 223, 111.e1–111.e14 (2020).
- 11- Knight, M. et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 369, m2107 (2020).
- 12- Kayem, G. et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 49, 101826 (2020).
- 13- Luppi, P., Haluszczak, C., Trucco, M. & Deloia, J. A. Normal pregnancy is associated with peripheral leukocyte activation. *Am. J. Reprod. Immunol.* 47, 72–81 (2002).
- 14- Ait-Azzouzene, D. et al. Maternal B lymphocytes specific for paternal histocompatibility antigens are partially deleted during pregnancy. *J. Immunol.* 161, 2677–2683 (1998).
- 15- D. Drucker, Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications, *Endocr. Rev.* 45 (2020).
- 16- G. Rice, A. Jones, P. Grant, A. Carter, et al Circulating activities of angiotensin converting enzyme, its homolog, angiotensin converting enzyme 2, and neprilysin in a family study, *Hypertension* 48 (2006) 914–992.

- 17- M. Mendoza, I. Garcia-Ruiz, N. Maiz, C. Rodo, et al., Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study, *BJOG* (2020).
- 18- R. Irani, Y. Xia, The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia, *Placenta* 763 (2008) 71.
- 19- J. Mulvey, C. Magro, L. Ma, G. Nuovo, et al., Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients, *Ann. Diagn. Pathol.* 46 (2020), 151530.
- 20- D. Lillicrap, Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia, *J. Thromb. Haemost.* 18 (2020) 786–787.
- 21- J. Connors, J. Levy, Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID19, *J. Thromb. Haemost.* 18 (7) (2020) 1559–1561
- 22- M. Ahlberg, M. Neovius, S. Saltvedt, J. Soderling, " et al., Association of SARS-CoV2 test status and pregnancy outcomes, *Jama* 324 (17) (2020) 1782–1785.
- 23- D. Di Mascio, A. Khalil, G. Saccone, G. Rizzo, et al., Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2 (2) (2020) 100107.
- 24- Y. Wenling, Q. Junchao, X. Zhirong, O. Shi, Pregnancy and COVID-19: management and challenges, *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 62 (2020).
- 25- S. Ellington, P. Strid, V. Tong, K. Woodworth, et al., Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status, *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 69 (2020) 769–775.

- 26- E.a. Chen H, Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records, *Lancet* 395 (2020) 809–15.
- 27- R. Khoury, P. Bernstein, C. Debolt, J. Stone, et al., Characteristics and outcomes of 241 births to women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at five New York city medical centers, *Obstet. Gynecol.* 136 (2020) 273–282.
- 28- P. Dashraath, J.L.J. Wong, M.X.K. Lim, L.M. Lim, et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 222 (6) (2020) 521–531.
- 29- Observatório obstétrico brasileiro. Disponível em https://observatorioobstetrico.shinyapps.io/covid_gesta_puerp_br/ Acessado em 21 abr 2022.
- 30- G. Mor, I. Cardenas, The immune system in pregnancy: a unique complexity, *Am. J. Reprod. Immunol.* 63 (6) (2010) 425–433.
- 31- G. Mor, V. Abrahams, *Immunology of Implantation*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2002
- 32- R. Romero, J. Espinoza, L. Goncalves, J. Kusanovic, et al., Inflammation in preterm and term labour and delivery, *Semin. Fetal Neonatal Med.* 11 (2006) 317–326.
- 33- A. Zenclussen, CD4(+) CD25(+) T regulatory cells in murine pregnancy, *J. Reprod. Immunol.* 65 (2005) 101–110.
- 34- G. Mor, S. Straszewski-Chavez, V. Abrahams, Macrophage–trophoblast interactions, *Methods Mol. Med.* 122 (2006) 149–163.

- 35- J. Greenwood, K. Minhas, J. di Santo, M. Makita, et al., Ultrastructural studies of implantation sites from mice deficient in uterine natural killer cells, *Placenta* 21 (2000) 693–702.
- 36- H. Liu, L. Wang, S. Zhao, J. Kwak-Kim, et al., Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint, *J. Reprod. Immunol.* 139 (2020)
- 37 - L. Bertero, F. Borella, G. Botta, A. Carosso, et al., Placenta in SARS-CoV-2 infection: a new target for inflammatory and thrombotic events, *Research Square* (2020), <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-30412/v1>
- 38- M. Mendoza, I. Garcia-Ruiz, N. Maiz, C. Rodo, et al., Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study, *BJOG* (2020).
- 39- M. Alzamora, T. Paredes, D. Caceres, C. Webb, et al., Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission, *Am. J. Perinatol.* 37 (2020) 861–865.
- 40- Y. Liu, H. Chen, K. Tang, Y. Guo, Clinical manifestations and outcome of SARSCoV-2 infection during pregnancy, *J. Inf. Secur.* 163 (20) (2020) 30109–301092.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No geral, Covid-19 em gestantes teve um impacto negativo, evidenciado em nosso estudo que mostrou piora de desfechos nas pacientes com doença manifesta, em relação a gestantes com doença subclínica possivelmente por apresentarem maiores níveis de acometimento pró-inflamatório e maior desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Estes dados motivam a melhorias no fluxo de atendimento às gestantes e o estímulo de políticas públicas que priorizem este grupo de risco de gravidade, facilitando seu acesso a serviços terciários de atendimento e aconselhamento às gestantes de risco da Covid-19 bem como mais fácil acesso às políticas de imunização populacional.

9. PERSPECTIVAS

Embora saibamos que há maior risco de gravidade ao contrair o vírus, bem como maior risco de complicações obstétricas como aborto espontâneo ou parto prematuro nas gestantes infectadas, as condições de manejo visam compensar as necessidades maternas, incluindo interrupção da gravidez, ventilação mecânica e internação em unidade de terapia intensiva, se sua condição clínica o justificar. Ainda não há tratamento farmacológico padronizado, as perspectivas futuras são acerca de um tratamento padrão, voltado para o grupo de gestantes eficaz, apesar de alguns antivirais e corticóides já terem sido reconhecidos para tratamento.

10. ANEXOS

- parecer consubstanciado do CEP

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: REBRACO/WHO: Rede Brasileira de Estudo sobre COVID-19 em Obstetrícia/WHO
Um estudo de coorte prospectivo para investigação dos resultados maternos, gestacionais e neonatais em mulheres e neonatos infectados pelo SARS-CoV-2

Pesquisador: ANA SELMA BERTELLI PICOLATO

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 2

CAAE: 45476421.9.2004.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Organização Mundial de Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.983.806

Apresentação do Projeto:

Para compreender o impacto, sobre resultados maternos e perinatais, da infecção causada pelo coronavírus -2 (SARS-CoV-2) durante a gravidez e pós-parto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu um protocolo de pesquisa padronizado. O protocolo considera as principais perguntas de pesquisa no tema, facilita a coleta sistemática e harmonizada de dados e amostras biológicas, e permite a comparação e agregação de dados entre locais diferentes, enquanto minimiza os potenciais vieses. O protocolo foi desenhado para ser adaptado conforme a necessidade de cada local de estudo, baseado na disponibilidade de recursos e circunstâncias locais. Objetivo:

Objetivo da Pesquisa:

A finalidade do estudo é determinar se a infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez aumenta o risco de resultados adversos gestacionais, puerperais ou neonatais. Além disso, o estudo irá caracterizar o espectro clínico da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) em gestantes, irá quantificar (se houver) a taxa de transmissão

intra-uterina/intra-parto/pós-natal, determinará a incidência de RNA detectável do SARS-CoV-2 nos fluidos e tecidos relacionados à gestação, com seguimento dos resultados clínicos em

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.983.806

mulheres e seus recém-nascidos até 6 semanas após o nascimento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Como forma de minimizar os desconfortos, a equipe de pesquisa fará um grande esforço para que as coletas da pesquisa sejam feitas no mesmo momento que coletas para exames de rotina (para as coletas de sangue e urina), mas nem sempre isso será possível. Além disso, a pesquisa prevê algumas coletas que não são feitas rotineiramente, como as de fezes, leite materno e os materiais do parto. Os riscos previstos com a sua participação incluem o desconforto associado à coleta das amostras através do swab nasal e oral (semelhante a um cotonete), e das amostras de

sangue, devido à punção venosa, desconforto na coleta das amostras do aspirado de orofaringe do recém-nascido, e a coleta da amostra de leite materno se associa ao possível desconforto decorrente da manipulação das mamas. A coleta de amostras da placenta e do sangue do cordão umbilical é feita após o parto (depois que a placenta for retirada) e não causa dor.

Benefícios: Os benefícios indiretos da participação nesta pesquisa incluem o diagnóstico ou não sobre uma infecção por “coronavírus” (SARS-CoV-2) durante a gestação ou parto, podendo não ser possível identificar exatamente quando foi essa infecção nesse período.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto multicêntrico importante com REBRACO/WHO – Rede Brasileira de Estudo sobre COVID-19 em Obstetria/WHO.

As mulheres participantes do estudo serão divididas em diferentes grupos de acordo com o seu status de exposição ao COVID-19.

Status de Exposição

1. Exposta consiste em gestantes que testaram positivo pelo RT-PCR para SARS-CoV-2 durante a gravidez atual ou período pós-parto imediato. Alternativamente, em locais onde o RT-PCR não foi disponibilizado e/ou as amostras de RT-PCR não podem ser analisadas, as mulheres podem ser admitidas no grupo exposto, se tiverem teste rápido para antígeno SARS-Cov-2 e/ou anticorpos IgG/IgM detectáveis durante a gravidez atual ou período pós-parto imediato e nenhum resultado do RT-PCR. As participantes inscritas no grupo não exposto cruzarão para o grupo exposto, se houver evidência de soroconversão ou RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 e/ou teste para antígeno SARS-Cov-2 após admissão no estudo. Mulheres com anticorpos IgG/IgM detectáveis no início do

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.983.806

estudo serão alocadas no grupo exposto, somente se tiverem RT-PCR confirmado para a infecção pelo SARS-CoV-2 documentado na admissão.

2. Não-exposta consiste em gestantes que testaram negativo para teste rápido para antígeno SARS-Cov-2 e/ou IgG/IgM negativo para o SARS-CoV-2 na entrada do estudo e em pontos finais: final da gravidez e/ou período pós-parto. Se as mulheres desenvolverem COVID-19 aguda (evidenciada pelo teste RT-PCR positivo) ou demonstrarem soroconversão após a sua admissão, elas cruzarão para o grupo exposto. Mulheres com anticorpos IgG/IgM detectáveis no início do estudo, serão excluídas, se o RT-PCR for negativo. As gestantes desse grupo que forem porventura vacinadas continuarão a ser seguidas nesse mesmo grupo, com o status da vacinação identificado em formulário específico para essa finalidade.

3. Status Desconhecido consiste em mulheres que testam negativo ou não testaram com o RT-PCR ou teste para antígeno para o SARS-CoV-2 no momento da entrada no estudo e em pontos finais: final da gravidez e/ou período pós-parto e que não testaram IgG/IgM. Recomenda-se que as amostras sorológicas deste grupo sejam coletadas para análise futura, se/quando o teste de anticorpos for disponibilizado em data posterior. Se/quando o teste de anticorpos ficar disponível e estas mulheres que testarem negativo para o SARS-CoV-2 IgG/IgM durante o período de estudo.

4. Mulheres vacinadas: mulheres que tiverem realizado uma ou duas doses de vacina antes de sua inclusão no estudo, serão alocadas no grupo "mulheres vacinadas" para constituir uma coorte apenas descritiva desses casos. Exames específicos de sorologia para identificar especificamente anticorpos induzidos pela vacina e/ou RT-PCR serão coletados seguindo os mesmos princípios estabelecidos para todas as participantes, mas seus resultados não vão influenciar a alocação nos grupos.

3.2.3 Recrutamento

O recrutamento consecutivo ocorrerá nos centros participantes do estudo REBRACO-WHO, através da vigilância de mulheres elegíveis nos ambientes que incluem clínica que atende indivíduos em busca de tratamento por suspeita de sintomas de COVID-19, clínicas de pré-natal e instalações hospitalares (pronto-atendimento, enfermaria e pré-parto).

As 10 maternidades participantes do estudo REBRACO-WHO são distribuídas em 4 regiões do Brasil (Norte, Nordeste, Sul e Sudeste).

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.983.806

Conforme os critérios de elegibilidade, todas as gestantes, independente dos resultados do teste ou triagem para o SARS-CoV-2 durante a gravidez, poderão participar do estudo até que se atinja o tamanho da amostra do grupo exposto e não exposto.

Assistentes de pesquisa designados especialmente para os procedimentos do estudo realizarão a identificação das mulheres elegíveis nos diferentes centros, incluindo os respectivos ambulatórios de pré-natal, designados para a pesquisa, enfermaria de internação obstétrica, sala de pré-parto e pós-parto/alojamento conjunto.

Durante o acompanhamento pré-natal, as mulheres serão testadas duas vezes para o SARS-CoV-2, usando testes sorológicos em centros que fazem o componente coorte de gravidez do projeto (favor ver a Tabela 1 para a lista completa de centros participantes). O primeiro teste será oferecido antes de 20 semanas de gestação no momento da primeira visita pré-natal e o segundo será oferecido próxima das 28 semanas, períodos em que uma bateria rotineira de exames são realizados. Estes pontos de tempo contribuirão para a viabilidade do estudo, com coleta de amostras ao mesmo tempo que se colhem outras sorologias e testes rotineiros de cuidados pré-natais. Durante a internação para o parto, os testes RT-PCR e/ou sorológicos serão oferecidos a todas as mulheres de centros participantes, onde o componente transversal será implementado (favor ver a Tabela 1 para a lista completa dos centros participantes e mais detalhes sobre os testes disponíveis). Alguns centros participantes já possuem o rastreamento universal oferecido como parte da assistência ao parto, como é o caso do CAISM. Resultados do RT-PCR e sorologia definirão a exposição, segundo a definição da OMS (ver Figura 1). Todos os casos positivos serão notificados ao sistema de vigilância nacional e informado para as pacientes através dos contatos disponibilizados na instituição e no cadastro do estudo. As mulheres com PCR positivo serão aconselhadas a manter o isolamento e seguimento para avaliar a gravidade dos sintomas, além das demais orientações específicas conforme protocolos locais de cada centro. As mulheres com IgG/IgM positivo serão aconselhadas em relação à exposição, para a notificação de possíveis contactantes.

No CAISM/Unicamp, a vigilância de mulheres elegíveis acontecerá nos ambulatórios de PNAR (Pré-Natal de Alto Risco), PNE (Pré-natal Especializado), no pronto-atendimento de obstetrícia e ginecologia, na enfermaria de Patologia Obstétrica (PATOB), no alojamento conjunto, na "enfermaria COVID" e no centro-obstétrico. O período de recrutamento se estenderá por aproximadamente nove meses até que o número amostral seja atingido (veja seção de tamanho

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.983.806

amostral para mais detalhes), seguidos de mais seis/oito meses de seguimento para os dados referentes ao parto e as seis semanas do pós-parto, sem que haja um número específico de casos para cada centro participante.

O recrutamento será iniciado somente após a obtenção das aprovações éticas das instâncias cabíveis do Sistema CEP-Conep.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram revisados e ajustados.

Base de dados específica. Declaração LGPD assinada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para o projeto no parecer 4.955.592 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 08/09/2021. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto de 21/08/2021 e TCLEs de 08/09/2021 e demais documentos que atendem às solicitações do CEP) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto.

Os pesquisadores devem atentar ao cumprimento dos seguintes itens:

- a) Este projeto está aprovado para inclusão de 150 participantes no Centro HCPA, de acordo com as informações do projeto ou do Plano de Recrutamento apresentado. Qualquer alteração deste número deverá ser comunicada ao CEP e ao Serviço de Gestão em Pesquisa para autorizações e atualizações cabíveis.
- b) O projeto está cadastrado no sistema AGHUse Pesquisa (20210375) para fins de avaliação logística e financeira e somente poderá ser iniciado após aprovação final do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.
- c) Qualquer alteração nestes documentos deverá ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.
- d) Deverão ser adicionados relatórios semestrais e um relatório final do projeto no cadastro do

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.983.806

mesmo, no Sistema AGHUse Pesquisa.

e) Eventos adversos deverão ser comunicados de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep (Carta Circular nº 13/2020-CONEP/SECNS/MS). Os desvios de protocolo também deverão ser comunicados em relatórios consolidados, por meio de Notificação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1785529.pdf	08/09/2021 21:47:39		Aceito
Outros	RESPOSTAPENDENCIAS.docx	08/09/2021 21:47:16	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NOVOTCLEHCPARESPONSAVELREBRACOWHOCONEP.docx	08/09/2021 21:46:22	ANA SELMA BERTELLI PICOLOTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NOVOHCPATCLEREBRACOWHOCONEP.docx	08/09/2021 21:45:57	ANA SELMA BERTELLI PICOLOTO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NOVOHCPATALEREBRACOWHOCONEP.docx	08/09/2021 21:44:43	ANA SELMA BERTELLI PICOLOTO	Aceito
Brochura Pesquisa	projetoPROTOCOLO_REBRACO_WHO_CONEP_HCPA.docx	21/08/2021 16:26:56	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
Outros	CartaapresentacaoHCPAREBRACO_OMS.pdf	20/08/2021 13:50:55	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	17/08/2021 22:40:04	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
Outros	ModelodeDeclaraCAoLGPD.pdf	18/07/2021 17:47:19	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	18/07/2021 17:19:51	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAREBRACOWHO.docx	18/07/2021 17:14:17	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
Declaração do Patrocinador	FINACIAMENTODOdocumento_Contrato_TSA_OMS_TRADUZIDO_e_ORIGINAL.pdf	18/07/2021 17:09:25	ANA SELMA BERTELLI PICOLOTO	Aceito
Parecer Anterior	FinalaprovaIWHOREBRACOBrazil.pdf	18/07/2021	ANA SELMA	Aceito

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229

Bairro: Santa Cecília

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cep@hcpa.edu.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO GRANDE DO SUL - HCPA
UFRGS



Continuação do Parecer: 4.983.806

Parecer Anterior	FinalapprovalWHOREBRACOBrazil.pdf	17:09:06	BERTELLI	Aceito
Parecer Anterior	APROVPAHO.pdf	18/07/2021 17:08:38	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
Parecer Anterior	AProvConep.pdf	18/07/2021 17:05:34	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
Parecer Anterior	APROVCEPCAMPINAS.pdf	18/07/2021 17:05:13	ANA SELMA BERTELLI	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_REBRACO_WHO CONEP_PENDENCIAS.pdf	28/06/2021 14:55:31	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura / Investigador	PROTOCOLO_REBRACO_WHO_CON EP_PENDENCIAS.pdf	28/06/2021 14:54:15	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	Comprovante_financeamento_OMS_TRA DUZIDO_e_ORIGINAL.pdf	18/06/2021 11:06:02	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	Carta_Patrocinador_OMS.pdf	31/05/2021 18:57:45	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	vinculoprofissional.pdf	07/05/2021 16:23:44	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Regulamento_Biorrepositorio_REBRAC O_WHO.pdf	07/05/2021 16:23:19	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	PARECER_CIRCUNSTANCIADO_REB RACO_WHO.pdf	08/04/2021 12:36:13	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 18 de Setembro de 2021

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Carta de aceite ou comprovante de submissão do artigo à revista.

“Dear Dr. Vanessa:

Your manuscript entitled "Maternal and fetal outcomes between symptomatic and asymptomatic pregnant women for COVID-19" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the *Jornal Brasileiro de Pneumologia*.

Your manuscript ID is JBPNEU-2022-0394.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Scholar One Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/jbpneu-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the *Jornal Brasileiro de Pneumologia*.

Sincerely,

Jornal Brasileiro de Pneumologia Editorial Office”

11. APÊNDICE

Table 1. Maternal characteristics prior to hospital admission for Sars-Cov-2.

Parameters	Sars-Cov-2 (N=213)		P
	Asymptomatic (n=139)	Symptomatic (n=74)	
Age	28±6	29±7	0,477
Obesity	72 (65,5%)	43 (64,2%)	0,863
Diabetes Mellitus	4 (2,9%)	5 (6,8%)	0,281
Systemic arterial hypertension	7 (5,8%)	2 (3,0%)	0,493
Parity			
number of pregnancies	2±1	3±1	0,065
Cesarean*	12 (10,0)	13 (17,8)	0,117
Abortion	17 (23,3)	27 (22,5)	0,510
Ectopic pregnancy	1 (0,7)	2 (2,7)	0,277

Note.

Data presented as No(%) or mean±SD.

Abbreviations: BMI, body mass index; SpO₂; peripheral oxygen saturation.

*Two or more cesarean sections.

Table 2. Maternal and fetal outcomes of the study.

Parameters	Sars-Cov-2 (N=213)		P
	Asymptomatic (n=139)	Symptomatic (n=74)	
Maternal outcomes			
SpO ₂ , <93%*	-	3 (4,7)	0,023
Pregnancy interruption due to respiratory cause	18 (15,0)	16 (28,6)	0,034
Intensive treatment center admission	1 (0,9)	19 (26,4)	<0,001
Orotracheal intubation	0	14 (19,7)	<0,001
Death	0	2 (2,7)	0,120
fetal outcomes			
Prematurity			
<37 e >28 weeks	14 (11,6%)	30 (40,5%)	<0,001
< 28 weeks	5 (4,1%)	11 (14,9%)	<0,001
Birth weight, percentile			
<3	25 (21,4)	15 (26,8)	0,429
<10	14 (12,0)	8 (14,3)	0,668
APGAR 1º min <7	14 (24,6)	21 (17,9)	0,307
APGAR 5º min <7	10 (17,5)	10 (8,5)	0,081
Intensive treatment center admission	9 (8,0)	22 (39,3)	<0,001
Fetal death	-	-	-

