

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia

**Incidência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em
gestantes com COVID-19**

Gustavo dos Santos Raupp

Porto Alegre, 2022

CIP - Catalogação na Publicação

Raupp, Gustavo dos Santos

Incidência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em gestantes com COVID-19 / Gustavo dos Santos Raupp. -- 2022.

63 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. Gravidez de Alto Risco. 2. COVID19. 3. Recém-Nascido Pequeno para a Idade Gestacional. I. Vettorazzi, Janete, orient. II. Título.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e
Obstetrícia

**Incidência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional em
gestantes com COVID-19**

Gustavo dos Santos Raupp

Orientadora: Prof^a. Dra. 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, 2022

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais sempre entusiastas e incentivadores dos meus sonhos. Ao meu eterno mestre e inspiração profissional Edson Vieira da Cunha Filho, à minha orientadora Janete Vettorazzi. Por fim, mas não menos importante, a essencial ajuda da sempre disponível e presente Annerose Barros.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial a minha coorientadora não oficial, mas sempre muito presente, prestativa e competente Annerose. Agradeço as diferentes pessoas que de alguma forma colaboraram e incentivaram esse projeto.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
LISTA DE FIGURAS	4
LISTA DE TABELAS	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
REVISÃO DA LITERATURA	9
1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	9
2 Mapa Conceitual	10
3 COVID-19	10
4 Alterações no Crescimento e Desenvolvimento Fetal	12
4.1 Restrição de Crescimento Fetal	12
4.2 Pequeno para Idade Gestacional	14
5 COVID-19 e Alteração no Crescimento Fetal	14
JUSTIFICATIVA	17
HIPÓTESES	18
OBJETIVOS	19
Principal	19
Secundários	19
REFERÊNCIAS	20
ARTIGO EM INGLÊS	28
CONSIDERAÇÕES FINAIS	58

PERSPECTIVAS

60

ANEXOS

61

LISTA DE ABREVIATURAS

COVID-19	Coronavírus 19
CIUR	Restrição de crescimento fetal intraútero
SARS Cov-2	Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
PIG	Pequeno para idade gestacional
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa conceitual.

8

Figura 2. Flowchart.

37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Demographic data of pregnant women tested for COVID-19.	38
39	
Tabela 2.	
Demographic and clinical characteristics according to newborn weight adequacy - pregnant women with confirmed COVID-19.	42
Tabela 3. Neonatal outcomes among COVID-19 positive pregnant women.	46
Tabela 4. Outcomes: pregnant women with positive and negative COVID-19, who had SGA fetuses.	47

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é potencialmente mais grave em gestantes quando comparada a não gestantes, especialmente naquelas com fatores de risco prévios. No Brasil a doença foi responsável por um excessivo número de óbitos, resultados perinatais adversos em gestantes e puérperas, trazendo com isso grande preocupação. **Objetivo:** Avaliar a incidência e os desfechos neonatais associados de recém-nascidos pequenos para idade gestacional (PIG) em gestantes infectadas pelo COVID-19. **Método:** Trata-se de uma análise secundária da Rede REBRACO, um estudo de coorte prospectivo realizado em 15 maternidades do Brasil, antes da implementação da vacinação contra COVID-19 (fevereiro de 2020 a fevereiro de 2021). Foram analisados os dados demográficos das gestantes com testagem para COVID-19, desfechos neonatais considerando as gestantes com COVID-19 positivo e COVID-19 negativo, que tiveram recém-nascidos PIG. **Resultados:** Foram incluídas 729 gestantes sintomáticas para COVID-19. Destes, 198 tiveram COVID-19 confirmado, 176 negativo e 107 sem informação confirmada – estavam sem testagem ou exame de investigação. A incidência de PIG em mulheres com COVID-19 positivo foi de 22,4% e a incidência de PIG em mulheres com COVID-19 negativo foi de 14,8%, sem diferença estatística. Os recém-nascidos PIG, em gestantes COVID-19 positivas tem chance 1,6 vezes maior de apresentar desfechos adversos (aborto, prematuridade, óbito fetal, óbito neonatal e admissão em UTI neonatal) quando comparados aos não PIG [OR = 1,655 (1,145 – 2,394); P=0,017]. Em recém nascidos PIG daquelas gestantes com infecção por COVID-19 positiva quando comparadas aquelas com infecção por COVID-19 negativa, observamos que o uso de ventilação mecânica teve relação com infecção confirmada pela COVID-19. **Conclusão:** A maior incidência de recém-nascidos PIG e maior associação com prematuridade em gestantes com infecção confirmada por COVID-19 torna a infecção por COVID-19 um importante fator de morbimortalidade neonatal.

Palavras-chave: COVID-19, complicações na gravidez, saúde materna, recém-nascido pequeno para a idade gestacional.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is potentially more serious in pregnant women when compared to non-pregnant women, especially in those with previous risk factors. In Brazil, the disease was responsible for an excessive number of deaths, adverse perinatal outcomes in pregnant and puerperal women, bringing with it great concern.

Objective: To assess the incidence and associated neonatal outcomes of small-for-gestational-age (SGA) newborns in pregnant women infected with COVID-19.

Method: This is a secondary analysis of the REBRACO Network, a prospective cohort study carried out in 15 maternity hospitals in Brazil, before the implementation of vaccination against COVID-19 (February 2020 to February 2021). Demographic data of pregnant women tested for COVID-19 were analyzed, newborn outcomes considering pregnant women with positive COVID-19 and negative COVID-19, who had SGA fetuses.

Results: 729 symptomatic pregnant women for COVID-19 were included, and the covid test was obtained in 374 women. The incidence of SGA in women with COVID-19 was 22.4%, in contrast the incidence of SGA in women who tested negative for COVID-19 was 14.8%. SGA newborns in COVID-19 positive pregnant women are 1.6 times more likely to have adverse outcomes (abortion, prematurity, stillbirth, neonatal death, and admission to a neonatal ICU) when compared to non-SGA newborn [OR = 1.655 (1.145 – 2.394)]; P=0.017]. In SGA new borns of pregnant women with positive COVID-19 infection when compared to those with negative COVID-19 infection, we observed that the use of mechanical ventilation was related to confirmed COVID-19 infection.

Conclusion: The higher incidence of SGA newborns and greater association with prematurity in pregnant women with confirmed COVID-19 infection makes COVID-19 infection an important factor in neonatal morbidity and mortality.

Keywords: COVID-19, pregnancy complications, maternal health, small-for-gestational-age newborn.

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 teve um grande impacto na saúde da população mundial. Seu espectro é amplo, variando de assintomático a gravemente doente, geralmente causando sintomas como: tosse, febre, mialgia, dor de garganta, dor de cabeça e, em casos graves, pode levar a pneumonia, choque séptico e falência de múltiplos órgãos. Com isso, populações especiais mereciam atenção e destaque por parte dos profissionais de saúde, inclusive as gestantes ((Mahalmani et al., 2020); (Wiersinga et al., 2020)).

Grande parte das gestantes infectadas pelo coronavírus evoluem bem, sem complicações, porém, sabe-se que há maior morbimortalidade materna e fetal em decorrência da COVID-19 ((Dashraath et al., 2020), (Zaigham & Andersson, 2020); (Zeng et al., 2020)).

Em particular, há preocupação com a infecção durante a gravidez e seu potencial para complicações perinatais (Juan et al., 2020); (Pirjani et al., 2020); (C.-L. Wang et al., 2021)), embora alguns estudos não tenham identificado essa associação ((Metz et al., 2021); (Ferrara et al., 2022)). No entanto, merece atenção especial devido à sua potencial influência na alteração do desenvolvimento infantil ((Strauss & Dietz, 1997)). Alguns dos principais resultados adversos que o COVID-19 pode levar são: aborto, trabalho de parto prematuro, crescimento intrauterino restrito e morte fetal ((Gordijn et al., 2016); (Di Mascio et al., 2020); (Lees et al., 2020); (Gallego et al., 2020); (Nohuz et al., 2020); (Aghaamoo et al., 2021); (Melamed et al., 2021)(Mullins et al., 2021)).

A literatura diverge quanto à possibilidade de a infecção por COVID-19 afetar o crescimento fetal e, embora haja uma teoria robusta para isso, alguns estudos não demonstram esse achado ((de Vasconcelos Gaspar & Santos Silva, 2021); (Rizzo et al., 2021)). O peso ao nascer é um parâmetro que reflete as condições imediatas de saúde e pode ser correlacionado com a morbidade neonatal e ao longo do desenvolvimento infantil ((Victora et al., 2008)) merecendo especial atenção.

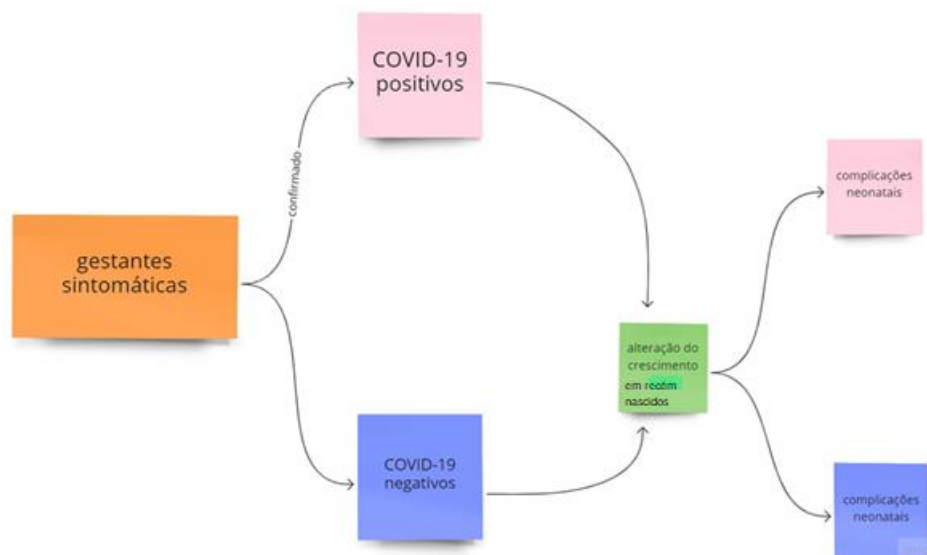
Portanto, a infecção por COVID-19 pode afetar a saúde e o desenvolvimento de crianças por toda uma geração, com consequências imprevisíveis, exigindo um sistema de saúde capaz de atender a essa demanda.

REVISÃO DA LITERATURA

1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada no PubMed com as seguintes palavras-chave: (Fetal Growth Retardation[mh] OR Fetal Growth Retardation[tw] OR Fetal Growth Restriction[tw] OR Intrauterine Growth Restriction[tw] OR Intrauterine Growth Retardation[tw]) AND ("covid 19"[all] OR "covid 19"[mh] OR "covid 19 vaccines"[all] OR "covid 19 vaccines"[mh] OR "covid 19 serotherapy"[all] OR "covid 19 serotherapy"[NM] OR "covid 19 nucleic acid testing"[all] OR "covid 19 nucleic acid testing"[mh] OR "covid 19 serological testing"[all] OR "covid 19 serological testing"[mh] OR "covid 19 testing"[all] OR "covid 19 testing"[mh] OR "sars cov 2"[all] OR "sars cov 2"[mh] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[all] OR "ncov"[all] OR "2019 ncov"[all] OR ("coronavirus"[mh] OR "coronavirus"[all] OR "cov"[all])). Ao cruzar esses termos foram encontrados 48 artigos.

2 Mapa Conceitual



Foram realizados testes de COVID-19, diferenciando os grupos, a fim de identificar gestantes que apresentaram sintomas respiratórios. Foi avaliada alterações de crescimento em recém nascidos em ambos grupos, na medida em que pode ocorrer em diferentes cenários. Após a identificação de alteração de crescimento nos recém nascidos, foi analisado se houve diferença nos desfechos neonatais.

3 COVID-19

O COVID-19 é uma pandemia que vem afetando o mundo causando um aumento significativo de internações hospitalares com morbimortalidade variável. Pode cursar com doença respiratória aguda e multissistêmica. Seu espectro é amplo, variando de assintomática até gravemente doente. Comumente pode causar tosse, febre, mialgia, dor de garganta e cefaléia, cursando em casos graves com pneumonia, choque séptico e falência múltipla de órgãos ((Mahalmani et al., 2020); (C. Wang et al., 2020); (Wiersinga et al., 2020)).

O vírus se liga às células alvo, ao endotélio do epitélio nasal, brônquico e pneumócitos, desencadeando a proliferação viral, gerando a resposta inflamatória viral, resposta imune inata e adaptativa, levando a linfopenia e aumento de taxas de apoptose de linfócitos. Em estágios avançados da doença, perde-se a integridade endotelial epitelial, acarretando em infecção das células endoteliais dos capilares pulmonares, acentuando a resposta inflamatória, aumentando o influxo celular de monócitos e neutrófilos, resultando em disfunção alvéolo-capilar e, por conseguinte, difusão de oxigênio. Em casos severos, pode ocorrer a ativação de coagulação e consumo de fatores plaquetários, levando a coagulação vascular disseminada. Ademais, células endoteliais pulmonares inflamadas podem gerar micro-trombos, contribuindo para o surgimento de doenças tromboembólicas. A sua disseminação ocorre via gotículas pela fala, tosse e espirros, podendo ser transmitido por paciente sintomáticos assintomáticos que irão desenvolver sintomas. O papel do aerossol e do contato em superfícies são outros possíveis meios de disseminação ((Dashraath et al., 2020);(Wiersinga et al., 2020)

A infecção por COVID-19 pode ser assintomática em até 75% das gestantes.

Ela pode ser classificada de acordo com a gravidade dos sintomas em leve, moderada e grave. A maioria dos casos são assintomáticos e quando da ocorrência de sintomas, esses são leves. Aproximadamente 15% evoluem para formas graves. As gestantes ainda apresentaram maiores taxa de hospitalização quando comparadas a não gestantes ((Zambrano et al., 2020)).

Grande parcela das gestantes infectadas pelo coronavírus evolui bem, sem complicações, todavia, é sabido a maior morbimortalidade materna e fetal em decorrência do COVID-19. Dessa forma, deve-se manter uma vigilância atenta para essa população específica ((Rasmussen et al., 2020); (Zaigham & Andersson, 2020); (Zeng et al., 2020)).

Os desfechos maternos e fetais causados pelo coronavírus têm se mostrado piores em comparação com gestantes não infectadas, porém, ainda se fazem necessários estudos amplos e aprofundados para uma avaliação adequada e melhor entendimento desta relação ((Juan et al., 2020); (Pirjani et al., 2020); (C.-L. Wang et al., 2021)).

Não sabemos se a pandemia de COVID-19 alterou o risco de resultados adversos da gravidez para todas as mulheres, ou se o risco de tais resultados foi conferido apenas a mulheres que adquiriram infecção por SARS-CoV-2 ((Son et al., 2021)). Uma recente metanálise descreveu que gestantes infectadas pelo COVID-19 tem risco aumentado para pré-eclâmpsia, parto prematuro e outros desfechos adversos ((Wei et al., 2021)).

4 Alterações no Crescimento e Desenvolvimento Fetal

4.1 Restrição de Crescimento Fetal

A definição de restrição de crescimento fetal intraútero (CIUR), ainda passível de discussão, é definida atualmente como: fetos abaixo do percentil dez para idade gestacional com alterações ao exame de ultrassonografia com Doppler ou abaixo do percentil três para idade gestacional ((Gordijn et al., 2016); (Lees et al., 2020); (Nohuz et al., 2020); (Gallego et al., 2020); (“Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227.,” 2021); (Melamed et al., 2021)).

Após esse diagnóstico, há outra classificação importante para definição de seguimento e manejo desses pequenos definidos como restritos: precoce e tardio. Os conceitos com diagnóstico abaixo de 32 semanas são considerados precoces e os acima desta idade gestacional são considerados tardios ((Lees et al., 2020); (Gallego et al., 2020); (“Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227.,” 2021)).

Essa classificação torna-se importante pois a partir dela diferenciamos as distintas características do padrão de etiologia, seguimento e comportamento da restrição de crescimento. Figuram como fatores de risco para crescimento intrateurino restrito: idade, raça, doenças hipertensivas, diabetes pré-gestacional, doenças autoimunes, síndrome do anticorpo antifosfolípido, desnutrição materna e uso de tabaco ((Suhag & Berghella, 2013)).

A gravidade do COVID-19 tem forte correlação com outros desfechos, como pré-eclâmpsia e diabetes ((Gordijn et al., 2016)). O COVID-19 e suas complicações clínicas podem levar a desfechos neonatais adversos como aborto, trabalho parto prematuro, crescimento intrauterino restrito e morte fetal ((Di Mascio et al., 2020); (Aghaamoo et al., 2021); (de Vasconcelos Gaspar & Santos Silva, 2021); (Mullins et al., 2021)). A placenta parece ter um papel nesse mecanismo, na medida em que rege o mecanismo de resposta imune na gestação. O vírus ultrapassa a barreira placentária através de receptor específico, ACE2, uma proteína transmembrana, tem sua expressão aumentada na gravidez, podendo levar a disfunção placentária ((Aghaamoo et al., 2021)). Contudo, há dúvidas quanto ao papel exato da placenta na infecção por COVID-19 e possível proteção fetal, na medida em que tem se visto que sinciotrofoblastos estão infectados, porém, nem todos conceitos o são ((Komine-Aizawa et al., 2020)).

De maneira geral, essas alterações descritas podem acarretar prejuízo na perfusão materno-placentária, gerando consequências fetais. Tem-se visto alterações histopatológicas nas placentas de gestantes infectados pelo COVID-19 que levam má vascularização. Essas alterações placentárias ocorrem mesmo em gestantes assintomáticas ou sintomáticas leves ((Jaiswal et al., 2021); (Rebutini et al., 2021)). Um trabalho recente comparou fetos de gestantes infectados com COVID-19 e controles com ultrassom e Doppler, não tendo diferenças significativas entre ambos

os grupos ((Soto-Torres et al., 2021)).

Há divergência na literatura quanto a possibilidade de CIUR, ainda que haja a teoria para a mesma, alguns dos mais recentes estudos não observaram esse achado nas populações estudadas ((Pirjani et al., 2020); (de Vasconcelos Gaspar & Santos Silva, 2021); (Jaiswal et al., 2021); (Rizzo et al., 2021)). Recentemente um estudo de coorte, envolvendo mais de trezentas e quarenta mil mulheres, não encontrou achado significativo para baixo peso e crescimento fetal restrito ((Gurol-Urganci et al., 2021)).

4.2 Pequeno para Idade Gestacional

O recém-nascido cujo peso de nascimento é inferior ao de 90% dos recém-nascidos com a mesma idade gestacional (abaixo do 10º percentil) é considerado pequeno para a idade gestacional. Outra classificação se faz quando avaliam-se fetos abaixo do percentil 10 para idade gestacional sem alterações no exame com Doppler a cores. O intuito dessa classificação é prever riscos perinatais e, se necessário, agir de forma preventiva. Em muitos conceitos é difícil avaliar se o baixo peso é em decorrência de imaturidade fetal ou déficit nutricional como nas restrições de crescimento. A mortalidade e comorbidades aumentam na proporção em que o peso fetal diminui, de forma que a vigilância pré-natal se modifica segundo cada condição ((Lauro Araujo Ramos, 2005)). (Barreto et al., 2021)

Estima-se a incidência de 27% de nascidos vivos em países em desenvolvimento, são PIG; uma coorte Brasileira estimou que 12% dos nascidos vivos no país são PIGs. É sabido que recém-nascidos PIG, no período neonatal e primeira infância, tem risco maior de morte ao serem comparados com recém-nascidos adequados para idade gestacional. Ademais, tem risco aumentado para comorbidades ao longo da vida, maior risco de doenças crônicas como diabetes tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e doenças cardiovasculares ((Schlaudecker et al., 2017)).

Há diversos fatores de riscos maternos e fetais para o desenvolvimento de fetos PIG, como extremos de idade materna, hipertensão arterial sistêmica, doença renal, doença pulmonar, lúpus, anemias graves, desnutrição, gestação múltipla, uso de drogas e infecções fetais. Além disso, para o sucesso da gestação e crescimento fetal

adequado se depende de um rigoroso balanço imunológico, a evidência atual indica que a placenta controla essa regulação imunológica. Alterações na resposta imune materna podem alterar esse ambiente controlado pela placenta, afetando a angiogênese adequada e, por conseguinte, comprometer o desenvolvimento fetal ((Fest et al., 2007); (Schlaudecker et al., 2017)).

5 COVID-19 e Alteração no Crescimento Fetal

As gestantes são particularmente suscetíveis a infecções virais e complicações respiratórias como pneumonias graves devido às alterações imunológicas e fisiológicas inerentes a gestação. Essas alterações podem deixar suscetível ao patógeno viral. Estudos prévios observaram que, infecções por outros vírus que levam a síndrome respiratória aguda grave, aumentaram o risco para alterações de crescimento fetal ((Bahrami et al., 2021)). Essas alterações inatas da gestação podem intensificar a apresentação clínica da COVID-19, promovendo disfunção endotelial, ativação do sistema complemento e um efeito pró-trombótico nas gestantes, acarretando maior morbimortalidade materno e fetal.

É sabido que o vírus do COVID-19 possui receptores placentários ACE2 que por meio dessas proteínas transmembranas pode atravessar a barreira placentária ((Todros et al., 2020); (Aghaamoo et al., 2021)). Dessa forma, supõe-se uma relação entre infecção pela COVID-19 e CIUR, pois a presença de lesões placentárias pode ser causada por coagulopatias relacionadas à COVID-19. Ainda que controverso, alguns estudos demonstraram a capacidade da infecção viral acarretar insuficiência placentária e poderia levar a alteração do crescimento fetal, dentre outras complicações. (Patberg et al., 2021) Patberg e colaboradores evidenciaram alterações sugestivas de má-perfusão fetal em gestantes COVID-19 positivas ((Patberg et al., 2021); (Bahrami et al., 2021); (Seymen, 2021)). Ademais, estudos que avaliaram placentas de pacientes infectadas por COVID-19, identificaram alterações vasculares e evidências de trombose na circulação fetal (Shanes et al., 2020)(Baergen & Heller, 2020). As alterações placentárias em decorrência da hipoxemia materna ocorre tanto na fase aguda, quanto na fase de convalescência da doença; é provável que as alterações na placenta sejam oriundas da resposta inflamatória materna e não efeito direto do vírus(Mahyuddin et al., 2020). Esses achados placentários, associam-se a

desfechos perinatais adversos (Rozycki & Kotecha, 2020). Gestantes com COVID-19, podem evoluir com hipoxemia de variados graus, que poderiam acarretar desfechos fetais adversos, tais como prematuridade, restrição de crescimento intrauterino, aborto, além do baixo peso. (Elshafeey et al., 2020)

O diagnóstico e seguimento de casos de alteração de crescimento fetal nas gestações de gestantes com COVID-19 são os mesmos dos quadros habituais, sendo o monitoramento da vitalidade fetal, a definição do momento e da via de parto, de acordo com a indicação obstétrica. Alterações de crescimento fetal podem ser rastreadas através da altura de fundo uterina abaixo do esperado para idade gestacional, contudo, o melhor método, aquele considerado padrão ouro para o diagnóstico é o ultrassom através do peso fetal estimado pela biometria fetal. Outros parâmetros podem ainda auxiliar o monitoramento fetal e definir a conduta, como o líquido amniótico, o estudo de Doppler fluxometria dos vasos fetais, o perfil biofísico fetal e a morfologia fetal. As gestantes representam um grupo vulnerável a qualquer surto de doenças infecciosas devido ao seu estado fisiológico alterado e suscetibilidade a infecções, como citado inicialmente, assim, a vigilância de alteração de crescimento fetal na gestante com infecção por SARS-CoV-2 é fortemente recomendada ((Bahrami et al., 2021)). (Barreto et al., 2021)

A relação entre alteração de crescimento fetal e COVID-19, apesar da plausibilidade, ainda necessita de mais estudos. O seguimento clínico destas pacientes, porém, não difere dos protocolos obstétricos atuais, sendo o ultrassom obstétrico com doppler fluxometria a ferramenta mais importante para o diagnóstico, acompanhamento e definição de condutas.

JUSTIFICATIVA

Em decorrência da grande prevalência de recém nascidos PIG no Brasil, que chega em torno de 12% e os riscos que isso apresenta por sua alta morbimortalidade; é importante avaliar se a pandemia do COVID-19 pode ter aumentado a incidência desse grupo e se acarreta morbimortalidade ainda maior.

HIPÓTESES

Nula: Infecção por COVID-19 não aumenta a incidência de recém-nascidos
FIG.

Alternativa: Infecção por COVID-19 aumenta a incidência de recém-nascidos
FIG.

OBJETIVOS

Principal

Avaliar a incidência e fatores associados de recém-nascidos PIG em gestantes infectadas pelo COVID-19.

Secundários

Analisar as características demográficas e clínicas de acordo com a adequação de peso do recém-nascido nas gestantes com COVID-19 confirmado;

Avaliar diferentes desfechos gestacionais em gestantes sintomáticas sem confirmação de COVID-19;

Avaliar desfechos neonatais entre gestantes COVID-19 positivas.

Comparar desfechos neonatais em gestantes com COVID-19 positivo e negativo, que tiveram recém-nascidos PIG.

REFERÊNCIAS

- Aghaamoo, S., Ghods, K., & Rahmanian, M. (2021). Pregnant women with COVID-19: the placental involvement and consequences. In *Journal of Molecular Histology* (Vol. 52, Issue 3, pp. 427–435). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1007/s10735-021-09970-4>
- Antoun, L., Taweel, N. El, Ahmed, I., Patni, S., & Honest, H. (2020). Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 252, 559–562. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.008>
- Baergen, R. N., & Heller, D. S. (2020). Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 23(3), 177–180. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>
- Bahrani, R., Schwartz, D. A., Karimi-Zarchi, M., Javaheri, A., Dastgheib, S. A., Ferdosian, F., Noorishadkam, M., Mirjalili, S. R., & Neamatzadeh, H. (2021). Meta-analysis of the frequency of intrauterine growth restriction and preterm premature rupture of the membranes in pregnant women with COVID-19. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 18(3), 236–244. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2021.74829>
- Barreto, C. M., Pereira, M. A. L., Rolim, A. C. B., Abbas, S. A., Langhi Junior, D. M., & Santos, A. M. N. Dos. (2021). INCIDENCE OF SMALL FOR GESTATIONAL AGE NEONATES, ACCORDING TO THE FENTON AND INTERGROWTH-21ST CURVES IN A LEVEL II MATERNITY. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 39, e2019245. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019245>
- Beinder, E. (2011). [Impact of iatrogenic preterm birth on newborn morbidity]. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*, 215(4), 133–138. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1284417>
- Burt, J. F., Ouma, J., Lubyayi, L., Amone, A., Aol, L., Sekikubo, M., Nakimuli, A., Nakabembe, E., Mboizi, R., Musoke, P., Kyohere, M., Namara Lugolobi, E., Khalil,

- A., & Le Doare, K. (2021). Indirect effects of COVID-19 on maternal, neonatal, child, sexual and reproductive health services in Kampala, Uganda. *BMJ Global Health*, 6(8). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006102>
- Crovetto, F., Crispi, F., Llurba, E., Pascal, R., Larroya, M., Trilla, C., Camacho, M., Medina, C., Dobaño, C., Gomez-Roig, M. D., Figueras, F., & Gratacos, E. (2021). Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-based Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(10), 1768–1775. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab104>
- Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., Choolani, M., Mattar, C., & Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(6), 521–531. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
- de Vasconcelos Gaspar, A., & Santos Silva, I. (2021). SARS-CoV-2 in Pregnancy-The First Wave. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(3). <https://doi.org/10.3390/medicina57030241>
- Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., Vecchiet, J., Nappi, L., Scambia, G., Berghella, V., & D'Antonio, F. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2(2), 100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
- Elshafeey, F., Magdi, R., Hindi, N., Elshebiny, M., Farrag, N., Mahdy, S., Sabbour, M., Gebiril, S., Nasser, M., Kamel, M., Amir, A., Maher Emara, M., & Nabhan, A. (2020). A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 150(1), 47–52. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13182>
- Ferrara, A., Hedderson, M. M., Zhu, Y., Avalos, L. A., Kuzniewicz, M. W., Myers, L. C., Ngo, A. L., Gunderson, E. P., Ritchie, J. L., Quesenberry, C. P., & Greenberg, M. (2022). Perinatal Complications in Individuals in California With or Without SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *JAMA Internal Medicine*, 182(5), 503–512. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0330>

- Fest, S., Aldo, P. B., Abrahams, V. M., Visintin, I., Alvero, A., Chen, R., Chavez, S. L., Romero, R., & Mor, G. (2007). Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)*, *57*(1), 55–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00446.x>
- Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. (2021). *Obstetrics and Gynecology*, *137*(2), e16–e28. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000004251>
- Gallego, E. M., Pujol, A. T., Bartra, A. J. C., & Roig, M. D. G. (2020). *Fetal Growth Restriction* (A. R.G. & A. Uçar (Eds.); p. Ch. 4). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90712>
- Gardosi, J., Francis, A., Turner, S., & Williams, M. (2018). Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *218*(2), S609–S618. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.011>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*, *371*(9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorghiou, A., Baschat, A. A., Baker, P. N., Silver, R. M., Wynia, K., & Ganzevoort, W. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *48*(3), 333–339. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
- Gurol-Urganci, I., Jardine, J. E., Carroll, F., Draycott, T., Dunn, G., Fremeaux, A., Harris, T., Hawdon, J., Morris, E., Muller, P., Waite, L., Webster, K., van der Meulen, J., & Khalil, A. (2021). Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *225*(5), 522.e1-522.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016>
- Jafari, M., Pormohammad, A., Sheikh Neshin, S. A., Ghorbani, S., Bose, D., Alimohammadi, S., Basirjafari, S., Mohammadi, M., Rasmussen-Ivey, C., Razizadeh, M. H., Nouri-Vaskeh, M., & Zarei, M. (2021). Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*,

31(5), 1–16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>

- Jaiswal, N., Puri, M., Agarwal, K., Singh, S., Yadav, R., Tiwary, N., Tayal, P., & Vats, B. (2021). COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 259, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.049>
- Juan, J., Gil, M. M., Rong, Z., Zhang, Y., Yang, H., & Poon, L. C. (2020). Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 56, Issue 1, pp. 15–27). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/uog.22088>
- Komine-Aizawa, S., Takada, K., & Hayakawa, S. (2020). Placental barrier against COVID-19. *Placenta*, 99, 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022>
- Lauro Araujo Ramos, J. (2005). Pequenos para a idade gestacional: gravidade, proporcionalidade e mortalidade. *Jornal de Pediatria*, 81(03), 187–188. <https://doi.org/10.2223/JPED.1331>
- Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A. A., Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., Hecher, K., Kingdom, J., Poon, L. C., Salomon, L. J., & Unterscheider, J. (2020). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(2), 298–312. <https://doi.org/10.1002/uog.22134>
- Mahalmani, V. M., Mahendru, D., Semwal, A., Kaur, S., Kaur, H., Sarma, P., Prakash, A., & Medhi, B. (2020). COVID-19 pandemic: A review based on current evidence. In *Indian Journal of Pharmacology* (Vol. 52, Issue 2, pp. 117–129). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_310_20
- Mahyuddin, A. P., Kanneganti, A., Wong, J. J. L., Dimri, P. S., Su, L. L., Biswas, A., Illanes, S. E., Mattar, C. N. Z., Huang, R. Y.-J., & Choolani, M. (2020). Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2s. *Prenatal Diagnosis*, 40(13), 1655–1670. <https://doi.org/10.1002/pd.5765>
- Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., Athanasiadis, A., Mecacci, F., Figueras, F., Berghella, V., Nazareth, A., Tahlak, M., McIntyre, H. D., Da Silva Costa, F., Kihara, A. B., Hadar, E., McAuliffe, F., Hanson, M., Ma, R. C., Gooden, R., Sheiner, E.,

- Kapur, A., ... Hod, M. (2021). FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 152(S1), 3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>
- Metz, T. D., Clifton, R. G., Hughes, B. L., Sandoval, G., Saade, G. R., Grobman, W. A., Manuck, T. A., Miodovnik, M., Sowles, A., Clark, K., Gyamfi-Bannerman, C., Mendez-Figueroa, H., Sehdev, H. M., Rouse, D. J., Tita, A. T. N., Bailit, J., Costantine, M. M., Simhan, H. N., & Macones, G. A. (2021). Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics and Gynecology*, 137(4), 571–580. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004339>
- Miller, J., Turan, S., & Baschat, A. (2008). Fetal Growth Restriction. *Seminars in Perinatology*, 32, 274–280. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.010>
- Mullins, E., Hudak, M. L., Banerjee, J., Getzlaff, T., Townson, J., Barnette, K., Playle, R., Perry, A., Bourne, T., Lees, C. C., Nallapeta, S., Mills, E., Peers, B., Stables, S., Iliodromiti, S., Armstrong, M., Owen, H., McCoaty, S., Asghar, A., ... Ingham, J. (2021). Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 57(4), 573–581. <https://doi.org/10.1002/uog.23619>
- Nohuz, E., Rivière, O., Coste, K., & Vendittelli, F. (2020). Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 55(5), 621–628. <https://doi.org/10.1002/uog.20282>
- Oncel, M. Y., Akin, I. M., Kanburoglu, M. K., Tayman, C., Coskun, S., Narter, F., Er, I., Oncan, T. G., Memisoglu, A., Cetinkaya, M., Oguz, D., Erdeve, O., & Koc, E. (2021). A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *European Journal of Pediatrics*, 180(3), 733–742. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03767-5>
- Patberg, E. T., Adams, T., Rekawek, P., Vahanian, S. A., Akerman, M., Hernandez, A., Rapkiewicz, A. V., Ragolia, L., Sicuranza, G., Chavez, M. R., Vintzileos, A. M., & Khullar, P. (2021). Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *American Journal of Obstetrics and*

- Gynecology*, 224(4), 382.e1-382.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.020>
- Pirjani, R., Hosseini, R., Soori, T., Rabiei, M., Hosseini, L., Abiri, A., Moini, A., Shizarpour, A., Razani, G., & Sepidarkish, M. (2020). Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study. *Journal of Travel Medicine*, 27(7). <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa158>
- Rasmussen, S. A., Smulian, J. C., Lednicky, J. A., Wen, T. S., & Jamieson, D. J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(5), 415–426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
- Rebutini, P. Z., Zanchettin, A. C., Stonoga, E. T. S., Prá, D. M. M., de Oliveira, A. L. P., Dezidério, F. da S., Fonseca, A. S., Dagostini, J. C. H., Hlatchuk, E. C., Furuie, I. N., Longo, J. da S., Cavalli, B. M., Dino, C. L. T., Dias, V. M. de C. H., Percicote, A. P., Nogueira, M. B., Raboni, S. M., de Carvalho, N. S., Machado-Souza, C., & de Noronha, L. (2021). Association Between COVID-19 Pregnant Women Symptoms Severity and Placental Morphologic Features. *Frontiers in Immunology*, 12, 685919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685919>
- Rizzo, G., Mappa, I., Maqina, P., Bitsadze, V., Khizroeva, J., Makatsarya, A., & D'Antonio, F. (2021). Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of pregnancy on fetal growth and hemodynamics: A prospective study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/aogs.14130>
- Rozycki, H. J., & Kotecha, S. (2020). Covid-19 in pregnant women and babies: What pediatricians need to know. *Paediatric Respiratory Reviews*, 35, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.006>
- Schlaudecker, E. P., Munoz, F. M., Bardají, A., Boghossian, N. S., Khalil, A., Mousa, H., Nesin, M., Nisar, M. I., Pool, V., Spiegel, H. M. L., Tapia, M. D., Kochhar, S., & Black, S. (2017). Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data. *Vaccine*, 35(48 Pt A), 6518–6528. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.040>
- Seymen, C. M. (2021). Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. *Journal of Medical Virology*, 93(5), 2769–2773. <https://doi.org/10.1002/jmv.26857>

- Shanes, E. D., Mithal, L. B., Otero, S., Azad, H. A., Miller, E. S., & Goldstein, J. A. (2020). Placental Pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*, *154*(1), 23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>
- Sharma, P., McKay, K., Rosenkrantz, T. S., & Hussain, N. (2004). Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatrics*, *4*, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-4-9>
- Sisman, J., Jaleel, M. A., Moreno, W., Rajaram, V., Collins, R. R. J., Savani, R. C., Rakheja, D., & Evans, A. S. (2020). Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *39*(9), e265–e267. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002815>
- Son, M., Gallagher, K., Lo, J. Y., Lindgren, E., Burris, H. H., Dysart, K., Greenspan, J., Culhane, J. F., & Handley, S. C. (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy Outcomes in a U.S. Population. *Obstetrics and Gynecology*, *138*(4), 542–551. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004547>
- Soto-Torres, E., Hernandez-Andrade, E., Huntley, E., Mendez-Figueroa, H., & Blackwell, S. C. (2021). Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *58*(1), 111–120. <https://doi.org/10.1002/uog.23642>
- Souza, R. T., Vieira, M. C., Esteves-Pereira, A. P., Domingues, R. M. S. M., Moreira, M. E. L., da Cunha Filho, E. V., Sandall, J., Cecatti, J. G., do Carmo Leal, M., Dias, M. A. B., & Pasupathy, D. (2020). Risk stratification for small for gestational age for the Brazilian population: a secondary analysis of the Birth in Brazil study. *Scientific Reports*, *10*(1), 14725. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71252-y>
- Strauss, R. S., & Dietz, W. H. (1997). Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth. *The Journal of Pediatrics*, *130*(1), 95–102. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70316-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70316-0)
- Suhag, A., & Berghella, V. (2013). Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, *2*. <https://doi.org/10.1007/s13669-013-0041-z>
- Todros, T., Masturzo, B., & De Francia, S. (2020). COVID-19 infection: ACE2,

- pregnancy and preeclampsia. In *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* (Vol. 253, p. 330).
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.007>
- Victora, C. G., Adair, L., Fall, C., Hallal, P. C., Martorell, R., Richter, L., & Sachdev, H. S. (2008). Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *The Lancet*, *371*(9609), 340–357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61692-4)
- Vivanti, A. J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., Benachi, A., & De Luca, D. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, *11*(1), 3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
- Wang, C.-L., Liu, Y.-Y., Wu, C.-H., Wang, C.-Y., Wang, C.-H., & Long, C.-Y. (2021). Impact of COVID-19 on Pregnancy. *International Journal of Medical Sciences*, *18*(3), 763–767. <https://doi.org/10.7150/ijms.49923>
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*, *395*(10223), 470–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
- Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S., & Auger, N. (2021). The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, *193*(16), E540–E548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 324, Issue 8, pp. 782–793). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Zaigham, M., & Andersson, O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. In *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (Vol. 99, Issue 7, pp. 823–829). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
- Zambrano, L. D., Ellington, S., Strid, P., Galang, R. R., Oduyebo, T., Tong, V. T., Woodworth, K. R., Nahabedian, J. F. 3rd, Azziz-Baumgartner, E., Gilboa, S. M., &

Meaney-Delman, D. (2020). Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(44), 1641–1647. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>

Zeng, L., Xia, S., Yuan, W., Yan, K., Xiao, F., Shao, J., & Zhou, W. (2020). Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*, 174(7), 722–725. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>

ARTIGO EM INGLÊS

Incidence of small-for-gestational-age newborns in pregnant women with COVID-19

Gustavo Raupp^{7,17}, Renato T Souza¹, Maria Laura Costa¹, Jose G Cecatti¹, Ricardo P Tedesco², Karayna G Fernandes², Sérgio HA Martins-Costa³, Frederico JA Peret⁴, Francisco E Feitosa⁵, Rosiane Mattar⁶, Evelyn Traina⁶, Samira M Haddad⁸, Carla B Andreucci⁹, José P Guida¹⁰, Mário D Correa Junior¹¹, Marcos AB Dias¹², Leandro G Oliveira¹³, Elias F Melo Junior¹⁴, Carlos AS Menezes¹⁵, Marília GQ da Luz¹⁶, Anne Bergman Centeno⁷, Ellen Machado Arlindo^{3,7}, Edson V Cunha Filho⁷, Janete Vettorazzi^{3,7, 17}; for the REBRACO Study Group#

Affiliations

1. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Campinas/SP, Brazil
2. Jundiaí School of Medicine - HU/FMJ, Jundiaí/SP, Brazil
3. Clinics Hospital of Porto Alegre, Porto Alegre/RS, Brazil
4. UNIMED Maternity - UNIMED/BH, Belo Horizonte/MG, Brazil
5. Federal University of Ceará - MEAC/UFC, Fortaleza/CE, Brazil
6. Federal University of São Paulo - UNIFESP/EPM, São Paulo/SP, Brazil
7. Moinhos de Vento Hospital - HMV, Porto Alegre/RS, Brazil
8. Jorge Rossmann Regional Hospital - Sócrates Guanaes Institute, Itanhaém/SP, Brazil
9. Federal University of São Carlos/UFSCAR, São Carlos/SP, Brazil
10. Sumaré State Hospital - HES, Sumaré/SP, Brazil
11. Federal University of Minas Gerais - HC/UFGM, Belo Horizonte/MG, Brazil
12. Fernandes Figueira Institute - IFF/Fiocruz, Rio de Janeiro/RJ, Brazil
13. São Paulo State University School of Medicine, Botucatu/SP, Brazil

14. Federal University of Pernambuco - HC/UFPE, Recife/PE, Brazil
15. Climério de Oliveira Maternity - MCO-UFBA, Salvador/BA, Brazil
16. Santa Casa de Misericórdia of Pará, Belém/PA, Brazil
17. Programa de Pós Graduação em Ginecologia e Obstetrícia – UFRGS/RS, Brazil da Faculdade de Medicina da UFRGS

*Corresponding author

Janete Vettorazzi, MD Associate Professor

Department of Gynaecology and Obstetrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Rua Ramiro Barcelos, 930/802 Porto Alegre, RS 90035-903 Brazil

Phone number: +55-51-3311545

e-mail: jvettorazzi@hcpa.edu

Revista pretendida para publicação: Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica

Introduction: COVID-19 is potentially more serious in pregnant women when compared to non-pregnant women, especially in those with previous risk factors. In Brazil, the disease was responsible for a great number of deaths, adverse perinatal outcomes in pregnant and puerperal women, bringing with it great concern. **Objective:** To assess the incidence and associated neonatal outcomes of small-for-gestational-age (SGA) newborns in pregnant women infected with COVID-19. **Method:** This is a secondary analysis of the REBRACO Network, a prospective cohort study carried out in 15 maternity hospitals in Brazil, before the implementation of vaccination against COVID-19 (February 2020 to February 2021). Demographic data of pregnant women tested for COVID-19 were analyzed, fetal outcomes considering pregnant women with positive COVID-19 and negative COVID-19, who had SGA fetuses. **Results:** 729 symptomatic pregnant women for COVID-19 were included, of these, 198 had confirmed COVID-19, 176 negative and 107 without confirmed information - they were without testing or investigational examination. The incidence of SGA in women with COVID-19 was 22.4%, in contrast the incidence of SGA in women who tested negative for COVID-19 was 14.8%. SGA newborns in COVID-19 positive pregnant women are 1.6 times more likely to have adverse outcomes (abortion, prematurity, stillbirth, neonatal death, and admission to a neonatal ICU) when compared to non-SGA conceptuses [OR = 1.655 (1.145 – 2.394); P=0.017]. In SGA newborns of pregnant women with positive COVID-19 infection when compared to those with negative COVID-19 infection, we observed that the use of mechanical ventilation was related to confirmed COVID-19 infection. **Conclusion:** The higher incidence of SGA newborns and greater association with prematurity in pregnant women with confirmed COVID-19 infection makes COVID-19 infection an important factor in neonatal morbidity and mortality.

Keywords: COVID-19, pregnancy complications, maternal health, small-for-gestational-age newborn.

Introduction

The Covid-19 pandemic had a major impact on the health of the world population. Its spectrum is wide ranging from asymptomatic to seriously ill, commonly causing cough, fever, myalgia, sore throat, and headache, and in severe cases it can lead to pneumonia, septic shock, and multiple organ failure. As a result, special populations deserved attention and prominence from health professionals, including pregnant women (Wiersinga et al., 2020),(Mahalmani et al., 2020). A large proportion of pregnant women infected with the coronavirus evolve well, without complications; however, it is known that there is higher maternal and fetal morbidity and mortality as a result of COVID-19 (Dashraath et al., 2020) (Zeng et al., 2020) (Zaigham & Andersson, 2020). In particular, there is concern about infection during pregnancy and its potential for perinatal complications (Juan et al., 2020),(Pirjani et al., 2020), (C.-L. Wang et al., 2021), although some studies have not identified this relationship (Ferrara et al., 2022) (Metz et al., 2021), however, it deserves special attention given its potential in altering child development (Strauss & Dietz, 1997).

Some of the adverse outcomes that COVID-19 can lead to are: abortion, premature labor, restricted intrauterine growth and fetal death (Lees et al., 2020) (Nohuz et al., 2020) (Melamed et al., 2021) (Gallego et al., 2020) (Gordijn et al., 2016) (Aghaamoo et al., 2021) (Mullins et al., 2021) (de Vasconcelos Gaspar & Santos Silva, 2021) (Di Mascio et al., 2020) (Zeng et al., 2020). The literature differs as to the possibility that COVID-19 infection affects fetal growth and, although there is a robust theory for it, some studies do not demonstrate this finding (Pirjani et al., 2020) (de Vasconcelos Gaspar & Santos Silva, 2021) (Rizzo et al., 2021). Birth weight is a parameter that reflects immediate health conditions and can be correlated with neonatal morbidity and throughout child development (Victora et al., 2008).

Therefore, COVID-19 infection can affect the health and development of children for a whole generation, with unpredictable consequences, requiring a health system capable of meeting this demand. The present study aims to evaluate the incidence and associated factors of small of gestational age (SGA) newborns in pregnant women infected with COVID-19.

Methods

This study was a secondary analysis of the Brazilian REBRACO Network, a national multicenter study that aimed to understand the impact of COVID-19 during pregnancy in a Brazilian obstetric population. Pregnant women with suspected and/or confirmed infection by COVID-19 were followed and maternal and perinatal data were collected in public and private hospitals comprising 15 maternity centers throughout the country. Data for outpatient and hospitalized women were collected from 01 February 2020 to 28 February 2021, before the implementation of vaccination against COVID-19 infection.

Eligibility criteria included pregnant women who attended obstetrical services of the participating centers presenting flu-like symptoms and confirmed COVID-19 infection.

Flu-like symptoms considered were fever, cough, shortness of breath, sputum production, nasal or conjunctival congestion, difficulty swallowing, sore throat, runny nose, and clinical signs of respiratory distress or effort, such as O₂ saturation <95%, signs of cyanosis, flapping of the nose, intercostal retraction, dyspnea, diarrhea, anosmia, and dysgeusia.

The COVID-19 was confirmed by laboratory and/or radiological pulmonary findings. Other symptomatic COVID-19 infection criteria included coughing, fever, nausea, vomiting, tachypnea, dyspnea, and chest pain. Participants (presenting with at least one of the symptoms mentioned above) were tested for SARS-CoV-2 infection according to local availability of testing and were submitted to laboratory exams and/or CT scans following local clinical protocols.

Women who were not tested, were not considered eligible for the study. For the evaluation of pregnancy outcomes, only women who tested for COVID-19 and whose follow-up was considered successful (childbirth information and COVID-19 status available) were included in the analysis. Women with unavailable late pregnancy outcomes (unknown mode of delivery and gestational age at delivery), postpartum women at enrollment, and women with an ongoing pregnancy at the time of this analysis were not considered.

We collect information on characteristics of sociodemographic, pregnancy, medical history and on the initial clinical presentation of COVID-19. After the clinical

presentation of a case of COVID-19, the women were followed until childbirth and postpartum.

Study data were collected and managed using REDCap®15 (Research Electronic Data Capture) tools hosted at CAISM/Unicamp server, the coordinating center. Research collaborators had hierarchical and clustered access to the system; data was properly anonymized, and personal contact information was kept confidential.

The definition of small for gestational age is for conceptuses with birth weight below the tenth percentile (Melamed et al., 2021) (Gordijn et al., 2016). We will use the GROW Birthweight Centile growth table (Gardosi et al., 2018). We evaluate the potential risk factors for SGA according to those identified for the Brazilian population, including age, race, hypertensive diseases, pre-gestational diabetes, autoimmune diseases, antiphospholipid antibody syndrome, maternal malnutrition and tobacco use (Souza et al., 2020). The large gestational age sizes will be considered and non SGA

For weight definitions, weight was used as recorded on a prenatal card. The Maternal BMI was classified as underweight ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$), normal weight ($18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$) and obesity ($\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$).

We will analyze the incidence of SGA within the study population, distinguishing Covid-19 infected and Covid-19 uninfected. The history between population and SGA will be compared in Covid-19 infected. We compare SGA fetuses with non-SGA fetuses. For this comparison, it will be analyze the variables risk of cesarean delivery, prematurity, Apgar <7 (5th minute), admission to the Neonatal ICU, use of mechanical ventilation and neonatal Death

Statistical analysis and data management

We report the number of women with positive COVID-19 infection, the proportion of cases investigated (COVID-19 tests carried out), and the cases confirmed for all participants in the period considered.

We compared sociodemographic (age, education, marital status, pre-gestational body mass index - BMI, region), pregnancy conditions (multiple pregnancies, parity, planned or unplanned pregnancy, type of prenatal insurance), and medical condition characteristics (alcohol use, asthma, chronic kidney disease, diabetes, hypertension, and smoking) women who attended public and private hospitals for childbirth. For descriptive purposes, the North and Northeast Brazilian regions were grouped. To assess obstetric outcomes, the following variables were evaluated: mode of birth, miscarriage, fetal death, prematurity (any childbirth <37 weeks), pre-eclampsia (new onset of hypertension, blood pressure higher or equal to 140x90mmHg in two or more measures, after 20 weeks of gestation with proteinuria or other laboratory or clinical signs of organ dysfunction), birth weight (adequacy of birth weight according to gestational age according to the GROW customized chart), Apgar score (below 7 at 5 minutes), respiratory distress, admission to NICU (neonatal intensive care unit), and neonatal death.

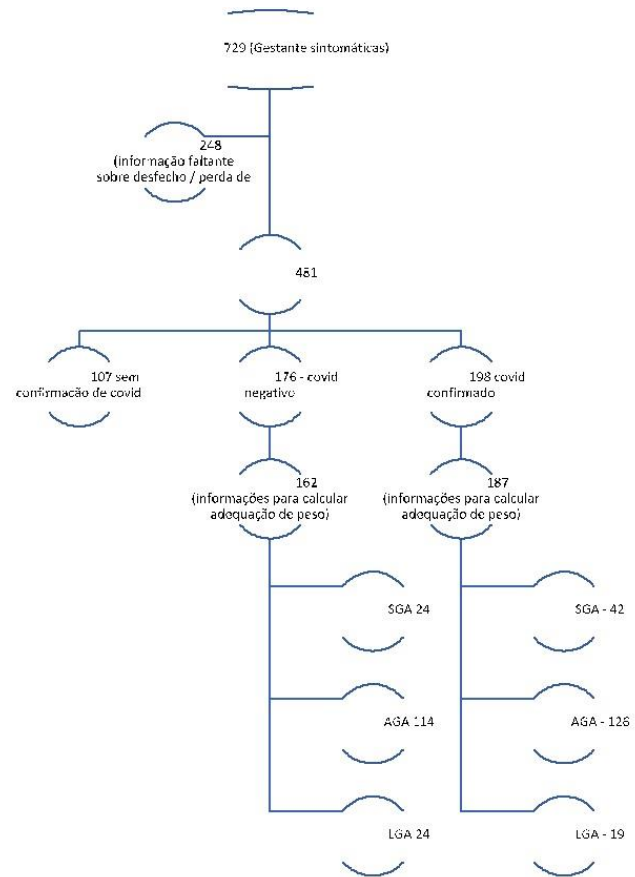
Information on the severity of COVID-19 infection included severe acute respiratory syndrome (SARS), admission to the ICU, need for intubation and prone position, renal impairment, maternal death, and any severe maternal outcomes. Severe maternal outcomes (SMO) were defined as having any of the following: SARS, admission to ICU, or maternal death.

Women were divided into two groups, with SGA and AGA concepts. For comparisons using qualitative variables, Chi-squared or Fisher's Exact tests were used when appropriate to assess statistical significance between groups according to the number of subjects. For the analysis of quantitative variables, Pearson and Spearman correlations were used according to the distribution of normality. To determine the association of COVID-19 infection with pregnancy outcomes in SGA and non-SGA concepts, we estimated unadjusted risk ratios with their 95% confidence intervals.

We use SPSS 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) for statistical analysis.

The study protocol followed the Declaration of Helsinki amended in 1964 and it was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the coordinating center and by each participating center (Approval number 31591720.5.3005.5330). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines were followed for the implementation and reporting of the study. All included women received detailed information about the study and provided informed consent to their participation prior to enrollment.

Figura 1. Flowchart of study participants



Results

This sample consisted of 729 pregnant women initially symptomatic of COVID-19. Those in which the delivery had not occurred, until the closing of the data, or in which the delivery information was not available (missing information about the event or loss of follow-up), were therefore listed for analysis. Known, totaling 481 women. Of these, 198 had confirmed COVID-19, 176 negative and 107 without confirmed information - they were without testing or research examination. The incidence of SGA in COVID-19 positive women was 22.4% and the incidence of SGA in COVID-19 negative women was 14.8%.

Table 1 - Demographic data of pregnant women tested for COVID-19

Variables	Testing for Covid-19		P
	Positive n (%)	Negative n (%)	
Age			
≤19	9 (4.5)	19 (10.8)	.03
20-35	143 (72.2)	127 (72.2)	
>35	46 (23.2)	30 (17.0)	
Ethnicity			
white	112 (57.4)	95 (54.6)	.58
Non-white	83 (42.6)	79 (45.4)	
Marital status			
With partner	131 (67.2)	101 (58.0)	.07
Without partner	64 (32.8)	73 (42.0)	
Country Regions			
North, Northeast	28 (14.1)	6 (3.4)	.00
Southeast	125 (63.1)	149 (84.7)	
South	45 (22.7)	21 (11.9)	

Health Service				
public	154 (77.8)	156 (88.6)		.00
private	44 (22.2)	20 (11.4)	5	
Education				
Primary or lower	44 (27.2)	67 (42.1)		.00
Secondary or higher	118 (72.8)	92 (57.9)	5	
Body Mass Index (BMI)				
Low weight(<18.50)	1 (0.7)	4 (3.8)		
eutrophic (18.50-24.99)	41 (28.9)	34 (32.7)		.06
overweight (25.00-29.99)	50 (35.2)	23 (22.1)	4	
obese(\geq 30)	50 (35.2)	43 (41.3)		

An analysis similar to the one above was performed only with the group of pregnant women who had confirmed COVID-19, the data are presented below in Table 2, in this stratification no statistically significant difference was found between the groups for the variables tested.

Table 2 - Demographic and clinical characteristics according to newborn weight adequacy - pregnant women with confirmed COVID-19

Variables	SGA	Non SGA	P
	n (%)	n (%)	
Age			
\leq 19	2 (4.8)	5 (3.4)	.909
20-35	30 (71.4)	107 (73.8)	

>35	10 (23.8)	33 (22.8)	
Ethnicity			
White	21 (50.0)	86 (59.7)	.262
Non White	21 (50.0)	58 (40.3)	
Marital status			
With partener	29 (69.0)	95 (66.9)	.794
Without partner	13 (31.0)	47 (33.1)	
Country regions			
North/ northeast	10 (23.8)	16 (11.0)	
Southeast	29 (69.0)	89 (61.4)	.007
South	3 (7.1)	40 (27.6)	
Health servisse			
Public	36 (85.7)	109 (75.2)	.149
Private	6 (14.3)	36 (24.8)	
Pre natal care			
Public	30 (81.1)	102 (72.9)	.307
private / health insurance / mixed	7 (18.9)	38 (27.1)	
Education			
Primary or lower	13 (37.1)	29 (24.4)	.136
Secondary or higher	22 (62.9)	90 (75.6)	
Number of gestations			
nulliparous	14 (33.3)	45 (31.2)	.799
Miltiparous	28 (66.7)	99 (68.8)	
Body Mass Index (BMI)			
Low weight (<18.50)	1 (3.7)	0 (0)	
eutrophic (18.50-24.99)	8 (29.6)	29 (26.9)	.163

overweight (25.00-29.99)	7 (25.9)	41 (38.0)		
Obese (≥ 30)	11 (40.7)	38 (35.2)		
Pregnancy trimester – manifestation of symptoms				
1 ^o trimester	7 (16.7)	12 (8.3)		0.28
2 ^o trimester	10 (23.8)	36 (24.8)	1	
3 ^o trimester	25 (59.5)	97 (66.9)		
Ssmoking				
Yes	0 (0)	1 (0.7)		0.58
No	42 (100.0)	144 (99.3)	9	
Asthma (pre-existing)				
Yes	3 (7.1)	10 (6.9)		0.95
Nos	39 (92.9)	135 (93.1)	6	
Chronic Hypertension (pre-existing)				
Yes	1 (2.4)	17 (11.7)		0.07
No	41 (97.6)	128 (88.3)	1	
Pre eclampsia				
Yes	4 (9.5)	17 (12.0)		0.66
no	38 (90.5)	125 (88.0)	1	
Presence of overweight/obesity				
Yes	18 (66.7)	79 (73.1)		0.50
No	9 (33.3)	29 (26.9)	3	
Gestacional Diabetes				
Yes	0 (0)	2 (1.4)		0.44
no	42 (100.0)	143 (98.6)	4	
MEOVS				
≥ 4	18 (54.5)	49 (45.0)		0.33
< 4	15 (45.5)	60 (55.0)	4	

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)			
Yes	8 (19.0)	19 (13.1)	0.33
No	34 (81.0)	126 (86.9)	4
ICU indication			
Yes	10 (23.8)	22 (15.2)	0.19
no	32 (76.2)	123 (84.8)	1

When analyzing exclusively in symptomatic pregnant women the adequacy of the newborn's weight (SGA and NON SGA), relating it to some of the outcomes at birth, we observed that cesarean delivery was not related to the risk of low birth weight for gestational age at birth, which, as expected, prematurity interferes with this weight adjustment, such as admission to the neonatal ICU and the use of mechanical ventilation. Apgar scores lower than seven at the fifth minute of life and the occurrence of neonatal death did not have this relationship in the sample under study.

It was observed that SGA newborns, in symptomatic pregnant women, have a 1.9 times greater chance of presenting adverse outcomes (abortion, prematurity, fetal death, neonatal death and admission to the neonatal ICU) when compared to non-SGA ones [OR = 1.938 (1.472 – 2.552); P<0.000].

When analyzing, exclusively, in pregnant women confirmed for COVID-19 (data presented in Table 3), the adequacy of the newborn's weight (SGA and NON SGA), relating it to some of the outcomes at birth, we observe again that only prematurity has interference in this weight adequacy, such as admission to the neonatal ICU and the use of mechanical ventilation. The risk of cesarean section, Apgar score lower than seven at the fifth minute of life and the occurrence of neonatal death did not have this relationship in the sample under study.

Table 3 - Neonatal outcomes among COVID-19 positive pregnant women

Variables	SGA	Non SGA	RR (IC 95%)*	P
-----------	-----	---------	--------------	---

	(%)	(%)		
risk of cesarean delivery	71.4	64.1	1.114 (.888-1.397)	.46 1
Prematurity	50.0	24.8	2.014 (1.331-3.048)	.00 4
Apgar <7 (5th minute)	7.7	4.2	1.846 (.483- 7.050)	.40 4
Admission to the Neonatal ICU	47.4	22.1	2.139 (1.355-3.378)	.00 4
Use of mechanical ventilation	30.8	9.5	3.243 (1.611-6.526)	.00 3
Neonatal Death	10.3	2.2	4.718 (1.102-20.197)	.04 3

*RR – relative risk; CI – confidence interval.

It was observed that SGA newborns, in COVID-19 positive pregnant women, have a 1.6 times greater chance of presenting adverse outcomes (abortion, prematurity, fetal death, neonatal death and admission to the neonatal ICU) when compared to non-SGA ones [OR = 1.655 (1.145 - 2.394); P=0.017].

When analyzing in the group of symptomatic pregnant women, the SGA newborns of those with positive COVID-19 infection (n=42) and those with negative COVID-19 infection (n=24), relating to some of the outcomes at birth, we again observe that only the use of mechanical ventilation was related to confirmed COVID-19 infection. All other outcomes were not associated, as shown in Table 4. For this analysis, the total n was 66 women.

Table 4 – Outcomes: pregnant women with positive and negative COVID-19, who had SGA newborns.

Variables	SGA (COVID +) (%)	SGA (COVID -) (%)	RR (95%)*	IC	P
risk of cesarean delivery	71.4	79.2	.902 (.682-1.194)		.569
Prematurity	50.0	33.3	1.500 (.790-2.849)		.210
Apgar <7 (5th minute)	7.7	4.5	1.692 (.187-15.304)	0	1.00
Admission to the Neonatal ICU	47.4	47.8	.990 (.576-1.704)	0	1.00
Use of mechanical ventilation	30.8	0.0	.692 (.562-.853)		.002
Neonatal Death	10.3	0.0	.897 (.807-.998)		.287

*RR – relative risk; CI – confidence interval.

It was observed that in the group of SGA newborns-, of COVID-19 positive pregnant women, there is a 1.07 times greater chance of presenting adverse outcomes when compared to the SGA conceptus of COVID-19 negative pregnant women, but without statistical significance.

When evaluating the trimester of pregnancy for COVID-19 infection, we did not identify a statistically significant difference in terms of outcomes, however, it is important to emphasize that this may be due to our “n”.

Discussion

The incidence of SGA newborns was 22,4% in our study, higher when compared to national data. This higher incidence of small-for-gestational-age fetuses may be due to flu-like syndrome and not exclusively due to covid-19. In the group of symptomatic pregnant women, without differentiating confirmation of COVID-19, it was

observed that SGA fetuses are more likely to be born prematurely, need a neonatal ICU and use mechanical ventilation, factors that are expected (or predicted) in the face of prematurity (Sharma et al., 2004). SGA preterm infants have a higher neonatal morbidity and mortality rate when compared to premature AGA infants. An important point to be questioned is whether these were SGA as a result of COVID-19 infection or as a result of premature births and consequently did not reach their adequate growth potential.

When we analyzed pregnant women with confirmed COVID-19, prematurity was once again associated with weight gain, as was admission to the neonatal ICU and the use of mechanical ventilation. Likewise, SGA newborns from pregnant women with confirmed COVID-19 are at higher risk of having an adverse result (Di Mascio et al., 2020). Both groups did not differ in terms of cesarean section rate. These data corroborate studies that evaluated fetuses from mothers symptomatic of COVID-19, demonstrating that they have a higher risk of adverse effects (Di Mascio et al., 2020). When evaluating the data of symptomatic pregnant women, comparing the groups with confirmation of COVID-19 and negative for COVID-19, it is observed that the SGA newborns originated from infected pregnant women had a higher risk for the use of mechanical ventilation, but without an increased risk for prematurity, as observed by Mascio et al. (Di Mascio et al., 2020)

More broadly, it should be noted that the impact of COVID-19 is low when observed through the focus on obstetric and neonatal outcomes, and there seems to be no greater risk of fetal growth restriction in the studied population, nor a greater incidence of small-for-gestational-age conceptuses. Data from this population corroborate previous studies, which recorded a low impact of COVID-19 on obstetric and neonatal outcomes (Crovetto et al., 2021).

It is noteworthy that the present study did not assess the severity of the infection during pregnancy, which seems to be strongly related to the worst obstetric and neonatal outcome (Oncel et al., 2021). Our study did not evaluate infection in neonates, but there is evidence of evidence that suggests potential for transplacental transmission (Vivanti et al., 2020) (Sisman et al., 2020), thus speculating the greater need for mechanical breathing in conceptuses originating from confirmed COVID-19

pregnancies, due to the presence of respiratory complications of COVID-19 that potentiate the controlled stress common to the neonatal period(Oncel et al., 2021).

On the other hand, our findings did not show higher cesarean rates, in line with previous data (Di Mascio et al., 2020) (Oncel et al., 2021) (Jafari et al., 2021) . The medical indication for cesarean section, in a large number of studies, proved to be a consequence of maternal complications of COVID-19, including pneumonia (Jafari et al., 2021). It should be noted that the prior lack of knowledge about the COVID-19 infection and its maternal and fetal effects may have triggered an iatrogenic increase in the rate of prematurity and cesarean section.

Most of the growth restrictions come from placental dysfunction (Miller et al., 2008), the COVID-19 virus has affinity for angiotensin-converting enzyme 2 receptors, and this receptor is widely expressed in the placenta (Vivanti et al., 2020) (Sisman et al., 2020). Thus, it is assumed that placental dysfunction could occur due to the presence of the virus, leading to obstetric complications such as abortion and growth restriction, and even premature labor(Jafari et al., 2021). However, in the current literature, there was no evidence of increased fetal growth restriction in positive COVID-19 patients (Crovetto et al., 2021)

Birth weight is an important factor that determines perinatal morbidity and mortality, which can lead to changes in metabolic, respiratory and immune development. Being an important criterion to be evaluated in all pregnancies, especially in pregnant women with comorbidities, including COVID-19 (Sharma et al., 2004).

COVID-19 has been associated with greater maternal adverse outcomes and neonatal outcomes when compared to pregnant women without the infection (Antoun et al., 2020). Even if a slight impact was observed in pregnant women infected (Pirjani et al., 2020), this population should be considered at high risk and be kept under surveillance during their prenatal care. A study carried out in low-income countries can have its results extrapolated to the Brazilian reality due to its financial disparity. Burt and collaborators (Burt et al., 2021), evaluated the indirect results of public policies in relation to the pandemic and restriction of care, limiting access to newborn and postnatal care. Therefore, the neonatal and pediatric results may present a worse outcome than the one initially evaluated.

Consistently, it is seen that the infection by COVID-19 has a greater association with prematurity (Mullins et al., 2021), being an important factor in the increase of neonatal morbidity and mortality. Even late preterm infants have significantly higher morbidity and mortality and impairment in long-term neuropsychomotor development when compared to full-term fetuses (Beinder, 2011). Iatrogenic preterm delivery corresponds to approximately 25% of preterm deliveries (Goldenberg et al., 2008). Thus, much of the increased risk of prematurity and SGA newborns may have come from iatrogenesis due to lack of medical knowledge in a disease that reached alarming rates. In view of this, the prenatal care of these pregnant women, maternal and fetal surveillance, general vaccination guidance and pregnancy planning are important measures to be taken in order to reduce risks.

It is important to point out that some limiting factors in our study include the evaluation of fetal growth, not the investigation of infection in newborns. More studies are needed for the long-term evaluation of these SGA newborns from patients infected with COVID-19.

References

- Aghaamoo, S., Ghods, K., & Rahmanian, M. (2021). Pregnant women with COVID-19: the placental involvement and consequences. In *Journal of Molecular Histology* (Vol. 52, Issue 3, pp. 427–435). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1007/s10735-021-09970-4>
- Antoun, L., Taweel, N. El, Ahmed, I., Patni, S., & Honest, H. (2020). Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 252, 559–562. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.008>
- Baergen, R. N., & Heller, D. S. (2020). Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 23(3), 177–180. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>
- Bahrami, R., Schwartz, D. A., Karimi-Zarchi, M., Javaheri, A., Dastgheib, S. A., Ferdosian, F., Noorishadkam, M., Mirjalili, S. R., & Neamatzadeh, H. (2021). Meta-

- analysis of the frequency of intrauterine growth restriction and preterm premature rupture of the membranes in pregnant women with COVID-19. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, 18(3), 236–244. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2021.74829>
- Barreto, C. M., Pereira, M. A. L., Rolim, A. C. B., Abbas, S. A., Langhi Junior, D. M., & Santos, A. M. N. Dos. (2021). INCIDENCE OF SMALL FOR GESTATIONAL AGE NEONATES, ACCORDING TO THE FENTON AND INTERGROWTH-21ST CURVES IN A LEVEL II MATERNITY. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 39, e2019245. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2019245>
- Beinder, E. (2011). [Impact of iatrogenic preterm birth on newborn morbidity]. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*, 215(4), 133–138. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1284417>
- Burt, J. F., Ouma, J., Lubyayi, L., Amone, A., Aol, L., Sekikubo, M., Nakimuli, A., Nakabembe, E., Mboizi, R., Musoke, P., Kyohere, M., Namara Lugolobi, E., Khalil, A., & Le Doare, K. (2021). Indirect effects of COVID-19 on maternal, neonatal, child, sexual and reproductive health services in Kampala, Uganda. *BMJ Global Health*, 6(8). <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006102>
- Crovetto, F., Crispi, F., Llubra, E., Pascal, R., Larroya, M., Trilla, C., Camacho, M., Medina, C., Dobaño, C., Gomez-Roig, M. D., Figueras, F., & Gratacos, E. (2021). Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-based Study. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(10), 1768–1775. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab104>
- Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., Choolani, M., Mattar, C., & Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(6), 521–531. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
- de Vasconcelos Gaspar, A., & Santos Silva, I. (2021). SARS-CoV-2 in Pregnancy-The First Wave. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(3). <https://doi.org/10.3390/medicina57030241>
- Di Mascio, D., Khalil, A., Saccone, G., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., Vecchiet, J.,

- Nappi, L., Scambia, G., Berghella, V., & D'Antonio, F. (2020). Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2(2), 100107. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
- Elshafeey, F., Magdi, R., Hindi, N., Elshebiny, M., Farrag, N., Mahdy, S., Sabbour, M., Gebril, S., Nasser, M., Kamel, M., Amir, A., Maher Emara, M., & Nabhan, A. (2020). A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 150(1), 47–52. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13182>
- Ferrara, A., Hedderson, M. M., Zhu, Y., Avalos, L. A., Kuzniewicz, M. W., Myers, L. C., Ngo, A. L., Gunderson, E. P., Ritchie, J. L., Quesenberry, C. P., & Greenberg, M. (2022). Perinatal Complications in Individuals in California With or Without SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. *JAMA Internal Medicine*, 182(5), 503–512. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0330>
- Fest, S., Aldo, P. B., Abrahams, V. M., Visintin, I., Alvero, A., Chen, R., Chavez, S. L., Romero, R., & Mor, G. (2007). Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 57(1), 55–66. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00446.x>
- Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. (2021). *Obstetrics and Gynecology*, 137(2), e16–e28. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000004251>
- Gallego, E. M., Pujol, A. T., Bartra, A. J. C., & Roig, M. D. G. (2020). *Fetal Growth Restriction* (A. R.G. & A. Uçar (Eds.); p. Ch. 4). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90712>
- Gardosi, J., Francis, A., Turner, S., & Williams, M. (2018). Customized growth charts: rationale, validation and clinical benefits. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 218(2), S609–S618. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.011>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*, 371(9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorghiou, A., Baschat, A. A.,

- Baker, P. N., Silver, R. M., Wynia, K., & Ganzevoort, W. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 48(3), 333–339. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
- Guroi-Urganci, I., Jardine, J. E., Carroll, F., Draycott, T., Dunn, G., Fremeaux, A., Harris, T., Hawdon, J., Morris, E., Muller, P., Waite, L., Webster, K., van der Meulen, J., & Khalil, A. (2021). Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(5), 522.e1-522.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016>
- Jafari, M., Pormohammad, A., Sheikh Neshin, S. A., Ghorbani, S., Bose, D., Alimohammadi, S., Basirjafari, S., Mohammadi, M., Rasmussen-Ivey, C., Razizadeh, M. H., Nouri-Vaskeh, M., & Zarei, M. (2021). Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 31(5), 1–16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
- Jaiswal, N., Puri, M., Agarwal, K., Singh, S., Yadav, R., Tiwary, N., Tayal, P., & Vats, B. (2021). COVID-19 as an independent risk factor for subclinical placental dysfunction. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 259, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.049>
- Juan, J., Gil, M. M., Rong, Z., Zhang, Y., Yang, H., & Poon, L. C. (2020). Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Vol. 56, Issue 1, pp. 15–27). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/uog.22088>
- Komine-Aizawa, S., Takada, K., & Hayakawa, S. (2020). Placental barrier against COVID-19. *Placenta*, 99, 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.07.022>
- Lauro Araujo Ramos, J. (2005). Pequenos para a idade gestacional: gravidade, proporcionalidade e mortalidade. *Jornal de Pediatria*, 81(03), 187–188. <https://doi.org/10.2223/JPED.1331>
- Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A. A., Silva Costa, F., Ferrazzi, E., Figueras, F., Hecher, K., Kingdom, J., Poon, L. C., Salomon, L. J., & Unterscheider, J. (2020). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-

age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(2), 298–312. <https://doi.org/10.1002/uog.22134>

Mahalmani, V. M., Mahendru, D., Semwal, A., Kaur, S., Kaur, H., Sarma, P., Prakash, A., & Medhi, B. (2020). COVID-19 pandemic: A review based on current evidence. In *Indian Journal of Pharmacology* (Vol. 52, Issue 2, pp. 117–129). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_310_20

Mahyuddin, A. P., Kanneganti, A., Wong, J. J. L., Dimri, P. S., Su, L. L., Biswas, A., Illanes, S. E., Mattar, C. N. Z., Huang, R. Y.-J., & Choolani, M. (2020). Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2s. *Prenatal Diagnosis*, 40(13), 1655–1670. <https://doi.org/10.1002/pd.5765>

Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., Athanasiadis, A., Mecacci, F., Figueras, F., Berghella, V., Nazareth, A., Tahlak, M., McIntyre, H. D., Da Silva Costa, F., Kihara, A. B., Hadar, E., McAuliffe, F., Hanson, M., Ma, R. C., Gooden, R., Sheiner, E., Kapur, A., ... Hod, M. (2021). FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 152(S1), 3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>

Metz, T. D., Clifton, R. G., Hughes, B. L., Sandoval, G., Saade, G. R., Grobman, W. A., Manuck, T. A., Miodovnik, M., Sowles, A., Clark, K., Gyamfi-Bannerman, C., Mendez-Figueroa, H., Sehdev, H. M., Rouse, D. J., Tita, A. T. N., Bailit, J., Costantine, M. M., Simhan, H. N., & Macones, G. A. (2021). Disease Severity and Perinatal Outcomes of Pregnant Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics and Gynecology*, 137(4), 571–580. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004339>

Miller, J., Turan, S., & Baschat, A. (2008). Fetal Growth Restriction. *Seminars in Perinatology*, 32, 274–280. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.010>

Mullins, E., Hudak, M. L., Banerjee, J., Getzlaff, T., Townson, J., Barnette, K., Playle, R., Perry, A., Bourne, T., Lees, C. C., Nallapeta, S., Mills, E., Peers, B., Stables, S., Iliodromiti, S., Armstrong, M., Owen, H., Mccooty, S., Asghar, A., ... Ingham, J. (2021). Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound in*

- Obstetrics and Gynecology*, 57(4), 573–581. <https://doi.org/10.1002/uog.23619>
- Nohuz, E., Rivière, O., Coste, K., & Vendittelli, F. (2020). Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 55(5), 621–628. <https://doi.org/10.1002/uog.20282>
- Oncel, M. Y., Akin, I. M., Kanburoglu, M. K., Tayman, C., Coskun, S., Narter, F., Er, I., Oncan, T. G., Memisoglu, A., Cetinkaya, M., Oguz, D., Erdeve, O., & Koc, E. (2021). A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish Neonatal Society. *European Journal of Pediatrics*, 180(3), 733–742. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03767-5>
- Patberg, E. T., Adams, T., Rekawek, P., Vahanian, S. A., Akerman, M., Hernandez, A., Rapkiewicz, A. V., Ragolia, L., Sicuranza, G., Chavez, M. R., Vintzileos, A. M., & Khullar, P. (2021). Coronavirus disease 2019 infection and placental histopathology in women delivering at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(4), 382.e1-382.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.020>
- Pirjani, R., Hosseini, R., Soori, T., Rabiei, M., Hosseini, L., Abiri, A., Moini, A., Shizarpour, A., Razani, G., & Sepidarkish, M. (2020). Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study. *Journal of Travel Medicine*, 27(7). <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa158>
- Rasmussen, S. A., Smulian, J. C., Lednicky, J. A., Wen, T. S., & Jamieson, D. J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(5), 415–426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
- Rebutini, P. Z., Zanchettin, A. C., Stonoga, E. T. S., Prá, D. M. M., de Oliveira, A. L. P., Dezidério, F. da S., Fonseca, A. S., Dagostini, J. C. H., Hlatchuk, E. C., Furuie, I. N., Longo, J. da S., Cavalli, B. M., Dino, C. L. T., Dias, V. M. de C. H., Percicote, A. P., Nogueira, M. B., Raboni, S. M., de Carvalho, N. S., Machado-Souza, C., & de Noronha, L. (2021). Association Between COVID-19 Pregnant Women Symptoms Severity and Placental Morphologic Features. *Frontiers in Immunology*, 12, 685919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685919>
- Rizzo, G., Mappa, I., Maqina, P., Bitsadze, V., Khizroeva, J., Makatsarya, A., & D'Antonio, F. (2021). Effect of SARS-CoV-2 infection during the second half of

- pregnancy on fetal growth and hemodynamics: A prospective study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/aogs.14130>
- Rozycki, H. J., & Kotecha, S. (2020). Covid-19 in pregnant women and babies: What pediatricians need to know. *Paediatric Respiratory Reviews*, *35*, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.06.006>
- Schlaudecker, E. P., Munoz, F. M., Bardají, A., Boghossian, N. S., Khalil, A., Mousa, H., Nesin, M., Nisar, M. I., Pool, V., Spiegel, H. M. L., Tapia, M. D., Kochhar, S., & Black, S. (2017). Small for gestational age: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunisation safety data. *Vaccine*, *35*(48 Pt A), 6518–6528. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.040>
- Seymen, C. M. (2021). Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. *Journal of Medical Virology*, *93*(5), 2769–2773. <https://doi.org/10.1002/jmv.26857>
- Shanes, E. D., Mithal, L. B., Otero, S., Azad, H. A., Miller, E. S., & Goldstein, J. A. (2020). Placental Pathology in COVID-19. *American Journal of Clinical Pathology*, *154*(1), 23–32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>
- Sharma, P., McKay, K., Rosenkrantz, T. S., & Hussain, N. (2004). Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatrics*, *4*, 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-4-9>
- Sisman, J., Jaleel, M. A., Moreno, W., Rajaram, V., Collins, R. R. J., Savani, R. C., Rakheja, D., & Evans, A. S. (2020). Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *39*(9), e265–e267. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002815>
- Son, M., Gallagher, K., Lo, J. Y., Lindgren, E., Burris, H. H., Dysart, K., Greenspan, J., Culhane, J. F., & Handley, S. C. (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy Outcomes in a U.S. Population. *Obstetrics and Gynecology*, *138*(4), 542–551. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004547>
- Soto-Torres, E., Hernandez-Andrade, E., Huntley, E., Mendez-Figueroa, H., & Blackwell, S. C. (2021). Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*,

- 58(1), 111–120. <https://doi.org/10.1002/uog.23642>
- Souza, R. T., Vieira, M. C., Esteves-Pereira, A. P., Domingues, R. M. S. M., Moreira, M. E. L., da Cunha Filho, E. V., Sandall, J., Cecatti, J. G., do Carmo Leal, M., Dias, M. A. B., & Pasupathy, D. (2020). Risk stratification for small for gestational age for the Brazilian population: a secondary analysis of the Birth in Brazil study. *Scientific Reports*, *10*(1), 14725. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71252-y>
- Strauss, R. S., & Dietz, W. H. (1997). Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth. *The Journal of Pediatrics*, *130*(1), 95–102. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70316-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70316-0)
- Suhag, A., & Berghella, V. (2013). Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, *2*. <https://doi.org/10.1007/s13669-013-0041-z>
- Todros, T., Masturzo, B., & De Francia, S. (2020). COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. In *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* (Vol. 253, p. 330). <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.08.007>
- Victora, C. G., Adair, L., Fall, C., Hallal, P. C., Martorell, R., Richter, L., & Sachdev, H. S. (2008). Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *The Lancet*, *371*(9609), 340–357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61692-4)
- Vivanti, A. J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S., Zupan, V., Suffee, C., Do Cao, J., Benachi, A., & De Luca, D. (2020). Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications*, *11*(1), 3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
- Wang, C.-L., Liu, Y.-Y., Wu, C.-H., Wang, C.-Y., Wang, C.-H., & Long, C.-Y. (2021). Impact of COVID-19 on Pregnancy. *International Journal of Medical Sciences*, *18*(3), 763–767. <https://doi.org/10.7150/ijms.49923>
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*, *395*(10223), 470–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
- Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S., & Auger, N. (2021). The impact of COVID-

- 19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 193(16), E540–E548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 324, Issue 8, pp. 782–793). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Zaigham, M., & Andersson, O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. In *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* (Vol. 99, Issue 7, pp. 823–829). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1111/aogs.13867>
- Zambrano, L. D., Ellington, S., Strid, P., Galang, R. R., Oduyebo, T., Tong, V. T., Woodworth, K. R., Nahabedian, J. F. 3rd, Azziz-Baumgartner, E., Gilboa, S. M., & Meaney-Delman, D. (2020). Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(44), 1641–1647. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e3>
- Zeng, L., Xia, S., Yuan, W., Yan, K., Xiao, F., Shao, J., & Zhou, W. (2020). Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*, 174(7), 722–725. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O peso ao nascer é um fator importante que determina a morbimortalidade perinatal, podendo levar a alterações no desenvolvimento metabólico, respiratório e imunológico. Sendo um critério importante a ser avaliado em todas as gestações, principalmente em gestantes com comorbidades, inclusive a COVID-19. Observamos em nosso estudo que gestantes que apresentaram sintomas respiratórios, isto é, infecção por COVID-19 ou qualquer outro tipo de infecção as vias respiratórias, quando adequado ao do peso do recém-nascido (PIG e NÃO PIG), recém nascidos pequenos tiveram maior risco de prematuridade, internação em UTI e necessidade de ventilação mecânica; assim como, a população com confirmação de infecção por COVID-19.

Foi verificado em nosso trabalho que a infecção por COVID-19 aumenta a incidência de PIGs, porém sem significância estatística. Contudo, a infecção por COVID-19 tem sido associada a maiores resultados adversos maternos e neonatais quando comparada a gestantes sem a infecção. Mesmo que um leve impacto tenha sido observado em gestantes infectadas, essa população deve ser considerada de alto risco e mantida sob vigilância durante seu pré-natal. Nosso estudo não verificou diferenças quanto as características demográficas e clínicas da população estudada quando realizada a comparação de adequação do peso de nascimento. Assim, deve-se atentar aos mesmos parâmetros vigiados no pré-natal regular.

Observou-se que no grupo de recém nascidos PIG, de gestantes positivas para COVID-19, há 1,07 vezes mais chance de apresentar desfechos adversos quando comparados aos PIG de gestantes negativas para COVID-19, mas sem significância estatística. Um estudo realizado em países de baixa renda pode ter seus resultados extrapolados para a realidade brasileira devido à sua disparidade financeira. Burt e colaboradores, avaliaram os resultados indiretos de políticas públicas em relação à pandemia e restrição de cuidados, limitando o acesso aos cuidados neonatais e pós-natais. Portanto, os resultados neonatais e pediátricos podem apresentar um desfecho pior do que o inicialmente avaliado.

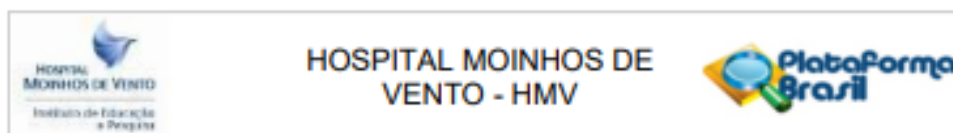
Consistentemente, vê-se que a infecção por COVID-19 tem maior associação com a prematuridade, sendo um fator importante no aumento da morbimortalidade neonatal. Mesmo prematuros tardios apresentam morbimortalidade significativamente maior e prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor de longo prazo quando comparados aos fetos a termo. O parto prematuro iatrogênico corresponde a aproximadamente 25% dos partos prematuros. Assim, muito do aumento do risco de prematuridade e de recém nascidos PIG pode ter vindo da iatrogenia devido ao desconhecimento médico em uma doença que atingiu índices alarmantes. Diante disso, o pré-natal dessas gestantes, a vigilância materno-fetal, as orientações gerais sobre vacinação e o planejamento da gravidez são medidas importantes a serem tomadas a fim de reduzir os riscos.

PERSPECTIVAS

Diante a realização deste estudo, de todos os dados revisados e levantados com ele, e ainda, baseado em seus resultados finais, é possível sugerir que futuramente estas populações – gestantes e seus fetos – tenham cuidado suplementar e atenção ao longo do pré-natal quando acometidos por COVID-19. A intenção principal é de evitar a infecção, ressaltando os reforços quanto as formas de prevenção, mas também de se estimular a vacinação de forma adequada e segura e de se, em caso de infecção, adicionar cuidados e rastreamento contínuo para amenizar e/ou evitar os efeitos deletérios da doença e suas futuras consequências.

É desejável que estudos de longo prazo, com acompanhamento periódico da população em questão, sejam realizados para que se possa, com mais destreza, entendermos as consequências de longo prazo e assim criar-se protocolos clínicos de cuidados especiais a este grupo.

ANEXOS



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: EDSON VIEIRA

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

Versão: 1

CAAE: 45476421.9.2005.5330

Instituição Proponente: Hospital Moinhos de Vento - HMV

Patrocinador Principal: Organização Mundial de Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.945.782

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo prospectivo longitudinal de coorte aberta de gestantes, que foram expostas ou não ao SARS-CoV-2, e serão recrutadas consecutivamente ao longo do tempo.

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.

Trata-se de uma coorte prospectiva multicêntrica nacional (10 centros) que investigará os resultados em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 (expostas), comparados aos achados em gestantes não infectadas pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez (não expostas), acompanhadas durante o pré-natal até o pós-parto, com investigação seriada para SARS-CoV-2, por teste antígeno (na admissão), sorologia (na admissão ao pré-natal, às 28 semanas e parto) e/ou RT-

Endereço: Rua Tinadentes, 198 - Subsolo
Bairro: Floresta **CEP:** 90.560-030
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3314-3537 **E-mail:** cep.isp@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 4.945.782

qPCR (em caso de sintomatologia, para investigação de doença ativa). Será avaliada a prevalência de expostos, a soroconversão durante o pré-natal e desfechos maternos e perinatais em casos positivos sintomáticos, assintomáticos e casos negativos. Além da comparação de características sociodemográficas, antecedentes clínicos e obstétricos, entre os grupos e investigação viral em diversos materiais biológicos maternos e fetais. Para isso, o estudo no Brasil está planejado para ser desenvolvido em 10 maternidades de referência que fazem parte da Rede Brasileira de Estudos em Saúde Reprodutiva e Perinatal, envolvendo 1.644 gestantes divididas em grupos de comparação pela condição de exposição ao vírus. Todos os procedimentos são padronizados para os centros participantes. A coleta de dados ocorrerá em formulários também padronizados e inseridos na plataforma online OpenClínica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo geral é avaliar se a infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez aumenta o risco para a ocorrência de resultados adversos clínicos, gestacionais, perinatais e neonatais.

Objetivo Secundário:

1. Analisar se a infecção pelo SARS-CoV-2 em gestantes aumenta o risco de resultados adversos, em comparação com gestantes que não se infectaram pelo SARS-CoV-2.
2. Estimar o risco de transmissão do SARS-CoV-2 de mãe para filho durante a gravidez, intraparto, pós-parto (inclusive durante a amamentação) entre pares de mães e neonatos com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 na gravidez.
3. Descrever a presença e persistência viral no líquido amniótico, placenta, sangue do cordão, feto, neonato, assim como no leite materno e outros fluidos corporais (urina, fezes, secreções vaginais).
4. Caracterizar a evolução clínica e espectro da doença da COVID-19 durante a gravidez.

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

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo

Bairro: Floresta

CEP: 90.560-030

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.iap@hmv.org.br



HOSPITAL MOINHOS DE VENTO - HMV



Continuação do Parecer: 4.945.782

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:

Pesquisa de grande relevância, com 10 centros participantes no Brasil. Bem delineada, com critérios de inclusão e exclusão claros.

Projeto já avaliado pela CONEP e os ajustes solicitados foram efetuados. Sendo o projeto aprovado em 30 de junho de 2021.

Todas as amostras coletadas serão processadas e armazenadas em biorepositório do estudo, no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM/UNICAMP, sob responsabilidade da Profa. Maria Laura Costa do Nascimento com possibilidade de transferência futura para o Biobanco do CAISM/Unicamp (número de aprovação do Biobanco do CAISM junto à CONEP é B-056). Caso haja a migração das amostras do

biorepositório para o biobanco, esta somente será efetivada mediante aprovação do Sistema CEP-CONEP. Para as análises de investigação viral, serão encaminhadas para o Laboratório de Estudos de Virus Emergentes (LEVE) do Instituto de Biologia da UNICAMP. As análises também permitirão avaliar marcadores inflamatórios, moleculares e a presença da diversidade viral, bacteriana e fúngica das amostras, possibilitando

análises de coinfeção por outros agentes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados e estão adequados. TCLE está didático, bem explicativo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências, projeto de pesquisa pode ser aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este projeto de pesquisa foi APROVADO na sua totalidade, seguindo as Diretrizes e Normas

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo

Bairro: Floresta

CEP: 90.560-000

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.iap@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 4.945.782

Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os aspectos que foram considerados para que esta decisão fosse tomada constam no parecer. O projeto de pesquisa poderá ser iniciado e toda e qualquer alteração no projeto deverá ser comunicada ao CEP/HMV, assim como relatórios semestrais e finais, notificação de eventos adversos e eventuais emendas ou modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1785530.pdf	26/08/2021 15:56:04		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_HMV.pdf	26/08/2021 15:54:15	EDSON VIEIRA	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DE_UTILIZ_PRONT_E_BASE_DE_DADOS_HMV.pdf	26/08/2021 15:22:45	Eilen Machado Arlindo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_RESPONSABILIDADE_HMV.pdf	26/08/2021 15:21:55	Eilen Machado Arlindo	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Comiss_Cientifica_ID269_HMV.pdf	26/08/2021 12:31:03	Eilen Machado Arlindo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	formulario_autorizacao_HMV.pdf	26/08/2021 12:30:17	Eilen Machado Arlindo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_HMV.docx	26/08/2021 12:24:07	Eilen Machado Arlindo	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_REBRACO_WHO_CONEP_PENDENCIAS.pdf	28/06/2021 14:55:31	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPONSAVEL_REBRACO_WHO_CONEP_PENDENCIAS.pdf	28/06/2021 14:54:56	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_REBRACO_WHO_CONEP_PENDENCIAS.pdf	28/06/2021 14:54:44	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_REBRACO_WHO_CONEP_PENDENCIAS.pdf	28/06/2021 14:54:34	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo

Bairro: Floresta

CEP: 90.560-030

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.lep@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 4.945.782

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROTOCOLO_REBRACÓ_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_Biorepositorio_REBRAC O_WHO.pdf	07/05/2021 16:23:19	Maria Laura Costa do Nascimento	Aceito
Outros	PARECER_CIRCUNSTANCIADO_REBRACÓ_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, 01 de Setembro de 2021

Assinado por:
Guilherme Alcides Fiôres Soares Rollin
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsídio
 Bairro: Floresta CEP: 90.560-090
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3314-3537 E-mail: cep.lcp@hmv.org.br

