

Mortalidade fetal em gestantes com COVID-19 e outros desfechos materno-fetais: uma revisão integrativa da literatura

Fetal mortality in pregnant women with COVID-19 and other maternal-fetal outcomes: an integrative literature review

Talita Rossi Botim¹, Larissa Santos Jacovine¹, Andréia Patrícia Gomes¹

Descritores

COVID-19; Gravidez; Mortalidade fetal

Keywords

COVID-19; Pregnancy; Fetal mortality

Submetido:

02/03/2022

Aceito:

03/11/2022

1. Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Andréia Patrícia Gomes
Av. Peter Henry Rolfs, s/n, Campus
Universitário, 36570-900, Viçosa, MG,
Brasil
talita.botim@ufv.br

Como citar:

Botim TR, Jacovine LS, Gomes AP. Mortalidade fetal em gestantes com COVID-19 e outros desfechos materno-fetais: uma revisão integrativa da literatura. *Femina*. 2023;51(1):49-56.

RESUMO

Objetivo: Analisar os resultados apresentados sobre a relação entre COVID-19 e gravidez, com foco no desfecho fetal. **Fontes dos dados:** Foi realizada a busca de artigos publicados entre 1 de janeiro de 2020 e 1 de junho de 2021 nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane, utilizando os seguintes descritores: “coronavirus infections”, “coronavirus disease 2019”, “COVID-19”, “fetal mortality” e “fetus mortality”. **Seleção dos estudos:** Foram encontrados 99 artigos, sendo selecionados 28 artigos para leitura completa por meio dos critérios de inclusão e exclusão. Ao final, 14 artigos foram escolhidos para serem incluídos na presente revisão. **Coleta de dados:** Para a extração dos dados dos artigos selecionados, utilizou-se o instrumento validado por Ursi (2005), modificado para se adequar à demanda do tema em questão. **Síntese dos dados:** Encontrou-se que a infecção por COVID-19 aumentou a morbimortalidade das gestantes, principalmente aquelas que já possuíam algum fator de risco para a doença grave. Além disso, a maioria dos estudos mostrou uma taxa aumentada de nascimentos prematuros entre os filhos de mães infectadas. Não foram demonstrados resultados consistentes de aumento nas taxas de aborto, mortalidade fetal ou transmissão vertical. **Conclusão:** Ações de saúde devem priorizar o cuidado materno-fetal com o objetivo de prevenir a doença nas gestantes e acompanhar de forma mais cuidadosa aquelas infectadas pelo vírus, de forma a prevenir a morbimortalidade materna e a prematuridade, que são importantes marcadores de saúde pública.

ABSTRACT

Objective: To analyze the results presented on the relationship between COVID-19 and pregnancy, focusing on fetal outcome. **Data sources:** We searched for articles published between January 1, 2020 and June 1, 2021 in PubMed, Embase and Cochrane databases, using the following descriptors: “coronavirus infections”, “coronavirus disease 2019”, “COVID-19”, “fetal mortality” and “fetus mortality”. **Selection of studies:** 99 articles were found, and 28 articles were selected for full reading through inclusion and exclusion criteria. In the end, 14 articles were chosen to be included in this review. **Data collection:** To extract data from selected articles, the instrument validated by

*Ursi (2005) was used, modified to suit the demand of the topic in question. **Data synthesis:** It was found that COVID-19 infection increased the morbidity and mortality of pregnant women, especially those who already had some risk factor for severe disease. In addition, most studies have shown an increased rate of preterm births among children of infected mothers. No consistent results of increased rates of miscarriage, fetal mortality or mother-to-child transmission have been demonstrated. **Conclusion:** Health actions should prioritize maternal-fetal care in order to prevent the disease in pregnant women and more carefully monitor those infected with the virus, in order to prevent maternal morbidity and mortality and prematurity, which are important public health markers.*

INTRODUÇÃO

A COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave), foi relatada pela primeira vez no final de 2019 em Wuhan, China.⁽¹⁾ Desde então, espalhou-se extensiva e rapidamente por todo o mundo, com declaração de pandemia em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS).⁽²⁾ A doença impôs um cenário desconhecido e adverso à população e aos gestores de saúde mundiais. Grande preocupação foi levantada a respeito do comportamento clínico da doença, principalmente em relação às populações específicas que apresentaram maior gravidade e letalidade, como idosos, indivíduos com comorbidades, gestantes e puérperas. Nesse contexto, as gestantes constituem um público especial pelas peculiaridades fisiológicas e por constituir um binômio materno-fetal, o que aumenta ainda mais a complexidade dos cuidados necessários.

A gravidez é um estado fisiológico que predispõe as mulheres a complicações respiratórias, devido às mudanças fisiológicas nos sistemas imunológico e cardiopulmonar.^(3,4) Isso se mostrou verdadeiro durante a epidemia do vírus influenza A (subtipo H1N1) em 2009, em que 5% das mortes ocorreram em gestantes, representando uma porcentagem considerável.⁽⁵⁾ Além disso, o SARS-CoV e o MERS-CoV são vírus causadores de doença respiratória, ambos conhecidos por complicações graves durante a gravidez, sendo o SARS-CoV-2 pertencente ao mesmo subgrupo e com grande similaridade de genoma.⁽⁶⁾

Esse conjunto de dados fundamentou a preocupação atual em relação à COVID-19 e desencadeou vários estudos nessa temática. Até o momento, a maioria tem demonstrado maior taxa de morbidade e mortalidade das gestantes, com gravidade da doença em geral superior à da população não grávida.^(7,8) Isso levou o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)⁽⁹⁾ a declarar definitivamente que mulheres grávidas são uma população com risco aumentado de evolução da COVID-19 com gravidade.

Por outro lado, é fundamental a compreensão do curso da COVID-19 nos fetos, a fim de identificar a necessidade de promoção de medidas que garantam um desfecho

favorável. Isso porque a redução da mortalidade fetal deve ser objetivo de todos os serviços de saúde e da sociedade como um todo, uma vez que reflete as condições de vida da comunidade e também é um importante indicador de saúde, revelando informações sobre a qualidade da assistência prestada à mulher durante o período gestacional e no parto, incluindo diversos fatores patológicos, demográficos, sociais e assistenciais.⁽¹⁰⁾

Alguns estudos a respeito das implicações da COVID-19 na gestação foram publicados recentemente por diversos centros de pesquisas mundiais. Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa dessa literatura para esclarecer se há evidências de alterações da mortalidade fetal em gestantes diagnosticadas com COVID-19 e, ainda, identificar outros possíveis achados relevantes que impactem o binômio materno-fetal.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo bibliográfico, do tipo revisão integrativa da literatura, que foi realizado em seis etapas, como sugerido por Souza *et al.* (2010).⁽¹¹⁾ Esse processo consiste na elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa. Dessa forma, primeiramente, definiu-se o tema e elaborou-se uma questão para a pesquisa. Para isso, utilizou-se a estratégia PICO (População, Interesse e Contexto).⁽¹²⁾ Na presente revisão, considerou-se o P como “fetos com mães diagnosticadas com COVID-19”, o I como “mortalidade fetal” e o Co como “gestantes com diagnóstico ou com suspeita de infecção por COVID-19”. A partir dessa estratégia, elaborou-se a seguinte questão: “Quais as evidências em relação a mortalidade fetal em gestantes diagnosticadas ou com suspeita de infecção pela COVID-19?”.

Após essa etapa inicial, estabeleceram-se os critérios de inclusão e exclusão e buscaram-se nas bases de dados PubMed, Embase e Cochrane os descritores “*coronavirus infections*”, “*coronavirus disease 2019*”, “*COVID-19*”, “*fetal mortality*” e “*fetus mortality*”, combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 1 de janeiro de 2020 e 1 de junho de 2021, em inglês, português ou espanhol, disponíveis livremente nas bases de dados. Os critérios de exclusão, por sua vez, foram: revisões integrativas, revisões sistemáticas e metanálise, artigos que não foram publicados e artigos que não respondessem à questão da pesquisa. Para fins de análise dos dados quantitativos, considerou-se a definição de feto de acordo com o proposto pelo Ministério da Saúde: idade gestacional igual ou superior a 22 semanas, peso ao nascer igual ou superior a 500 g ou comprimento corpóreo de 25 cm cabeça-calcanhar ou mais.⁽¹³⁾ Mortes abaixo desses pontos de corte foram consideradas como aborto.

Inicialmente foram lidos os títulos e resumos dos artigos por uma dupla de revisores. Os estudos selecionados nessa fase inicial foram, então, lidos por completo pelos mesmos revisores, realizando-se a extração dos dados dos artigos selecionados. Para isso, foi utilizado o instrumento validado por Ursi (2005),⁽¹⁴⁾ modificado para se adequar à demanda do tema em questão. Nessa etapa, artigos que não respondessem à questão da pesquisa também foram excluídos. Após se finalizar a seleção, os artigos foram analisados criticamente e classificados em graus de recomendação com base na Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.⁽¹⁵⁾

A análise dos estudos baseou-se na comparação crítica entre os dados quantitativos e qualitativos, a partir da interpretação e síntese dos resultados e comparação com o referencial teórico. Por fim, as discussões foram apresentadas com o intuito de reunir todo o conhecimento acessado nesta revisão. Para melhor visualização dos dados, os autores calcularam as percentagens de desfechos fetais, quando não relatadas, sobre o número de gestantes que deram à luz durante o período do estudo.

RESULTADOS

Foram encontrados 99 artigos nas bases de dados. Por meio da leitura do resumo, foram selecionados 28 artigos para leitura completa e, ao final, 14 foram escolhidos para serem incluídos nesta revisão. O processo de busca e seleção dos estudos está representado na figura 1.

Os artigos selecionados estão apresentados no quadro 1, com seus respectivos autores, ano de publicação,

tipo de estudo, local de origem da pesquisa, número de gestantes participantes do estudo com infecção suspeita ou confirmada por COVID-19, número de óbitos fetais e outros desfechos perinatais e neonatais relevantes (aborto, nascimento prematuro, morte neonatal e transmissão vertical suspeita ou confirmada).

Em relação ao tipo de estudo, foram selecionados um estudo seccional, cinco séries de casos, sete coortes e uma análise secundária de coorte. Os artigos apresentavam, portanto, graus de recomendação B e C, segundo a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.⁽¹⁵⁾

Quanto ao diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2, a maioria dos estudos incluiu casos confirmados, definidos por resultado positivo no teste RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*). As exceções foram os seguintes estudos: 1) Fox e Melka (2020),⁽¹⁸⁾ que incluíram 51 casos suspeitos definidos como pelo menos dois sintomas de COVID-19 (febre, tosse, falta de ar, mal-estar, anosmia), não testados por indisponibilidade do teste na comunidade, segundo os autores, além de outras oito mulheres que testaram negativo, mas apresentaram sintomas clássicos de COVID-19 e membros da família com resultados positivos no teste; 2) Mullins *et al.* (2021),⁽²⁴⁾ que incluíram 955 gestantes suspeitas, caracterizadas por sintomas típicos que os profissionais de saúde julgavam clinicamente serem devidos a SARS-CoV-2, porém, nesta revisão integrativa, selecionamos apenas as gestantes confirmadas com teste positivo, para fins de análise crítica.

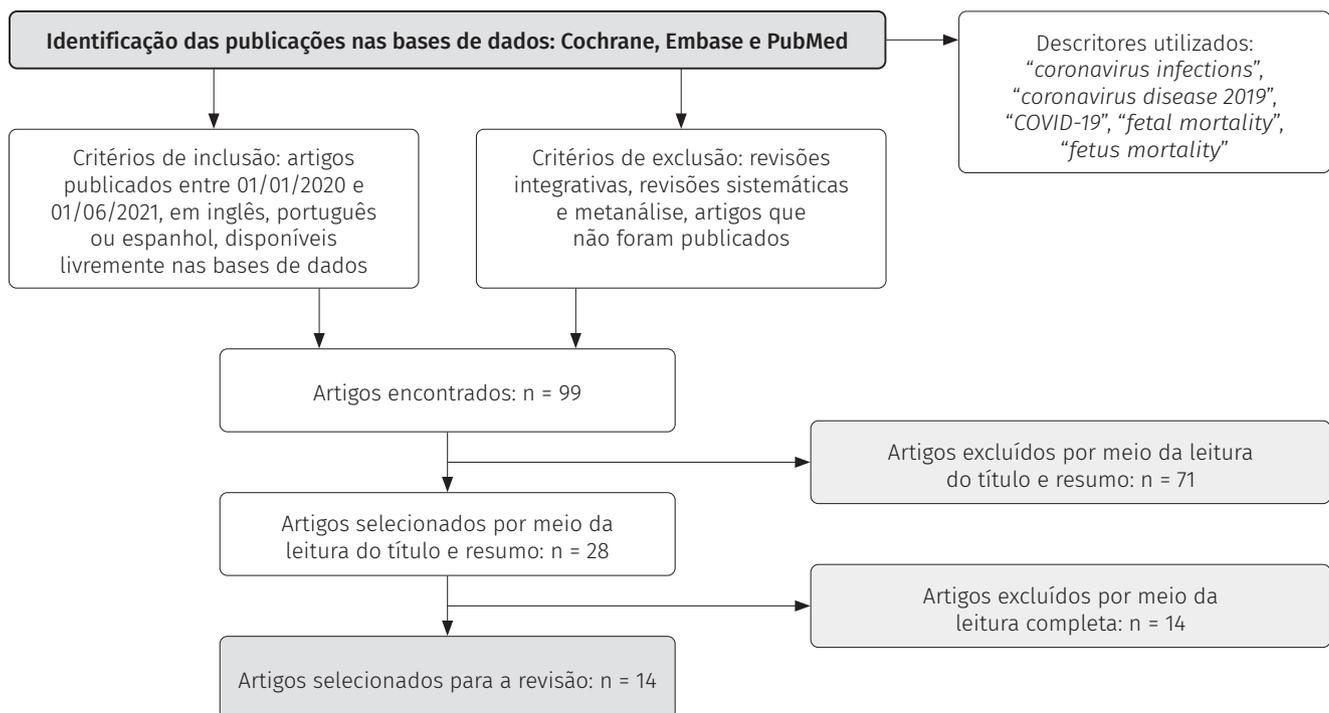


Figura 1. Processo de busca e seleção dos estudos

Quadro 1. Artigos selecionados, principais características e resultados

Autores/ano	Tipo de estudo	Origem	Gestantes com COVID-19 confirmada /suspeita (nº)	Mortes fetais nº (%)**	Outros achados nº (%)
Pierce-Williams <i>et al.</i> (2020) ⁽⁴⁾	Coorte	EUA	64	0 (0,0%)	<ul style="list-style-type: none"> • 19 (29,69%) prematuros • 2 (3,13%) CIUR
Artymuk <i>et al.</i> (2021) ⁽¹⁶⁾	Análítico seccional	Sibéria e Oriente Russo	8.485	31 (1,31%)	<ul style="list-style-type: none"> • 6 (0,25%) mortes neonatais • 434 (18,30%) prematuros • 2.373 (27,97%) deram à luz durante o estudo
Hantoushzadeh <i>et al.</i> (2020) ⁽¹⁷⁾	Série de casos	Irã	9	3 (33,33%)	<ul style="list-style-type: none"> • Todas as gestantes eram casos graves • 7 (77,78%) mortes maternas • 6 (66,67%) prematuros • 1 (11,11%) morte neonatal
Fox e Melka (2020) ⁽¹⁸⁾	Série de casos	EUA	92	0 (0,0%)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 (4,76%) aborto com 14 semanas de IG • 33 (35,86%) gestantes com infecção confirmada • 21 (22,83%) deram à luz durante o estudo
Sharma <i>et al.</i> (2021) ⁽¹⁹⁾	Coorte	Índia	57	0 (0,0%)	<ul style="list-style-type: none"> • 13 (29,5%) com baixo peso e 7 (15,9%) prematuros • 6 (13,6%) internados em UTIN • 41 (71,93%) deram à luz durante o estudo
Askary <i>et al.</i> (2021) ⁽²⁰⁾	Série de casos	Irã	16	1 (8,34%)	<ul style="list-style-type: none"> • 6 (37,50%) prematuros • 1 (6,25%) PIG e 1 (6,25%) CIUR • 12 (75,00%) gestantes com infecção confirmada
Di Mascio e D'Antonio (2021) ⁽²¹⁾	Coorte	Diversos*	257	6 (2,33%)	<ul style="list-style-type: none"> • Taxas de natimortos e internação na UTIN menores nos países europeus
Di Mascio <i>et al.</i> (2020) ⁽²²⁾	Análise secundária de estudo de coorte	Diversos*	388	6 (2,25%)	<ul style="list-style-type: none"> • 6 (2,25%) abortos e 5 (1,87%) mortes neonatais • 70 (26,31%) prematuros • 10 (3,75%) CIUR • 266 (68,55%) deram à luz durante o estudo
D'Antonio <i>et al.</i> (2021) ⁽²³⁾	Coorte	Diversos*	887	5 (0,56%)	<ul style="list-style-type: none"> • 22 (2,48%) abortos • 8 (0,91%) mortes neonatais
Mullins <i>et al.</i> (2021) ⁽²⁴⁾	Coorte	Reino Unido e EUA	3.050	14 (0,46%)	<ul style="list-style-type: none"> • 17 (0,56%) abortos e 499 (16,36%) prematuros • 10 (0,33%) mortes neonatais • Foram contabilizadas apenas as gestantes com COVID-19 confirmada
Metz <i>et al.</i> (2021) ⁽²⁵⁾	Coorte	EUA	1.219	10 (0,82%)	<ul style="list-style-type: none"> • 13 (1,07%) abortos e 204 (16,74%) prematuros • 5 (0,42%) mortes neonatais • Morte fetal a partir de 20 semanas de IG
Curi <i>et al.</i> (2020) ⁽²⁶⁾	Série de casos	EUA	33	2 (6,06%)	<ul style="list-style-type: none"> • 4 (12,13%) prematuros • Comorbidades das mães com morte fetal: DM2, obesidade, morbidade, asma, hipertensão
Lokken <i>et al.</i> (2021) ⁽²⁷⁾	Coorte	EUA	240	2 (0,83%)	<ul style="list-style-type: none"> • 7 (2,92%) PIG • 15 (6,25) prematuros • 1 (4,2%) morte fetal por causa genética
Mattar <i>et al.</i> (2020) ⁽²⁸⁾	Série de casos	Singapura	16	1 (6,25%)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 (6,25%) aborto com 11 semanas de IG

*Centros de diversos países: Argentina, Austrália, Bélgica, Brasil, Colômbia, República Tcheca, Finlândia, Alemanha, Grécia, Israel, Itália, Macedônia do Norte, Peru, Portugal, República do Kosovo, Romênia, Rússia, Sérvia, Eslovênia, Espanha, Turquia e Estados Unidos. ** Percentual calculado sobre o número de gestantes que deram à luz durante o período do estudo. CIUR: crescimento intrauterino restrito; DM2: *diabetes mellitus* tipo 2; EUA: Estados Unidos da América; IG: idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional; UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal.

Dos estudos selecionados, o de Artymuk *et al.* (2021)⁽¹⁶⁾ foi o que apresentou maior amostra, com 8.485 gestantes confirmadas com COVID-19. Foi também o que registrou o maior número absoluto de mortes fetais, no total de 31 (representado 1,31% da amostra). Proporcionalmente, Hantoushzadeh *et al.* (2020)⁽¹⁷⁾ apresentaram a maior taxa de óbitos fetais, com mais de 33% (três óbitos fetais). Esse foi o estudo com o menor número de participantes, tendo na amostra apenas nove gestantes, todas com COVID-19 grave.

Três estudos não registraram nenhuma morte fetal.^(4,18,19) Em dois deles, todas as gestantes incluídas na amostra tinham COVID-19 confirmada por meio do teste de RT-PCR, o que não ocorreu no estudo de Fox e Melka (2020).⁽¹⁸⁾ Nesta série de casos, apenas 36% das gestantes tiveram COVID-19 confirmada por meio do teste de RT-PCR, o restante apresentava suspeita de infecção, como definido acima. O estudo de Pierce-Williams *et al.* (2020)⁽⁴⁾ ocorreu de forma multicêntrica nos Estados Unidos e incluiu apenas gestantes com infecção grave ou crítica por COVID-19, mas não registrou nenhuma morte materna. O terceiro estudo sem mortes fetais foi o de Sharma *et al.* (2021),⁽¹⁹⁾ que analisou 57 gestantes do segundo e terceiro trimestre que testaram positivo.

Além do estudo de Fox e Melka (2020),⁽¹⁸⁾ o estudo de Askary *et al.* (2021)⁽²⁰⁾ também incluiu em sua população gestantes com suspeita de infecção por COVID-19 sem confirmação por teste. Participaram 16 gestantes e houve uma morte fetal em gestante com 24 semanas, que, além de COVID-19, apresentava placenta acreta.

Três estudos analisaram dados de mais de 20 países.⁽²¹⁻²³⁾ O estudo de Di Mascio e D'Antonio⁽²¹⁾ tinha o objetivo de comparar a morbimortalidade perinatal por COVID-19 na Europa e fora dela. Tal estudo encontrou seis óbitos fetais, com mortalidade menor em países europeus, em comparação aos não europeus. Já o estudo de Di Mascio *et al.* (2020)⁽²²⁾ concluiu, com base na logística de análise de regressão, que peso ao nascer e suporte ventilatório materno foram fatores determinantes para efeitos adversos fetais, incluindo óbito fetal. Por último, o estudo multicêntrico de D'Antonio *et al.* (2021)⁽²³⁾ tinha o objetivo de comparar os desfechos perinatais e maternos em gestantes com gravidez de alto e baixo risco complicadas por quadros agudos graves de COVID-19.

Outros desfechos fetais e neonatais foram registrados em todos os estudos. Destaca-se que, no estudo de Mullins *et al.* (2021),⁽²⁴⁾ além de 14 óbitos fetais, se registrou o nascimento de 499 prematuros de uma amostra de 3.050 gestantes com infecção confirmada pela COVID-19. Tal pesquisa analisou dados do estudo PAN-COVID, realizado no Reino Unido, e da base de dados da *American Academy of Pediatrics (AAP), Section on Neonatal Perinatal Medicine (SONPM), National Perinatal COVID-19 Registry*. Da mesma forma, o estudo de Metz *et al.* (2021)⁽²⁵⁾ também registrou alta incidência de prematuros, com 204 casos em 1.219 gestantes estudadas.

Já Curi *et al.* (2020)⁽²⁶⁾ registraram o nascimento de quatro prematuros em uma amostra contendo 33 gestantes infectadas. Além disso, houve duas mortes fetais em gestantes com *diabetes mellitus* pré-gestacional que apresentaram quadro de cetoacidose diabética, provavelmente desencadeada por pneumonia por coronavírus. O estudo de Lokken *et al.* (2021)⁽²⁷⁾ registrou o nascimento de 15 prematuros e concluiu que parto prematuro foi maior entre mulheres com doença grave ou crítica pela COVID-19 do que para mulheres que se recuperaram da moléstia.

O aborto também foi outro desfecho registrado. No estudo de Mattar *et al.* (2020),⁽²⁸⁾ ocorreu um aborto em uma gestante com 11 semanas de idade gestacional que apresentou quadro leve de infecção por COVID-19. Esse mesmo estudo registrou um óbito fetal em uma gestante com miomatose uterina.

DISCUSSÃO

A mortalidade perinatal, que inclui a fetal, tem sido recomendada como o indicador mais apropriado para a análise da assistência obstétrica e de utilização dos serviços de saúde. Por sua vez, a mortalidade fetal partilha com a neonatal precoce as mesmas circunstâncias e etiologias que influenciam o resultado para o feto no final da gestação e para a criança nas primeiras horas e dias de vida.⁽²⁹⁾ Nesse contexto, durante o início da pandemia de COVID-19, o entendimento de como a doença atuaria no desenvolvimento do feto foi uma grande preocupação, com vistas a descobrir os desfechos fetais em uma mãe infectada e atuar de forma preventiva para controlar possíveis danos.

A relação entre COVID-19 e mortalidade fetal apresentou dados díspares nos estudos encontrados. Uma alta taxa de mortalidade (33,3%) foi relatada na série de nove casos apresentada no estudo de Hantoushzadeh *et al.* (2020),⁽¹⁷⁾ o que, porém, pode estar relacionado à pequena amostra estudada, com limitação identificada pelos próprios autores, não sendo possível realizar uma inferência estatística para a população geral. Por outro lado, três estudos não encontraram nenhuma morte fetal em sua amostra.^(4,18,19) Todos esses estudos, entretanto, analisaram amostras reduzidas e apresentavam metodologias diferentes de execução. Tais fatores podem ter interferido nos resultados encontrados. Mullins *et al.*⁽²⁴⁾ também não encontraram aumento importante na mortalidade fetal, pois concluíram dizendo que “as mulheres grávidas devem ser alertadas de que a infecção por SARS-CoV-2 aumenta o risco de parto prematuro, mas não de natimorto, morte neonatal precoce ou um bebê pequeno”.

Adaptações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez foram alegadas como potencialmente responsáveis por problemas respiratórios mais graves, explicando as taxas mais altas de complicações maternas e fetais encontradas na maioria dos estudos.^(21,22) O quadro

potencialmente mais grave ou crítico das gestantes faz questionar sobre a relação entre a gravidade da doença e uma maior mortalidade fetal, como ocorreu no já citado estudo de Hantoushzadeh *et al.* (2020).⁽¹⁷⁾ Da mesma forma, o estudo de Metz *et al.* (2021)⁽²⁵⁾ concluiu que as gestantes com infecção grave ou crítica por COVID-19 apresentavam maior risco de complicações perinatais. Entretanto, o estudo de Pierce-Williams *et al.* (2020)⁽⁴⁾ analisou gestante com infecção grave/crítica, mas não relatou mortalidade fetal. Pode-se questionar que tais divergências possivelmente estejam relacionadas às diferenças na qualidade de assistência recebida pelas gestantes.

Di Mascio e D'Antonio (2021)⁽²¹⁾ também destacaram a relação entre o manejo assistencial de mãe e feto e resultados perinatais, ao comparar gestantes com COVID-19 em países europeus e não europeus. Os autores encontraram uma taxa menor de natimortos e de admissão na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN) em países europeus, em comparação aos não europeus. Entretanto, não houve diferença em termos de restrição de crescimento intrauterino, parto prematuro, óbito neonatal, possível transmissão vertical e baixo peso ao nascer. Os autores afirmaram que, além da heterogeneidade da assistência materno-fetal, os diferentes níveis de renda dos países e sistemas de saúde e os divergentes critérios de admissão na UTIN podem ter afetado independentemente os resultados perinatais. Além disso, alguns dos centros incluídos pertencem a países que foram seriamente atingidos pela pandemia e cujos sistemas de saúde foram sobrecarregados, o que também pode ter influenciado os resultados. Portanto, a maior taxa de natimortos e internações na UTIN se relaciona com países subdesenvolvidos, onde houve menos investimentos na área da saúde, revelando que uma melhor gestão de seus serviços poderia evitar esses desfechos indesejáveis.

No mesmo sentido, Takemoto *et al.* (2020)⁽³⁰⁾ observaram que em países em desenvolvimento as altas taxas de natalidade e recursos limitados para prestação de cuidados de saúde poderiam aumentar o risco de morte materna devido à pandemia de COVID-19.

Villar *et al.* (2021)⁽³¹⁾ também encontraram resultado semelhante ao realizarem uma coorte multinacional e prospectiva. Os autores concluíram que o desfecho "morte" em mulheres com diagnóstico de COVID-19, além de ser 22 vezes maior, concentrou-se em instituições de regiões menos desenvolvidas. Portanto, quando os serviços de UTI não estão totalmente disponíveis, a COVID-19 pode ser letal nesse público especial.

A presença de comorbidades maternas e problemas próprios da gestação anteriores à COVID-19 também são questões que devem ser analisadas para avaliar os óbitos fetais presentes em uma amostra. Observou-se, por exemplo, no estudo de Fox e Melka (2020)⁽¹⁸⁾ que o único óbito fetal registrado ocorreu em uma gestante com placenta acreta. Tal condição pode evoluir para uma rotura

uterina e, por conseguinte, óbito fetal, independentemente da presença de COVID-19.⁽³²⁾ Já o estudo de Lokken *et al.* (2021)⁽²⁷⁾ relatou que os óbitos fetais encontrados na amostra não estavam relacionados à COVID-19, sendo um deles atribuído a causas genéticas. Portanto, questiona-se se nos outros estudos encontrados os óbitos fetais decorreram da infecção materna pelo SARS-CoV-2 ou por condições próprias da gestação.

Além das mortes fetais e da morbimortalidade materna, os estudos avaliaram outros desfechos neonatais importantes. O aumento da taxa de prematuros foi quase unânime. Mulheres com COVID-19 crítica tiveram parto com idade gestacional média mais precoce do que aquelas com doença grave (32 ± 4 semanas de gestação versus 37 ± 2 semanas de gestação; $P < 0,0001$).⁽⁴⁾ Nesse mesmo estudo, 64% dos neonatos necessitaram de internação na UTI, sendo 40% no grupo de doença grave e 83% no grupo de doença crítica. Porém, não ficou claro se essa admissão foi feita para isolar e observar os neonatos nascidos de mães com COVID-19 positiva ou por alguma indicação absoluta. Di Mascio e D'Antonio (2021)⁽²¹⁾ especularam que o aumento nas taxas de mortes neonatais poderia ser decorrente da própria prematuridade.

Apesar desses outros diversos achados neonatais, Sharma *et al.* (2021)⁽¹⁹⁾ afirmaram que a maioria dos neonatos, mesmo aqueles com infecção, permaneceram assintomáticos, com perfil bioquímico quase normal e sem complicações neonatais graves. Além disso, nenhum estudo encontrou evidência de teratogenicidade pela COVID-19 após infecção, independentemente do período da gestação, como observado por Mattar *et al.* (2020).⁽²⁸⁾ Além disso, nenhum estudo encontrou a presença do vírus no leite materno, apesar de que nem todos testaram.

A presente revisão apresenta limitações principalmente relacionadas à característica própria deste tipo de estudo, por se basear em literatura, algumas vezes, com baixo nível de evidência e estudos com seus próprios vieses. Encontrou-se também dificuldade em selecionar artigos com maior amostra, visto que muitos compunham séries de casos. Além disso, como ressaltado por Mullins *et al.* (2021),⁽²⁴⁾ o conhecimento atual sobre o efeito da infecção por SARS-CoV-2 na gravidez foi coletado majoritariamente em países de alta renda. Outro viés encontrado foi a inclusão de gestantes com outras enfermidades, como duas gestantes com cetoadicose diabética e uma com miomatose uterina, doenças com possível potencial de interferir na evolução da gestação, e no estudo todas evoluíram para morte fetal. Apesar de os autores relacionaram a cetoadicose como provavelmente desencadeada por pneumonia por coronavírus, comorbidades podem influenciar na interpretação dos resultados.

Para contornar esses pontos, foi realizado processo de revisão por pares, seleção em bases de dados robustas, utilização de ferramenta de coleta de dados validada e

análise criteriosa dos resultados. Porém, ainda se mostram necessárias mais pesquisas com o objetivo direcionado em estudar a mortalidade dos fetos em mães infectadas por SARS-CoV-2, para fortalecer os dados aqui expostos e apresentar esse panorama no Brasil e em outros países de baixa renda. Esses dados são fundamentais para a orientação tanto das gestantes, que se encontram em situação delicada por causa do medo e da ansiedade, como dos gestores de saúde, para que possam promover medidas mais direcionadas e embasadas em evidências.

CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 trouxe um cenário complexo de incertezas, principalmente no que tange aos cuidados pré e neonatais. Nesse cenário, surgiu a dúvida de quais seriam as implicações do vírus em uma mulher gestante e seu conceito. Alguns estudos foram desenvolvidos para buscar essa resposta, porém com muitas limitações e disparidades nos resultados. Apesar disso, os resultados mostraram de forma consistente uma baixa taxa de mortes fetais, não se podendo afirmar a diferença evidente entre as mães infectadas e não infectadas. Além disso, encontrou-se uma taxa considerável de prematuridade em neonatos de mães infectadas, principalmente aquelas que desenvolveram a forma mais grave da doença e necessitaram de cuidados intensivos. Não se observou aumento em outros desfechos como aborto, transmissão vertical ou baixo peso ao nascer, senão naqueles relacionados à própria prematuridade. Foi encontrada maior taxa de morbimortalidade materna, em comparação com mulheres não grávidas, relatada por vários estudos e destacada pelo CDC, que classificou as gestantes como grupo de risco para evolução com doença grave. Com isso, observa-se que as gestantes constituem um público que necessita de maiores cuidados de prevenção e vacinação, com vistas a evitar que desenvolvam COVID-19, pelo risco de doença grave, morbimortalidade e prematuridade dos neonatos. Dados mais robustos são necessários, mas no momento pode-se sugerir que não há aumento de abortos, perdas fetais ou teratogenicidade pela COVID-19 materna.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal de Viçosa, pelo apoio e incentivo ao trabalho. Agradecemos também ao Departamento de Medicina e Enfermagem, pelo fomento à pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde (Opas). Organização Mundial da Saúde. Histórico da pandemia de COVID-19 [Internet]. Brasília (DF): Opas; 2020 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>

3. Poon LC, Yang H, Lee JC, Copel JA, Leung TY, Zhang Y, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):700-8. doi: 10.1002/uog.22013
4. Pierce-Williams RA, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(3):100134. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134
5. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA.* 2010;303(15):1517-25. doi: 10.1001/jama.2010.479
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
7. Ellington S, Strid P, Tong VT. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status – United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769-75. doi: 10.15585/mmwr.mm6925a1
8. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyibo T, Tong VT, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status – United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-7. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3
9. Centers for Disease Control and Prevention. Data on COVID-19 during pregnancy: severity of maternal illness [Internet]. Atlanta: CDC; 2020 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/99547>
10. De Lorenzi DR, Tanaka AC, Bozzetti MC, Ribas FE, Weissheimer L. A natimortalidade como indicador de saúde perinatal. *Cad Saúde Pública.* 2001;17(1):141-6. doi: 10.1590/S0102-311X2001000100014
11. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo).* 2010;8(1 Pt 1):102-6. doi: 10.1590/s1679-45082010rw1134
12. Cardoso V, Trevisan I, Cicolella DA, Waterkemper R. Revisão sistemática de métodos mistos: método de pesquisa para a incorporação de evidências na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2019;28:e20170279. doi: 10.1590/1980-265X-TCE-2017-0279
13. Ministério da Saúde. Portaria nº 72, de 11 de janeiro de 2010. Estabelece que a vigilância do óbito infantil e fetal é obrigatória nos serviços de saúde (públicos e privados) que integram o Sistema Único de Saúde (SUS) [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010 [cited 2021 Aug 5]. Available from: https://bvs.ms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt0072_11_01_2010.html
14. Ursi ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2005.
15. Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. Oxford: CEBM; 2009 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
16. Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Filippov OS, Frolova NI, Surina MN. Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 in Siberia and the Russian Far East. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Feb 2. doi: 10.1080/14767058.2021.1881954. [ahead of print].
17. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):109.e1-16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.030
18. Fox NS, Melka S. COVID-19 in pregnant women: case series from one large New York City obstetrical practice. *Am J Perinatol.* 2020;37(10):1002-4. doi: 10.1055/s-0040-1712529
19. Sharma R, Seth S, Sharma R, Yadav S, Mishra P, Mukhopadhyay S. Perinatal outcome and possible vertical transmission of coronavirus disease 2019: experience from North India. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(5):239-46. doi: 10.3345/cep.2020.01704

20. Askary E, Poordast T, Shiravani Z, Ali MA, Hashemi A, Naseri R, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) manifestations during pregnancy in all three trimesters: a case series. *Int J Reprod Biomed.* 2021;19(2):191-204. doi: 10.18502/ijrm.v19i2.8477
21. Di Mascio D, D'Antonio F. Perinatal mortality and morbidity of SARS-COV-2 infection during pregnancy in European countries: findings from an international study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:505-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.009
22. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, Galindo A, Grünebaum A, Yoshimatsu J, et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *J Perinat Med.* 2020;48(9):950-8. doi: 10.1515/jpm-2020-0355
23. D'Antonio F, Sen C, Mascio DD, Galindo A, Villalain C, Herraiz I, et al. Maternal and perinatal outcomes in high compared to low risk pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (phase 2): the World Association of Perinatal Medicine working group on coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(4):100329. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100329
24. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):573-81. doi: 10.1002/uog.23619
25. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, Sandoval G, Saade GR, Grobman WA, et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2021;137(4):571-80. doi: 10.1097/AOG.0000000000004339
26. Curi B, Sabre A, Benjamin I, Serventi L, Nuritdinova D. Coronavirus infection in a high-risk obstetrical population of the South Bronx, New York. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100203. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100203
27. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A, et al. Disease severity, pregnancy outcomes, and maternal deaths among pregnant patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(1):77.e1-14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1221
28. Mattar CN, Kalimuddin S, Sadarangani SP, Tagore S, Thain S, Thoon KC, et al. Pregnancy outcomes in COVID-19: a prospective cohort study in Singapore. *Ann Acad Med Singap.* 2020;49(11):857-69. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2020437
29. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal [Internet]. 2ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2009 [cited 2021 Aug 5]. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_obito_infantil_fetal_2ed.pdf
30. Takemoto ML, Menezes MD, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MM, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(1):154-6. doi: 10.1002/ijgo.13300
31. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817-26. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
32. Ministério da Saúde. Urgências e emergências maternas: guia para diagnóstico e conduta em situações de risco de morte materna. 2ª ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2000. Hemorragias; p. 49-70.