

Análise dos desfechos maternos e fetais relacionados à COVID-19 durante a gestação

Analysis of maternal and fetal outcomes related to COVID-19 during pregnancy

Maria Júlia Dalton Moreira dos Santos¹, Thales Lemos Pimentel¹, Nazaré Duarte Catharina¹, Tatiane Roseli Alves Castro¹, Karina Ferreira Soares¹

Descritores

COVID-19; SARS-CoV-2; Gravidez; Avaliação de resultados da assistência ao paciente; Evolução fatal; Resultado da gravidez; Eclâmpsia; Pré-eclâmpsia; Embolia e trombose; Transmissão vertical de doenças infecciosas

Keywords

COVID-19; SARS-CoV-2; Pregnancy; Patient outcome assessment; Fatal outcome; Pregnancy outcome; Eclampsia; Pre-eclampsia; Embolism and thrombosis; Infectious disease transmission vertical

Submetido

16/12/2021

Aceito

08/03/2022

1. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Maria Júlia Dalton Moreira dos Santos

Av. Peter Henry Rolfs, s/n, Campus Universitário, 36570-900, Viçosa, MG, Brasil
maria.dalton@ufv.br

Como citar:

Santos MJ, Pimentel TL, Catharina ND, Castro TR, Soares KF. Análise dos desfechos maternos e fetais relacionados à COVID-19 durante a gestação. *Femina*. 2022;50(6):379-84.

RESUMO

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA transmitido pelo contato direto ou indireto por gotículas infectadas. No que se refere à COVID-19 e à gestação, referências apontam que nesse período as mulheres possuem maior susceptibilidade a complicações obstétricas e perinatais. O presente estudo objetiva compreender e compilar aspectos da infecção e os principais desfechos negativos maternos e fetais documentados na literatura atual, relacionados à infecção pelo novo coronavírus durante a gestação. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura embasada pela análise de 2.441 artigos no total, dos quais 62 foram incluídos na pesquisa, sendo 38 deles da base de dados PubMed e 24 da BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), nos idiomas inglês e português. Em conclusão, mulheres grávidas com diagnóstico da patologia podem precisar de assistência de alta complexidade. A associação à doença pode apresentar riscos ou complicações como coagulopatias, pré-eclâmpsia, prematuridade e outros desfechos negativos que serão abordados neste artigo.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is an RNA virus, transmitted by direct or indirect contact by infected droplets. Regarding to COVID-19 and pregnancy, references indicate that during this period, women are more susceptible to obstetric and perinatal complications. This study aims to understand and compile aspects of infection and the main negative maternal and fetal outcomes documented in the current literature, related to the infection by the new coronavirus during pregnancy. This is an integrative literature review based on the analysis of 2,441 articles in total, of which 62 were included in the survey, 38 from the PubMed database and 24 from BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) in English and Portuguese languages. In conclusion, pregnant women diagnosed with the pathology may need highly complex assistance. The association with the disease may present risks for complications such as coagulopathies, pre-eclampsia, prematurity and other negative outcomes that will be addressed in this article.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foi relatado o primeiro caso de um infectado pelo vírus SARS-CoV-2, um tipo de coronavírus com rápida disseminação e cuja principal manifestação clínica é a síndrome respiratória aguda. Essa nova doença, nomeada como COVID-19, espalhou-se rapidamente em vários países e foi declarada, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020, como uma pandemia mundial,⁽¹⁾ que já foi

responsável, até o momento, por mais de 3 milhões e 500 mil mortes, segundo dados da própria OMS.⁽²⁾

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA da família *Coronaviridae* e do gênero *Betacoronavirus*, transmitido pelo contato direto com gotículas infectadas ou pelo contato indireto por meio de fômites contaminados. Os sintomas mais comuns manifestados pelos doentes são: febre, tosse e fadiga; no entanto, alguns casos podem evoluir para síndrome respiratória aguda grave, apresentando necessidade de suporte ventilatório.⁽¹⁾

Apesar do número limitado de estudos analisando a associação entre a COVID-19 e a gestação, segundo algumas referências, devido às alterações imunológicas e fisiológicas, principalmente do aparelho cardiorrespiratório, presentes nesse período, essas mulheres, quando infectadas, possuem maior susceptibilidade a apresentarem complicações obstétricas e perinatais e também a serem acometidas por formas mais graves da doença, quando comparadas a mulheres não grávidas.^(3,4)

Para avaliar esses desfechos, o presente artigo tem como objetivo compreender e compilar aspectos da infecção pelo novo coronavírus em gestantes e as principais complicações maternas e fetais, documentadas na literatura atual a partir da análise dos seguintes parâmetros: quadro clínico da infecção gestacional, transmissão vertical, desfechos fetais e neonatais, pré-eclâmpsia (PE), eventos tromboticos e diabetes gestacional; estabelecendo-se ou não a relação entre eles e o quadro de COVID-19 durante a gravidez.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura.

Para a construção deste estudo, estabeleceu-se a seguinte ordem cronológica: definição da pergunta norteadora; estabelecimento do objetivo da pesquisa; emprego dos critérios de inclusão e exclusão das amostras encontradas na literatura; primeira seleção das amostras seguindo análise de título e resumo; posteriormente, segunda seleção com leitura na íntegra dos estudos incluídos, realizando também sua categorização, seguida de exposição das categorias principais representadas nos resultados e discussões.

Quadro 1. Processo de buscas conforme as bases de dados

Bases de dados	Descritores/Boleanos	Artigos encontrados	Artigos excluídos	Artigos selecionados
PubMed	"COVID-19" OR "SARS-CoV-2" AND "Pregnancy" AND "Patient Outcome Assessment" OR "Fatal outcome" OR "Pregnancy Outcome"	304	288	16
PubMed	"COVID-19" OR "SARS-CoV-2" AND "Pregnancy" AND "Eclampsia" AND "Pre-eclampsia"	32	21	11
PubMed	"COVID-19" OR "SARS-CoV-2" AND "Pregnancy" AND "Embolism and Thrombosis"	24	13	11
BVS	"Pregnancy" AND "COVID-19" AND "Infectious Disease Transmission, Vertical"	357	348	9
BVS	"Gravidez" AND "COVID-19"	1.724	1.709	15

As buscas dos estudos foram realizadas em duas bases de dados: Publicações Médicas (PubMed) e Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os descritores se restringiram a: "COVID-19"; "SARS-CoV-2"; "Pregnancy"; "Patient Outcome Assessment"; "Fatal outcome"; "Pregnancy Outcome"; "Eclampsia"; "Pre-eclampsia"; "Embolism and Thrombosis"; "Gravidez"; "Infectious Disease Transmission, Vertical". Todos os descritores foram consultados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Os booleanos "AND" e "OR" foram implementados durante as buscas (Quadro 1).

Para as buscas realizadas a partir das combinações de descritores (1) "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" AND "Pregnancy" AND "Patient Outcome Assessment" OR "Fatal Outcome" OR "Pregnancy Outcome"; (2) "Gravidez" AND "COVID-19", além dos critérios de inclusão e exclusão e do desenho do estudo, foram incluídas apenas revisões sistemáticas, no intuito de selecionar fontes de maior relevância científica, já que o número de artigos encontrados na combinação desses descritores foi considerável.

Além disso, foram realizadas buscas direcionadas a conteúdos com elevado nível de evidências científicas, para complementar as bases bibliográficas utilizadas. Destacam-se o livro-texto de Obstetrícia Willians e o UpToDate, que foram utilizados na discussão, e o periódico *Brazilian Journal of Health Review, a Research, Society And Development* e a plataforma "Who Coronavirus" da OMS, utilizados na introdução.

Por se tratar de um artigo de revisão literária, ou seja, artigo secundário, não houve a necessidade de exposição ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP/UNIT-SE).

Estudos disponíveis na íntegra; publicados em idiomas inglês e português; artigos primários e secundários que abordavam o recorte estipulado para a construção do estudo e publicações no período de 2019 a 2021.

Artigos que não preenchiam os critérios de inclusão; trabalhos duplicados e estudos que não abrangiam a temática da pesquisa.

RESULTADOS

As pesquisas nas bases de dados eletrônicas resultaram em 2.441 artigos, dos quais 2.379 foram excluídos

conforme os critérios já citados acima. O presente estudo incluiu 62 artigos, sendo 38 da PubMed e 24 da BVS. Os achados dos estudos se restringiam aos anos de 2019 a 2020, nos idiomas inglês e português. Os artigos encontrados remetiam-se a: qualitativos, quantitativos, revisões sistemáticas e metanálise e livros. A partir das evidências centrais e agrupamento dos estudos, chegou-se ao resultado de seis categorias: (I) “Quadro clínico da infecção materna e principais complicações”; (II) “Transmissão vertical e desfechos fetais e neonatais”; (III) “Pré-eclâmpsia”; (IV) “Eventos trombóticos”; (V) “Diabetes gestacional”.

DISCUSSÃO

Durante a gestação, praticamente todos os sistemas do organismo materno sofrem uma série de modificações fisiológicas que são imprescindíveis para a manutenção de uma gravidez saudável. Essas alterações, no entanto, podem estar associadas a maior risco de complicação de doenças de base e/ou a maior predisposição a novas enfermidades.⁽⁵⁾

Durante o contexto da pandemia pelo novo coronavírus, essas transformações fisiológicas da gestação podem estar relacionadas a maior risco de desfechos materno-fetais negativos, principalmente em pacientes com um quadro de COVID-19 grave, em comparação com mulheres não grávidas.^(4,6) Isso porque, entre outras alterações, a gestante apresenta depressão da função leucocitária, responsável pela maior susceptibilidade a infecções, aumento da demanda por oxigênio, que tende a agravar as doenças respiratórias, e coagulação e fibrinólise aumentadas, gerando um estado de hipercoagulabilidade, com maior tendência trombogênica.⁽⁵⁾

O impacto da infecção pela COVID-19 na gestação ainda não é claro, e existem poucos estudos confiáveis que analisam essa interação.⁽⁴⁾ Neste artigo, abordaremos alguns dos desfechos materno-fetais negativos, avaliando se eles podem ou não estar associados à infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez, de acordo com a literatura atual disponível e suas limitações, já que ainda existem poucos trabalhos sobre o assunto e eles apresentam metodologias heterogêneas e incluem diferentes populações na abordagem de uma doença nova e que ainda não tem todos os seus mecanismos fisiopatológicos bem esclarecidos.

QUADRO CLÍNICO DA INFECÇÃO MATERNA E PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

Os sintomas mais comuns da COVID-19 em grávidas são febre, tosse e dispneia, o que é condizente com os achados da população em geral.⁽⁷⁻¹²⁾ Outros sintomas incluem dor de garganta, dor torácica, calafrios, mialgia e diarreia.⁽⁷⁾ Complicações graves compreendem insuficiência cardíaca aguda e insuficiência renal aguda.⁽⁸⁾ Os estudos avaliados indicaram que grávidas são mais propensas a serem assintomáticas, em comparação

com mulheres não grávidas em idade reprodutiva.^(8-11,13) Uma das explicações reside no *screening* universal para a COVID-19 em grávidas e na maior velocidade e eficiência na testagem.^(8,9)

Um estudo mostrou que grávidas possuem risco aumentado de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação invasiva e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), em relação a pacientes não grávidas, em idade reprodutiva, com COVID-19.⁽⁹⁾ Em outro estudo, as taxas de doença grave foram semelhantes às vistas na população em geral.⁽⁸⁾ Fatores associados à doença mais grave incluem índice de massa corporal (IMC) elevado, idade materna elevada, etnia não branca e comorbidades preexistentes.⁽⁹⁾ As diferenças entre as etnias podem ser explicadas por condições socioeconômicas, comorbidades mais prevalentes e acesso aos serviços de saúde.⁽⁹⁾ As complicações não apresentaram diferença de acordo com o estágio da gravidez no qual a mulher foi acometida pelo coronavírus nem entre múltiparas e primíparas.⁽⁹⁾

Quanto ao risco de infecção, apesar de alguns estudos abordarem a possibilidade de maior susceptibilidade à infecção pelo novo coronavírus entre as gestantes, a maioria das evidências sugere que mulheres grávidas não têm maior predisposição à infecção pelo SARS-CoV-2, quando comparadas a mulheres não grávidas.⁽⁶⁾

Outro ponto importante a ser comentado são os impactos psicológicos da COVID-19 sobre mulheres grávidas. A COVID-19 afeta as expectativas da mulher em relação ao parto e também suas decisões obstétricas. Existem fortes evidências de que o estresse psicológico antenatal é danoso para a mãe, o feto e o desenvolvimento da criança. Estudos apontam aumento de problemas psicológicos em grávidas durante a pandemia, o que é consistente com o observado em períodos similares no passado. Além disso, idade mais jovem, ausência de parceiro ou de apoio, eventos adversos na vida e estresse econômico relacionado à COVID-19 estão associados a maiores escores de ansiedade e depressão.⁽¹⁴⁾

TRANSMISSÃO VERTICAL E DESFECHOS FETAIS E NEONATAIS

Ainda que possível, os artigos analisados indicaram baixas taxas de transmissão vertical do SARS-CoV-2.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Em alguns estudos, todos os recém-nascidos de mães infectadas pelo novo coronavírus durante o parto apresentaram resultado de PCR do *swab* nasofaríngeo negativo. Dias depois, alguns testaram positivo, indicando transmissão horizontal do vírus.^(15,17,18) Além disso, um estudo também analisou o PCR de recém-nascidos de mães que tiveram coronavírus em estágios anteriores da gestação e estavam recuperadas na ocasião do parto. Nesse caso, todas as crianças testaram negativo.⁽¹⁷⁾

Parto prematuro, baixo peso ao nascer, cesariana e admissão na UTI neonatal foram alguns dos desfechos

observados.^(16,18,19) Uma questão destacada em vários estudos é que o aumento observado dos partos prematuros pode ser explicado por iatrogenia, dada a opção por interromper a gestação precocemente como forma de melhorar o quadro materno.^(16,18) Raramente, a transmissão vertical pode levar a alterações circulatórias e à inflamação da placenta, bem como a desfechos obstétricos graves, como restrição de crescimento intrauterino e morte fetal.⁽¹⁷⁾

Existem ainda muitas questões a serem esclarecidas acerca da transmissão vertical do novo coronavírus, como a susceptibilidade de acordo com a idade gestacional, as implicações de uma infecção no primeiro trimestre gestacional e se há consequências a longo prazo para recém-nascidos expostos ao vírus.⁽¹⁵⁾ Sabe-se que algumas medidas devem ser tomadas para evitar a transmissão horizontal, como restrição de contato e uso de máscara tanto pela mãe quanto por outros familiares e pelos profissionais dos serviços de saúde.⁽¹⁶⁾

A maioria dos neonatos infectados é assintomática ou apresenta sintomas leves como febre, tosse e rinorreia. Sintomas mais graves incluem angústia respiratória, recusa alimentar, letargia, vômitos, diarreia e falência de múltiplos órgãos. Os achados laboratoriais da COVID-19 em recém-nascidos incluem leucocitose, linfopenia, trombocitopenia e elevação dos marcadores de fase aguda. O manejo desses casos é feito com terapia de suporte.^(15,17)

Não existem evidências atuais de transmissão do SARS-CoV-2 pelo aleitamento. O leite materno, aliás, pode ser benéfico ao recém-nascido devido aos anticorpos contra o coronavírus. Conforme supracitado, a mãe infectada deve utilizar máscara e lavar as mãos e as mamas com água e sabão antes de amamentar.⁽¹⁶⁾

PRÉ-ECLÂMPSIA

A PE é uma doença de etiologia múltipla e fisiopatologia não totalmente esclarecida, caracterizada clinicamente pelo aumento da pressão arterial maior que 140/90 mmHg, associada à proteinúria (maior que 300 mg em coleta de urina de 24 horas), que ocorre em gestantes com mais de 20 semanas. A presença dessa síndrome hipertensiva na gestação pode ser responsável por uma série de complicações obstétricas graves, como insuficiência renal, edema pulmonar e coagulopatias.⁽⁵⁾

Em meio à pandemia da COVID-19, a enfermidade vem sendo entendida como uma possível complicação obstétrica em mulheres infectadas pelo novo coronavírus. Ao analisar os estudos disponíveis que se propõem a avaliar os desfechos gestacionais relacionados à infecção materna pelo vírus SARS-CoV-2 e que preenchem os critérios de inclusão e exclusão já estabelecidos no texto, a maioria deles sugere associação entre maior risco de PE, ou uma síndrome semelhante a ela, quando comparado à ausência de infecção, principalmente em

mulheres com quadro de COVID-19 grave, no entanto ainda há a necessidade de novas evidências científicas para confirmar a hipótese.⁽²⁰⁻²⁹⁾

A fisiopatologia dessa associação entre COVID-19 e PE ainda não é bem esclarecida, mas existem, predominantemente, duas teorias que buscam explicá-la. A primeira delas acredita que a PE e a doença causada pelo novo coronavírus são patologias distintas e que a infecção viral pode simular um quadro parecido com o presente na PE, por causa de um estímulo sistêmico exacerbado à função inflamatória, inclusive na região intravascular placentária, que seria responsável por uma migração trofoblástica ineficaz e, portanto, pelo quadro,^(5,26,27) que se resolveria logo após o término da infecção viral.⁽²⁰⁾ Essa associação inflamatória já foi correlacionada a outras infecções virais,⁽²⁷⁾ como citomegalovírus e malária.⁽²⁶⁾ Já a segunda linha associa a infecção pelo SARS-CoV-2 a uma alteração no sistema renina-angiotensina-aldosterona, pela deficiência na ligação à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é superexpressa no sítio placentário.^(5,24-27)

Além disso, evidências já comprovaram, por meio de estudo anatomopatológico, a presença do vírus SARS-CoV-2 nas células sincitiotrofoblásticas da interface materno-fetal da placenta.⁽²⁶⁾

Dada a possível relação entre as enfermidades supracitadas e entre os desfechos obstétricos negativos já relacionados à PE, as complicações que podem estar associadas à infecção pelo novo coronavírus durante a gravidez, como parto prematuro e baixo peso ao nascer, podem ocorrer por uma interseção dos riscos associados a ambas as causas.⁽⁵⁾

EVENTOS TROMBÓTICOS

As alterações fisiológicas transitórias que ocorrem durante a gravidez e o puerpério são responsáveis pela criação de um estado de hipercoagulabilidade que prepara a gestante para o momento do parto. Essas mudanças submetem as mulheres a um risco maior de eventos tromboembólicos que perdura por até seis a oito semanas pós-parto.⁽³⁰⁾

Fora da gravidez, a COVID-19, principalmente em formas mais graves, é considerada uma doença pró-trombótica e pró-inflamatória.⁽³¹⁾ Esse mecanismo pode ser explicado por dois fatores, o primeiro deles associa a hipercoagulabilidade ao estado altamente inflamatório induzido pela doença, e o segundo leva em consideração a lesão e a disfunção endotelial causadas pela invasão celular do SARS-CoV-2 por meio da proteína da ACE2, que é o receptor funcional do vírus e está presente em células endoteliais.⁽³²⁾

Ao associar gestação e COVID-19, como fatores de risco aumentado para eventos tromboembólicos, a maioria dos estudos analisados sugere que mulheres grávidas que contraem a infecção podem ter maior risco de desenvolverem coagulopatias, quando comparadas com

gestantes não infectadas,⁽³⁰⁻³⁸⁾ e que esse risco pode ser ainda maior quando associado a casos graves de COVID-19.⁽³⁵⁾ Alguns estudos defendem que ainda faltam dados e evidências confiáveis para corroborar a hipótese.^(39,40)

Dado o levantamento desse risco de complicações tromboembólicas, alguns estudos sugeriram inclusive a administração de medicamentos como trombolíticos nessas pacientes. Um deles, seguindo a recomendação do RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*), sugeriu que essa profilaxia seja feita em gestantes com COVID-19 confirmada ou suspeita,⁽³¹⁾ e outro, embasado pelas diretrizes de tratamento do *National Institutes of Health*, sugeriu que a prevenção de eventos trombóticos deve ser direcionada às gestantes hospitalizadas com COVID-19.⁽³⁵⁾

DIABETES GESTACIONAL

Nos estudos analisados, não houve aumento da incidência de COVID-19 entre as mulheres com diabetes gestacional.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ A infecção pelo SARS-CoV-2 também não piorou o prognóstico materno-fetal.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Um estudo francês indicou que o *lockdown* pode ter reduzido o controle glicêmico em pacientes com diabetes gestacional, tendo em vista a maior dificuldade para a realização de atividades físicas, mudanças na dieta, bem como medo e ansiedade.⁽⁴²⁾ Monitorização da glicemia, dieta e terapia insulínica, quando indicada, são fundamentais para obter bom controle metabólico e favorecer os desfechos materno-fetais em uma gestante com COVID-19 e diabetes gestacional concomitante.⁽⁴¹⁾

CONCLUSÃO

Apesar de o impacto da infecção pela COVID-19 na gestação ainda não ser claro, devido ao número limitado de estudos para analisar uma doença ainda nova e com fisiopatologia não totalmente estabelecida, a partir da análise dos dados expostos no texto, é possível compilar as informações bibliográficas disponíveis e relacionar essa associação à probabilidade ou não de um risco aumentado para uma série de complicações. Em relação ao quadro clínico materno, ainda não existe consonância entre os estudos disponíveis e, apesar de alguns deles abordarem a possibilidade de maior susceptibilidade à infecção pelo novo coronavírus em gestantes, a maioria das evidências sugere que mulheres grávidas não têm maior predisposição à infecção pelo SARS-CoV-2, quando comparadas a mulheres não grávidas. O mesmo ocorre na análise do risco materno. Enquanto alguns estudos mostram que gestantes possuem risco aumentado de admissão em UTI, ventilação invasiva e ECMO, outros demonstram que as taxas de doença grave nesse grupo são semelhantes às vistas na população em geral. No que diz respeito a uma maior susceptibilidade a patologias, as evidências sugerem maior incidência

de PE e coagulopatias em gestantes infectadas pelo novo coronavírus, enquanto outras doenças como diabetes gestacional parecem não ter relação com o quadro infeccioso. Quanto aos desfechos neonatais relacionados à COVID-19, foi possível observar maior incidência de parto prematuro, baixo peso ao nascer, cesariana e admissão em UTI neonatal, sendo a maioria dos neonatos infectados assintomática ou com sintomas leves da doença. A ocorrência desse quadro da doença neonatal está relacionada, principalmente, à transmissão horizontal do vírus, visto que, ainda que possível, as taxas de transmissão vertical são baixas e não existem evidências de transmissão via aleitamento materno. Dessa forma, apesar de haver a necessidade de maiores evidências para orientar as decisões clínicas sobre os quadros maternos e neonatais da infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gravidez, nossos resultados sugerem possíveis riscos que devem ser considerados na avaliação e no manejo desses pacientes, a fim da adoção de estratégias eficazes para prevenir e tratar os resultados adversos que podem ocorrer nesses casos.

REFERÊNCIAS

1. Souza HC, Matos MM, Costa RA, Lima MA, Cardoso AS, Bezerra MM. COVID-19 e gestação: manifestações clínicas, alterações laboratoriais e desfechos maternos, uma revisão sistemática de literatura. *Braz J Health Rev.* 2020;3(6):15901-18. doi: 10.34119/bjhrv3n6-023
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2020 [cited 2021 May 29]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Silva Filho PS, Costa RE, Pires AS, Amorim Júnior JS, Lima FM, Farias MD, et al. Influência da COVID-19 e outras doenças respiratórias no período gestacional. *Res Soc Dev.* 2020;9(7). doi: 10.33448/rsd-v9i7.4215
4. Wei SQ, Bertrand MB, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021;193(16):E540-8. doi: 10.1503/cmaj.202604
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams obstetrics.* 25th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
6. Berghella V, Hughes B. COVID-19: overview of pregnancy issues [Internet]. 2021 [cited 2021 May 3]. Available from: <https://www.upToDate.com/contents/COVID-19-overview-of-pregnancy-issues>
7. Han Y, Ma H, Suo M, Han F, Wang F, Ji J, et al. Clinical manifestation, outcomes in pregnant women with COVID-19 and the possibility of vertical transmission: a systematic review of the current data. *J Perinat. Med.* 2020;48(9):912-24. doi: 10.1515/jpm-2020-0431
8. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: a review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(5):640-59. doi: 10.1111/ajo.13204
9. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320
10. La Verde M, Riemma G, Torella M, Cianci S, Savoia F, Licciardi F, et al. Maternal death related to COVID-19: a systematic review and meta-analysis focused on maternal co-morbidities and clinical characteristics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;154(2):212-9. doi: 10.1002/ijgo.13726

11. Gao YJ, Ye L, Zhang JS, Yin YX, Liu M, Yu HB, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):564. doi: 10.1186/s12879-020-05274-2
12. Yee J, Kim W, Han JM, Yoon HY, Lee N, Lee KE, et al. Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):18126. doi: 10.1038/s41598-020-75096-4
13. Mark EG, McAleese S, Golden WC, Gilmore MM, Sick-Samuels A, Curlless MS, et al. Coronavirus Disease 2019 in pregnancy and outcomes among pregnant women and neonates: a literature review. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(5):473-8. doi: 10.1097/INF.0000000000003102
14. Fan S, Guan J, Cao L, Wang M, Zhao H, Chen L, et al. Psychological effects caused by COVID-19 pandemic on pregnant women: a systematic review with meta-analysis. *Asian J Psychiatr.* 2021;56:102533. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102533
15. Thapa B, Acharya S, Karki S. Vertical transmission of COVID-19: a case report and review of literature. *J Nepal Health Res Council.* 2021;19(1):203-5. doi: 10.33314/jnhrc.v19i1.3312
16. Carrasco I, Muñoz-Chapulí M, Vigil-Vázquez S, Aguilera-Alonso D, Hernández C, Sánchez-Sánchez C, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnant women and newborns in a Spanish cohort (GESNEO-COVID) during the first wave. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):326. doi: 10.1186/s12884-021-03784-8
17. Sukhikh G, Petrova U, Prikhodko A, Starodubtseva N, Chingin K, Chen H, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 in second trimester associated with severe neonatal pathology. *Viruse.* 2021;13(3):447. doi: 10.3390/v13030447
18. GuroI-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):522.e1-11. doi: 10.1016/j.ajog.2021.05.016
19. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, GuroI-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2021;9(6):759-72. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00079-6
20. Suy A, Garcia-Ruiz I, Carbonell M, Garcia-Manau P, Rodo C, Maiz N, et al. Gestation and COVID-19: clinical and microbiological observational study (Gesta-COVID19). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):78. doi: 10.1186/s12884-021-03572-4
21. Azarkish F, Sheikhi F, Mirkazehi Z, Kalkali S, Bameni Moghadam P, Zahirniya M. Preeclampsia and the crucial postpartum period for COVID-19 infected mothers: a case report. *Pregnancy Hypertens.* 2021;23:136-9. doi: 10.1016/j.preghy.2020.10.012
22. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Carreras E, Suy A. Authors' reply re: Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2021;128(3):618. doi: 10.1111/1471-0528.16583
23. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Söderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. *JAMA.* 2020;324(17):1782-5. doi: 10.1001/jama.2020.19124
24. Coronado-Arroyo JC, Concepción-Zavaleta MJ, Zavaleta-Gutiérrez FE, Concepción-Urteaga LA. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:502-3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.09.020
25. Todos T, Masturzo B, De Francia S. COVID-19 infection: ACE2, pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:330. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.007
26. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4947-53. doi: 10.1172/JCI139569
27. Abbas AM, Ahmed OA, Shaltout AS. COVID-19 and maternal pre-eclampsia: a synopsis. *Scand J Immunol.* 2020;92(3):e12918. doi: 10.1111/sji.12918
28. Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serrano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020;127(11):1374-80. doi: 10.1111/1471-0528.16339
29. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107
30. Gunduz ZB. Venous sinus thrombosis during COVID-19 infection in pregnancy: a case report. *Sao Paulo Med J.* 2021;139(2):190-5. doi: 10.1590/1516-3180.2020.0659.R1.08122020
31. Servante J, Swallow G, Thornton JG, Myers B, Munireddy S, Malinowski AK, et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critic analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):108. doi: 10.1186/s12884-021-03568-0
32. Calcaterra G, Bassareo PP, Mehta JL. Letter in response to "COVID-19, Virchow's triad and thromboembolic risk in obese pregnant women". *Clin Cardiol.* 2021;44(5):595. doi: 10.1002/clc.23601
33. Carbillon L, Feraut M, Benbara A, Boujenah J. COVID-19, Virchow's triad and thromboembolic risk in obese pregnant women. *Clin Cardiol.* 2021;44(5):593-4. doi: 10.1002/clc.23602
34. Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, Valdespino-Vázquez Y, Helguera-Repetto C, Espejel-Nuñez A, et al. Molecular insights into the thrombotic and microvascular injury in placental endothelium of women with mild or severe COVID-19. *Cells.* 2021;10(2):364. doi: 10.3390/cells10020364
35. 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
36. Faden YA, Alghilan NA, Alawami SH, Alsulmi ES, Alsum HA, Katib YA, et al. Saudi Society of Maternal-Fetal Medicine guidance on pregnancy and coronavirus disease 2019. *Saudi Med J.* 2020;41(8):779-90. doi: 10.15537/smj.2020.8.25222
37. Fontanella F, Hannes S, Keating N, Martyn F, Browne I, Briet J, et al. COVID-19 infection during the third trimester of pregnancy: current clinical dilemmas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;251:268-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.053
38. Ryan GA, Purandare NC, McAuliffe FM, Hod M, Purandare CN. Clinical update on COVID-19 in pregnancy: a review article. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1235-45. doi: 10.1111/jog.14321
39. D'Souza R, Malhamé I, Teshler L, Acharya G, Hunt BJ, McLintock C. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(9):1110-20. doi: 10.1111/aogs.13962
40. Benhamou D, Keita H, Ducloy-Bouthors AS; Obstetric Anaesthesia and Critical Care Club Working Group. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(3):351-3. doi: 10.1016/j.accpm.2020.05.003
41. D'Ambrosi F, Rossi G, Soldavini CM, Maggi V, Cetera GE, Carbone IF, et al. Management of gestational diabetes in women with a concurrent SARS-CoV-2 infection, experience of a single center in Northern Italy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(3):335-8. doi: 10.1002/IJGO.13434
42. Ghesquière L, Garabedian C, Drumez E, Lemaître M, Cazaubiel M, Bengler C, et al. Effects of COVID-19 pandemic lockdown on gestational diabetes mellitus: a retrospective study. *Diabetes Metab.* 2021;47(2):101201. doi: 10.1016/j.diabet.2020.09.008
43. Priya G, Bajaj S, Grewal E, Maisnam I, Chandrasekharan S, Selvan C. Challenges in women with diabetes during the COVID-19 pandemic. *Eur Endocrinol.* 2020;16(2):100-8. doi: 10.17925/EE.2020.16.2.100