

PERFIL HORMONAL DE MULHERES GRÁVIDAS COM COVID-19: PRINCIPAIS MEIOS DE TRANSMISSÃO FETAL, SUAS PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES CLÍNICAS E MEDIDAS TERAPÊUTICAS

HORMONAL PROFILE OF PREGNANT WOMEN WITH COVID-19: MAIN FETAL TRANSMISSION MEANS, ITS MAIN CLINICAL COMPLICATIONS AND THERAPEUTIC MEASURES

Euana Cecília Dias Linhares¹
Lyon José da Costa Pereira²
Mateus Felipe Rodrigues³
Victor Oliveira da Silva⁴
Arlton Januário Bacelar Júnior⁵

RESUMO: Nesta revisão de literatura será relatado o perfil hormonal de mulheres grávidas com Covid-19 e seus principais meios de transmissão fetal, principais complicações clínicas tanto na gestante quanto no feto e medidas terapêuticas. Os riscos que as mulheres grávidas correm, pelo fato de serem mais vulneráveis de contrair o vírus SARS-CoV-2 devido às suas alterações no perfil hormonal. As infecções virais durante a gravidez aumentaram as alterações fisiológicas no período gestacional aumentando a gravidade da doença. Por isso, as gestantes devem redobrar seus cuidados, pois os sintomas do Covid-19 são semelhantes a uma gripe comum. Então a combinação da gravidez e uma infecção por SARS-CoV-2, não está tendo um desfecho otimista, está incerta em mulheres com cardiopatia e distúrbios hipertensivos, essas condições tem representado as principais causas de mortalidade materna e fetal na gravidez.

Palavras-chave: Perfil Hormonal. COVID-19. Gestantes. Feto.

ABSTRACT: This literature review will report the hormonal profile of pregnant women with Covid-19 and its main means of fetal transmission, main clinical complications in both pregnant women and fetuses and therapeutic measures. The risks that pregnant women run because they are more vulnerable to contracting the SARS-CoV-2 virus due to their changes in hormonal profile. Viral infections during pregnancy increased physiological changes during pregnancy, increasing the severity of the disease. Therefore, pregnant women should redouble their care, as the symptoms of Covid-19 are similar to a common flu. So the combination of pregnancy and a SARS-CoV-2 infection is not having an optimistic outcome, it is uncertain in women with heart disease and hypertensive disorders, these conditions have represented the main causes of maternal and fetal mortality in pregnancy.

Keywords: Hormone Profile. COVID-19. Pregnant women. Fetus.

¹Discente do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga

²Discente do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga. E-mail: lyonpereira123@hotmail.com

³Discente do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga

⁴Discente do curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga

⁵ Graduação em Farmácia-Bioquímica pela Universidade de Marília e graduação em DIREITO pela Universidade de Marília. Atualmente é professor da Faculdade Única de Ipatinga na Graduação e Pós Graduação, Ex - Coordenador do núcleo de pós graduação da Universidade Presidente Antônio Carlos que consta um portfólio de 31 cursos, EX- Presidente da CIPA da Universidade Presidente Antônio Carlos, coordenador pós- graduação farmacologia e toxicologia da Universidade Presidente Antônio Carlos, coordenador do Curso de Análises Clínicas Universidade Presidente Antônio Carlos e coordenador do curso de Farmácia da Faculdade Única de Ipatinga. Tem experiência na área Farmacêutica e Análises Clínicas e Jurídica, Doutorando em Ciências Jurídicas e Sociais. Mestre em Energia Nuclear e suas Aplicações pelo Instituto de Pesquisa Nuclear IPEN-USP. Especialista em Direito Público, Especialista em Direito Educacional, Especialista em Gestão de Resíduos do Serviço de Saúde, Especialista em Doenças infecto-parasitárias, MBA em Gestão Educacional; Especialista em Análises Clínicas. Ex - Membro da Comissão de Ética do Conselho Regional de Farmácia e Membro da Comissão de Ensino do Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais. Atualmente é professor dos cursos de Biomedicina, Farmácia, Psicologia, Enfermagem e odontologia. ministra os conteúdos de Ciências política, Farmacologia, Psicofarmacologia, Imunologia Básica, Imunologia Clínica, Parasitologia e Microbiologia. Participou da capacitação para os Ítens do Banco Nacional de Ítens(BNI-INEP). Membro da CPA FADIPA.

INTRODUÇÃO

A nova doença conhecida como COVID-19, causadora da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) foi declarada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020 (OMS, 2020). SARS-CoV-2 é um membro da família CoV, que inclui a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), junto com quatro outros vírus que causam o resfriado comum. Os dados do SARS-CoV-1 e MERS-CoV sugerem que as mulheres grávidas correm um risco maior de adoecer ou morrer comparando-se a população em geral (Karimi-Zarchi M, 2020).

Pacientes grávidas com COVID-19 variam de assintomáticas a muito grave. Os principais sintomas são febre e mal-estar, os menos comuns são dor de garganta e falta de ar (Rasmussen AS, 2020). As gestantes são frequentemente os membros mais vulneráveis da sociedade durante a pandemia. As alterações fisiológicas e imunológicas associadas à gravidez podem aumentar a suscetibilidade a novos patógenos virais e a gravidade da infecção. Doenças virais de ocorrência recente como hepatite E, gripe e varicela, têm incidência clínica mais grave. Obviamente, a morbidade e a mortalidade são maiores em mulheres grávidas do que em mulheres não grávidas (Sappenfield E, 2013; Schwartz DA, 2020).

368

A combinação da gravidez e infecção pelo SARS-CoV-2 não está tendo um fechamento otimista, está incerta em mulheres com distúrbios hipertensivos ou cardiopatia, e estão causando a mortalidade materna e fetal na gravidez, as condições cardíacas isoladamente são as principais causas (Sanghavi M, 2014; Yan J, 2020).

O objetivo desta revisão bibliográfica é apresentar o perfil hormonal das mulheres grávidas infectadas por COVID-19, bem como os meios de transmissão viral para o filho(a) recém nascido, meios terapêuticos e tratamento, além das complicações clínicas tanto na gestante como no feto. Ademais, estudos de casos clínicos.

METODOLOGIA

Este trabalho é uma Revisão de Literatura efetivada qualitativo/quantitativo que resume, analisa sistematicamente, reflete e discute informações sobre um determinado assunto já publicado. Foram coletados 37 artigos, sendo selecionados 32. As seguintes palavras foram usadas como descritores: Perfil Hormonal; COVID-19; Gestantes; Feto.

Como fonte secundária de pesquisa delimitou-se a Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e o PubMed. Os critérios de inclusão utilizados na busca e seleção dos estudos foram: estudos que contemplem a temática; que sejam disponibilizados integralmente on-line, sem restrições de acessibilidade, publicados em idioma português e inglês, no período de 2010 a 2021.

DESENVOLVIMENTO PERFIL HORMONAL DE MULHERES GRÁVIDAS

O SARS-CoV-2 está geneticamente associado ao SARS-CoV-1 e usa a enzima conversora de Angiotensina Humana 2 (ECA2) como receptor da célula hospedeira. A interação entre SARS-CoV-2 e ECA2 aumenta a produção de citocinas inflamatórias associadas a danos pulmonares graves e desfechos clínicos alterados em pacientes com COVID-19 (Karimi-Zarchi M, 2020).

Durante a pandemia de influenza (H1N1) de 2009, mulheres grávidas corriam maior risco de pneumonia grave, SDRA e morte comparado as mulheres não grávidas em idade reprodutiva (Luo Y, 2020).

O perfil hormonal de uma gravidez normal é caracterizado por um aumento precoce em todos os componentes do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), incluindo a ECA2. Isso aumenta o risco de mulheres grávidas serem infectadas com SARS-CoV-2. Além disso, a hipotensão em mulheres grávidas é mantida por um equilíbrio entre a resistência aos efeitos barotrópicos da ECA2 e níveis elevados de Ang17, mostrando uma resposta vasodilatadora sistêmica. As infecções virais durante a gravidez podem aumentar as anormalidades do SRAA porque o SARS-CoV-2 se liga ao ECA2 e induz o sistema renina-angiotensina aldosterona diminua a regulação, ou seja, AngII aumenta e Ang17 diminui (Garovic VD, 2020). Além de aumentar a suscetibilidade as infecções virais, as alterações fisiológicas no período gestacional aumentam também a gravidade dessa doença. No decorrer da gravidez a resposta imune prevalece pelas células T-helper 2 (Th2) que tem a função de proteger o feto, mas deixa a mãe mais vulnerável (Kwon JY, 2014).

TRANSMISSÃO DA MÃE PARA FILHO

Durante a gestação existe uma grande preocupação da mãe transmitir a infecção para o filho antes, durante e após o parto. Por ser um vírus que possui afinidade pelo sistema respiratório, em transmissão para recém-nascidos ocorre na maior parte dos casos através do canal do parto e durante a amamentação, mas pode ocorrer também durante o contado entre os profissionais de saúde ou de familiares. (FEBRASGO, 2019; Zhu H, 2020).

Pesquisas científicas atuais demonstra que o leite materno de uma mãe positiva para COVID-19 não é considerado um meio de transmissão, no entanto a detecção do vírus SARS-CoV-2 possa ser possível, mas sabe-se que mães infectadas podem transmitir o vírus por gotículas respiratórias durante a amamentação (Pessoa, 2020; Lackey KA, 2020).

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

COVID-19 é semelhante à gripe comum, assim os sintomas podem ser febre, tosse e infecções do trato respiratório inferior e também ocorre na pneumonia grave com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (Fu L, 2020). Anosmia (perda do olfato) e disfunção (perda do paladar) são os primeiros sintomas e podem ser detectados em portadores do vírus assintomáticos. A maioria das mortes deve-se a SDRA e falência de múltiplos órgãos. Alta morbidade e mortalidade foram observadas em idosos e em pacientes com comorbidades (Liu Y, 2020; Zaigham M, 2020; Zhou F, 2020).

O vírus SARS-CoV-2 é responsável por uma grande quantidade de complicações maternas, assim como internação em UTI (Unidade de Terapia Intensiva), em casos graves há necessidade de ventiladores mecânicos para auxiliar na respiração, insuficiência renal e óbito. Em grávidas que infectadas por COVID-19 há grande número de partos pré-termo, restrição de crescimento, aborto e em casos mais graves morte fetal (Alfaraj SH, 2019). Já nas mulheres grávidas neonatais possuem alterações fisiológicas, como diminuição do volume pulmonar, aumento de volumes residuais e funcionais, elevação do diafragma, inchaço nas vias aéreas, alto consumo de oxigênio, hipercoagulação e alterações nas células de defesa, podendo causar pequenas infecções pulmonares com grandes desfechos negativos por serem mais vulneráveis a infecção viral, aumentando a quantidade de abortos espontâneos do feto ou morbidade (Pirjani R, 2020; RABELLO, 2011; Wastnedge EAN, 2021).

Durante a gestação a mulher sofre mudanças fisiológicas como alteração imunológicas e cardiopulmonares, deste modo estão mais suscetíveis a se contaminarem com COVID-19 podendo ter complicações severas no sistema respiratório. Por ainda ter falta de dados estatísticos em relação a gestantes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, foi-se comparado a dados de outro vírus que também possui a mesma classificação, ou seja, coronavírus; ao se comparar a gripe A (vírus influenza A, subtipo H1N1) as grávidas constituem em 1% dos doentes e 5% das mortes (Chen H, 2020; Siston AM, 2010).

Mulheres grávidas infectadas podem ter níveis mais elevados de interleucina IL6 do que mulheres não grávidas, o que pode ter um impacto significativo no desenvolvimento do feto. Portanto, as tempestades de citocinas e hiperinflamação em mulheres grávidas infectadas com SARS-CoV-2 podem aumentar o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento neonatal (Zhang, 2020).

COVID-19 e as doenças com pré-eclâmpsia compartilham um mecanismo comum, como disfunção das células endoteliais e coagulação sanguínea anormal. Como a pré-eclâmpsia é caracterizada por disfunção endotelial, a infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez pode reproduzir a disfunção microvascular e induzir disfunção endotelial. Inflamação de corpo inteiro. Com diagnóstico precoce e intervenção de COVID-19, aborto espontâneo, processamento a termo, etc. Desenvolvimento fetal intrauterino e nascimento prematuro (Avila, 2020).

Devido à gravidez as alterações fisiológicas no sistema cardiorrespiratório não aumentam a vulnerabilidade à infecção pelo vírus, mais podem piorar a conclusão materna (Sanghavi M, 2014; Woodworth KR, 2020). Já as alterações respiratórias na gravidez elas levam a complacência torácica no final da gestação e da redução da capacidade pulmonar total. Além disso a hipóxia materna decorrente da hipoventilação e do comprometimento nas trocas gasosas reduz a oferta de oxigênio para o feto, e conseqüentemente, morte intrauterina. Nesse contexto, a pneumonia da COVID-19 progride rapidamente de consolidação pulmonar focal para difusa bilateral, predispondo a grave insuficiência respiratória hipoxêmica. A insuficiência cardíaca aguda deve ser vista em algumas circunstâncias, como miocardite viral, cardiomiopatia periparto e edema pulmonar não cardiogênico. Em grávidas saudáveis também é visto edema pulmonar em decorrência de significativas alterações no volume intravascular durante o trabalho de parto e após o parto. Assim também como as alterações hemodinâmicas na gestação levam ao aumento

no gradiente da válvula mitral estenótica e é capaz de levar a congestão pulmonar. O que apontam maior risco de complicações cardíacas em mulheres grávidas são as lesões obstrutivas do lado esquerdo do coração, a cardiopatia congênita cianótica ou a grave disfunção ventricular sistólica. A perda da resistência vascular sistêmica leva a uma piora a hipoxemia em grávidas com tetralogia de Fallot não corrigida e hipertensão pulmonar. Um aspecto crítico de morbimortalidade na COVID-19 é a coagulopatia sistêmica. Na gravidez o que aumenta o risco de tromboembolismo em mulheres cardiopatas é o estado de hipercoagulabilidade. A junção de COVID-19 e prótese valvular mecânica ou fibrilação atrial na doença valvar reumática sobe o risco de eventos tromboembólicos em mulheres grávidas. No COVID-19 a inflamação sistêmica e coagulopatia sobem os riscos de ruptura da placa aterosclerótica e infarto agudo do miocárdio (Antoun L, 2020; Long B, 2020).

MEDIDAS TERAPEUTICAS/TRATAMENTO

Além disso, o uso de drogas durante a gravidez requer cuidados médicos contínuos com a farmacologia fetal em mente, pois requer o reconhecimento das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do feto. Análise do processo de transporte da placenta e da taxa de exposição ao medicamento. Principalmente porque muitas substâncias presentes nas drogas são teratogênicas, ou seja, transtornos físicos e/ou mentais geneticamente modificados ao longo da vida (Koren, Gideon, 2011).

Como a inflamação da placenta pode durar muito tempo, o crescimento fetal deve ser monitorado no útero, mesmo após o controle da infecção. Mulheres grávidas com COVID-19 são tratadas com medicamentos antirretrovirais e são expostas à radiação de tomografias computadorizadas e devem ser monitoradas durante a gravidez e após o parto. Apesar do tabu do rastreamento de raios-X em mulheres grávidas, a quantidade de radiação nesses procedimentos não oferece risco de malformações. , Aborto espontâneo ou natimorto (Guilbaud L, 2019; Juan J, 2019).

Não há tratamento antiviral específico para mulheres grávidas. Os medicamentos anti-SARSCoV2 potenciais requerem estudos pré-clínicos e conversão placentária, mas alguns podem ser usados em mulheres grávidas. Interferon, hidroxicloroquina, ropinavir/ritonavir são usados em outras condições (como metilprednisona e dexametasona), oseltamivir, azitromicina e alguns medicamentos monoclonais com resultados promissores. No entanto, alguns medicamentos são proibidos durante a gravidez devido ao

seu conhecido potencial teratogênico (talidomida) ou toxicidade fetal (inibidores RAS). Não existem estudos sobre a utilização segura de remdesivir em mulheres grávidas, pelo que ainda está a ser estudado devido à sua toxicidade (hipotensão e disfunção hepática). Outros medicamentos, incluindo inibidores de IL6 (umifenovir e favipiravir) e alguns anti-helmínticos, apresentam informações inconsistentes sobre seu uso em mulheres grávidas. Além disso, a resposta ao medicamento desses pacientes pode ser influenciada por muitas alterações fisiológicas, como níveis de hormônio, fluido e massa gorda, taxa de filtração glomerular, enzimas que metabolizam o medicamento, etc., que são farmacocinética, farmacocinética e eficácia do medicamento afetados (Louchet M, 2019).

Recomenda - se que sejam monitorados cuidadosamente os recém-nascidos de mães com COVID-19, pois não se pode retirar a possibilidade de uma resposta subclínica de fetos e recém-nascidos à infecção materna, nem a transmissão vertical transplacentária. Mesmo com o sequenciamento genético, a análise estrutural do SARS-CoV-2 e o isolamento, até então não há terapias específicas para COVID-19 (Avila, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mulheres grávidas não são reconhecidas como uma população de alto risco. No entanto, elas ainda podem ser vulneráveis a riscos médicos e sociais. Pessoas de todas as idades correm o risco de infecção por COVID-19 e que a gravidade está associada à idade e às comorbidades. As gestantes devem ser incluídas nas políticas e estratégias de saúde pública voltadas para a prevenção e o tratamento das infecções virais. Com os dados epidemiológicos do COVID-19 em rápida evolução, os estudiosos neonatais precisam atualizar continuamente suas estratégias de manejo neonatal para mães suspeitas ou positivas.

Recomenda-se que sejam monitorados cuidadosamente dos recém-nascidos de mães com COVID-19, pode haver possibilidade de uma resposta subclínica de fetos e recém-nascidos à infecção materna e transmissão vertical transplacentária. Além disso, é de suma importância dar orientações aos pacientes quanto aos riscos do Novo Coronavírus e o tratamento caso infectado pelo SARS-CoV-2. Contudo as consequências do COVID-19 juntas às complicações da hipertensão arterial ou cardiopatia podem levar a um prognóstico incerto e um desfecho materno.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALFARAJ, SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(3):501-503. doi:10.1016/j.jmii.2018.04.005

ANTOUN L, Taweel NE, Ahmed I, *et al.* Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:559-562. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.07.008

AVILA, Walkiria Samuel e Carvalho, Regina Coeli de COVID-19: Um Novo Desafio para a Cardiopatia na Gravidez. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2020, v. 115, n. 1 [Acessado 16 Agosto 2021], pp. 1-4. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20200511>>. Epub 07 Ago 2020. ISSN 1678-4170.

CHEN H, Guo J, Wang C, *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10226):809-815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3

FEBRASGO: FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Manual de orientação: Assistência Pré-Natal. Rio de Janeiro, p.140, 2019.

FU L, Wang B, Yuan T, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80(6):656-665. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.041

374

GAROVIC VD, White WM, Vaughan L, *et al.* Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2323-2334. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.028

GUILBAUD L, Beghin D, Dhombres F, *et al.* Pregnancy outcome after first trimester exposure to ionizing radiations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;232:18-21. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.11.001

JUAN J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):15-27. doi:10.1002/uog.22088

KARIMI-ZARCHI M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, *et al.* Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020;39(3):246-250. doi:10.1080/15513815.2020.1747120

KOREN, Gideon, Caroline Maltepe, and Rachel Gow. "Therapeutic choices for nausea and vomiting of pregnancy: a critical review of a systematic review." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 33.7 (2011): 733-735.

- KWON JY, Romero R, Mor G. New insights into the relationship between viral infection and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol.* 2014;71(5):387-390. doi:10.1111/aji.12243
- LACKEY KA, Pace RM, Williams JE, Bode L, Donovan SM, Järvinen KM, *et al.* SARS-CoV-2 e leite humano: quais são as evidências? *Matern Child Nutr.* 2020; e13032.
- LIU Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Withdrawn: Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30109-2. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.028
- LONG B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020;38(7):1504-1507. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048.
- LOUCHET M, Sibiude J, Peytavin G, Picone O, Tréluyer JM, Mandelbrot L. Placental transfer and safety in pregnancy of medications under investigation to treat coronavirus disease 2019. *Am J Obstet*
- LUO Y, Yin K. Management of pregnant women infected with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):513-514. doi:10.1016/S1473-3099(20)30191-2
- PESSOA, Fabrício Silva *et al.* Probable vertical transmission identified within six hours of life. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online]. 2020, v. 66, n. 12 [Accessed 15 August 2021], pp. 1621-1624. Available from: <<https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.12.1621>>. Epub 16 Dec 2020. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.12.1621>.
- PIRJANI R, Hosseini R, Soori T, *et al.* Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study. *J Travel Med.* 2020;27(7):taaa158. doi:10.1093/jtm/taaa158
- RABELLO, Miriam Siqueira do Carmo; BARROS, Sonia Maria Oliveira de. Aspectos clínicos e epidemiológicos da prematuridade em um Centro de Parto Normal, São Paulo, Brasil. *einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 483-488, dez. 2011. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082011a01874>
- RASMUSSEN SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(5):415-426. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.017 .
- SANGHAVI M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation.* 2014;130(12):1003-1008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029
- SAPPENFIELD E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:752852. doi:10.1155/2013/752852
- SCHWARTZ DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses.* 2020;12(2):194. Published 2020 Feb 10. doi:10.3390/v12020194

SISTON AM, Rasmussen SA, Honein MA, *et al.* Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517-1525. doi:10.1001/jama.2010.479

WASTNEDGE EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, *et al.* Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-318. doi:10.1152/physrev.00024.2020

WOODWORTH KR, Olsen EO, Neelam V, *et al.* Birth and Infant Outcomes Following Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy — SET-NET, 16 Jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1635–1640. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6944e2>

YAN J, Guo J, Fan C, *et al.* Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111.e1-111.e14. doi:10.1016/j.ajog.2020.04.014

ZAIGHAM M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823-829. doi:10.1111/aogs.13867

ZHANG, L., Dong, L., Ming, L. *et al.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) infection during late pregnancy: a report of 18 patients from Wuhan, China. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 394 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03026-3>

ZHOU F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

ZHU H, Wang L, Fang C, *et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60. doi:10.21037/tp.2020.02.06