



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

JOANA BEATRYZ DE LIMA MELO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS MATERNOS ASSOCIADOS À
INFECÇÃO POR COVID-19 EM GESTANTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2023

JOANA BEATRYZ DE LIMA MELO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS MATERNOS ASSOCIADOS À
INFEÇÃO POR COVID-19 EM GESTANTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito para aprovação no componente Metodologia da Pesquisa III.

Orientador(a): Bárbara Angélica Gómez Pérez

SALVADOR

2023

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVOS	6
2.1	Objetivo geral.....	6
2.2	Objetivos específicos	6
3	REVISÃO DE LITERATURA	7
4	MÉTODOS	11
4.1	Desenho de estudo	11
4.2	Estratégia de busca.....	11
4.3	Seleção dos artigos.....	11
4.4	CrITÉrios de elegibilidade	12
4.5	Variáveis	12
4.6	Extração dos dados	12
4.7	Aspectos éticos.....	13
5	RESULTADOS.....	14
6	DISCUSSÃO	25
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
8	REFERÊNCIAS	28
9	ANEXOS	31

RESUMO

Introdução: No ano de 2020 a OMS declarou oficialmente a pandemia da Covid-19 e a infecção por COVID-19 durante a gestação se tornou uma preocupação global em saúde pública. De acordo com a literatura, é sabido que a gravidez está associada a mudanças significativas na anatomia, fisiologia e bioquímica do corpo humano, afetando os vários sistemas orgânicos de maneira diversa. Devido à falta de informações consolidadas sobre os impactos do novo coronavírus nas mulheres grávidas e nos desfechos maternos, faz-se necessária a realização de maiores investigações a esse respeito. **Objetivos:** O presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto da infecção por COVID-19 em gestantes, relatar as principais características clínicas observadas em gestantes infectadas por COVID-19, identificar os desfechos mais frequentes em mulheres que foram infectadas por COVID-19 na gestação e descrever os principais fatores de risco associados a desfechos negativos em gestantes infectadas por COVID-19. **Metodologia:** Este trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura que foi realizada conforme o recomendado pelo protocolo PRISMA. Os artigos incluídos na revisão foram estudos sobre gestantes infectadas por COVID-19 e seus desfechos maternos, publicados em português, inglês ou espanhol entre 2020 e 2022. Apenas foram considerados estudos coorte, caso-control e transversais que avaliaram dados primários. Foram utilizadas as plataformas LILACS, PubMed e Scielo e os artigos selecionados foram avaliados qualitativamente conforme a Newcastle-Ottawa Scale (NOS) e sua versão adaptada para estudos transversais. **Resultados:** Inicialmente, 146 artigos foram identificados nas bases de dados e avaliados conforme os critérios de elegibilidade previamente determinados. Ao final da seleção e avaliação qualitativa, 8 foram incluídos. Os resultados desta revisão sistemática revelaram que a maioria dos estudos incluídos (60%) avaliou o desfecho de óbito como o principal resultado observado. Contudo, vale ressaltar que outros desfechos ainda foram avaliados, como morbidade materna e admissão em UTI. Além disso, houve relato de diversas variáveis associadas a desfechos negativos em gestantes infectadas por COVID-19, como idade materna e presença de outras comorbidades. **Conclusões:** Foi demonstrado que as características clínicas de grávidas com COVID-19 são semelhantes às da população em geral, enquanto a infecção em grávidas apresentou maior associação com óbito materno. Outros fatores de risco aparentam ter maior impacto no desfecho da doença do que a gestação isoladamente. Entretanto, os estudos não compararam gestantes infectadas e não infectadas, sendo necessários mais estudos que comparem estes dois grupos e investiguem o impacto da vacinação nos desfechos maternos.

Palavras-chave: Gravidez; Resultado da Gravidez; SARS-CoV-2; Fatores de Risco; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: In the year 2020, the WHO officially declared the COVID-19 pandemic, and COVID-19 infection during pregnancy became a global concern in public health. According to the literature, it is known that pregnancy is associated with significant changes in the anatomy, physiology, and biochemistry of the human body, affecting various organ systems in diverse ways. Due to the lack of consolidated information on the impacts of the new coronavirus on pregnant women and maternal outcomes, further investigations are necessary in this regard.

Objectives: This study aimed to evaluate the impact of COVID-19 infection on pregnant women, report the main clinical characteristics observed in pregnant women infected with COVID-19, identify the most frequent outcomes in women infected with COVID-19 during pregnancy, and describe the main risk factors associated with negative outcomes in pregnant women infected with COVID-19.

Methods: This study is a systematic literature review that was conducted according to the PRISMA protocol. The articles included in the review were studies on pregnant women infected with COVID-19 and their maternal outcomes, published in Portuguese, English, or Spanish between 2020 and 2022. Only cohort, case-control, and cross-sectional studies that evaluated primary data were considered. The LILACS, PubMed, and Scielo platforms were used, and the quality of selected articles were evaluated according to the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) and its adapted version for cross-sectional studies.

Results: Initially, 146 articles were identified in the databases and evaluated according to the previously determined eligibility criteria. At the end of the selection and qualitative evaluation, 8 studies were included. The results of this systematic review revealed that the majority of the included studies (60%) evaluated the outcome of death as the main observed result. However, it is worth noting that other outcomes were also evaluated, such as maternal morbidity and admission to ICU. In addition, there were reports of various variables associated with negative outcomes in pregnant women infected with COVID-19, such as maternal age and the presence of other comorbidities.

Conclusions: It was demonstrated that the clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 are similar to those of the general population, while infection in pregnant women presented a higher association with maternal death. Other risk factors appear to have a greater impact on the outcome of the disease than pregnancy alone. However, the studies did not compare infected and non-infected pregnant women, and further studies are necessary to compare these two groups and investigate the impact of vaccination on maternal outcomes.

Keywords: Pregnancy; Pregnancy Outcomes; SARS-CoV-2; Risk Factors; Systematic Review.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde foi notificada de alguns casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na China, entretanto, foi somente em janeiro do ano seguinte que a OMS determinou o agente etiológico dessas pneumonias era o SARS-Cov2 e declarou a pandemia da Covid-19 ¹. Até então, já se sabia que, desde a década de 1960, os primeiros coronavírus haviam sido identificados no corpo humano, mas eles geralmente estavam associados a infecções simples, muito comuns sobretudo em crianças. ².

Embora a maioria das cepas da família dos coronavírus estivessem relacionadas a casos simples e resfriados comuns, os coronavírus não podem ser considerados completamente benignos, pois foram causadores de duas grandes epidemias nas últimas décadas, sendo elas a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), provocada pelo vírus MERS-CoV e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) associada ao SARS-CoV. Esses vírus mais antigos são semelhantes ao novo coronavírus, uma vez que todos eles são β -coronavírus e possuem estruturas semelhantes, mas hoje já se sabe que o SARS-Cov2 apresenta maior transmissibilidade e é muito mais recombino gênico do que os demais coronavírus, característica que foi determinante na rápida disseminação do vírus pelo mundo. Nesse cenário, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia do Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2. ³⁻⁵

Historicamente, ambos SARS e MERS apresentaram altas taxas de letalidade, e causaram cerca de 10.000 mortes globalmente. Ainda vale destacar a forte relação que esses vírus apresentaram sobre morbidade e mortalidade materna. ⁶. Contudo, sabe-se que o COVID-19 tem alta taxa de letalidade global e já foi responsável por mais mortes do que o MERS e o SARS juntos. ⁷. Nesse sentido, levanta-se suspeita sobre seu impacto durante a gestação, uma vez que a gravidez provoca intensas mudanças fisiológicas no organismo das mulheres que aumentam a propensão a infecções respiratórias e rápida progressão para insuficiência respiratória, conseqüentemente. ⁸

Atualmente, os impactos da Covid-19 na gravidez ainda são pouco conhecidos e as informações a esse respeito ainda são insuficientes para determinar protocolos e diretrizes consolidadas para o tratamento das gestantes. Sendo assim, faz-se necessário identificar na literatura quais são os principais desfechos associados à infecção por Covid na gestação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto da infecção por Covid-19 em gestantes.

2.2 Objetivos específicos

Relatar as principais características clínicas observadas em gestantes infectadas por Covid-19.

Identificar os desfechos mais frequentes em mulheres que foram infectadas por Covid-19 na gestação.

Descrever os principais fatores de risco associados a desfechos negativos em gestantes infectadas por Covid-19.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia começaram a surgir em Wuhan, na China, fortemente associados a transmissibilidade pelo ar em um mercado de animais da cidade. As autoridades locais, então, emitiram o alerta para uma epidemia tanto para o governo chinês, quanto para a Organização Mundial da Saúde. No mês seguinte, descobriu-se que o agente etiológico responsável por essa epidemia pertencia à família dos coronavírus e passou a ser denominado Sars-CoV-2. Já em março, o vírus havia se espalhado para outras localidades do globo e logo foi declarada uma pandemia ⁵.

Ainda no início de janeiro de 2020, a descoberta da primeira sequência genômica do SARS-CoV-2, permitiu que os pesquisadores a compreendessem a origem desse novo coronavírus ^{5,9}. Posteriormente, uma análise mais aprofundada evidenciou a homologia entre o SARS-CoV-2 e demais membros da família dos coronavírus, sobretudo o betacoronavírus do tipo 2B ⁵. Nesse contexto, novos estudos foram realizados sobre o novo coronavírus, considerando-o um novo integrante da família dos betacoronavírus 2B que é capaz de infectar os humanos ⁵. Ao obter toda a sequência do genoma do SARS-CoV-2 e os genomas obtidos dos beta coronavírus, os cientistas observaram cerca de 96% de semelhança entre a sequência do genomas dos coronavírus SARS-CoV-2 e do tipo SARS BatCov e RaTG13. Foi então que se descobriu que o novo coronavírus provinha, originalmente, de morcegos. ⁵.

De acordo com a literatura atual, morcegos são os hospedeiros primários e intermediários do SARS-CoV-2. Além deles, os animais de estimação como gatos, furões e até hamsters também apresentam alto risco de transmissibilidade do vírus³. Inicialmente, houve relatos de que a transmissão do SARS-CoV-2 se dava principalmente por meio da troca de gotículas entre um indivíduo infectado por nCoV e um indivíduo não infectado ¹⁰. Posteriormente, um estudo revelou a possibilidade de o vírus permanecer no ar circulante no ambiente, possibilitando a infecção de uma pessoa saudável que inale os aerossóis emitidos por uma pessoa infectada ao espirrar, falar, tossir, entre outros. O estudo também evidenciou a capacidade do SARS-CoV-2 em permanecer suspenso nos aerossóis por cerca de 3h ¹⁰. Este relato a respeito da transmissão aérea de vírus respiratórios foi considerado como a maneira dominante de propagação destes. ¹⁰.

Conforme as pesquisas mais atuais, este novo membro da família dos coronavírus (SARS-CoV-2) ainda consegue permanecer estável no trato digestivo por mais tempo do que no sistema respiratório ¹¹. Pesquisas realizadas em seres humanos também notaram a presença de RNAs virais nas fezes de pessoas infectadas mesmo um mês depois de terem apresentado testes

negativos para Covid⁹. Essa descoberta enfatiza outro meio de transmissão viral: via fecal-oral⁹. A transmissão pela via fecal-oral foi confirmada quando crianças com testes positivos para Covid-19 apresentaram resultados negativos em swabs nasofaríngeos, enquanto seus swabs retais indicaram um resultado consistentemente positivo para infecção pelo Coronavírus-19⁹. A respeito das manifestações clínicas, sabe-se que pacientes infectados pelo SARS2 geralmente apresentam inicialmente um quadro do tipo viral com sintomas que variam de uma infecção leve do trato respiratório superior (por exemplo, faringite, rinorreia) até uma infecção do trato respiratório inferior (por exemplo, tosse, febre). Esses pacientes também podem apresentar sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, calafrios, cefaleia, mialgias, ou sintomas de gastroenterite por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia.¹² Anosmia (perda de olfato) e disgeusia ou algesia (alteração da percepção do paladar) também podem acontecer. A dispneia, caso seja desenvolvida, tende a ocorrer aproximadamente uma semana após o início dos sintomas, embora possa surgir mesmo após um período um pouco maior, de cerca de 10 dias.¹² Em pacientes com sintomas menos típicos, como rinorreia isolada e cefaleia, a probabilidade de infecção por SARA-CoV-2 deve levar em consideração a prevalência local da doença, bem como a situação vacinal do indivíduo, uma vez que sintomas leves geralmente ainda podem surgir mesmo em paciente que já estejam vacinados.¹²

Tendo em vista a alta transmissibilidade desse membro dos coronavírus, abre-se a possibilidade de investigar sobre os seus efeitos durante a gestação. Essa ideia se fortalece, sobretudo pelo conhecimento de que o processo da gravidez, por si só, já gera diversas mudanças na fisiologia da gestante e pode afetar, inclusive, a evolução de infecções respiratórias, como a causada na COVID-19.

Desde o princípio da pandemia, diversos questionamentos apareceram sobre os efeitos da COVID-19 em gestantes, incluindo se a gravidez poderia ou não aumentar a suscetibilidade de pessoas grávidas à infecção por SARS-CoV-2, se esses indivíduos estariam mais propensos a ter a forma grave da doença e se o SARS-CoV-2 aumentaria o risco de desfechos maternos adversos.¹³

Nesse sentido, sabe-se que a gravidez está relacionada a intensas alterações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas, que impactam os diferentes sistemas orgânicos do corpo humano de maneira variável. Tais alterações se iniciam logo depois que ocorre a fertilização e perduram durante todo o período gestacional.⁸

A exemplo das mudanças mencionadas anteriormente, tem-se que o volume sanguíneo materno sofre aumento durante o período gravídico com o objetivo de permitir perfusão adequada dos órgãos, assim como placenta e feto. O volume total de água do corpo também aumenta até 2L

no final da gestação.¹⁴ e o volume de água do feto, placenta e líquido amniótico juntos passa a ser responsável por cerca de 3,5L volume hídrico corporal total.¹⁵

Nesse contexto, mudanças fisiológicas do aparelho cardiovascular propiciam o fornecimento adequado de oxigênio para os tecidos de ambos mãe e feto, o próprio coração passa por um processo de remodelação durante a gestação, de forma que suas quatro câmeras sofrem aumento.¹⁶ Nesse interim, o débito cardíaco aumenta de aproximadamente 4L/min para 6L/min, principalmente nos primeiros seis meses de gestação.¹⁶ Esse aumento no débito cardíaco acontece com o intuito final de gerar uma maior perfusão uterina, dos rins, extremidades, mamas e pele da gestante.¹⁶ Sendo assim, o fluxo sanguíneo para o útero passa a ser de cerca de 450 a 650mL/min nesse período e corresponde a aproximadamente 20% a 25% do débito cardíaco materno.¹⁵

Em outra instância, alterações no sistema respiratório também ocorrem durante a gravidez e são resultado de inúmeras adaptações que o corpo sofre para acomodar o útero em crescimento na cavidade abdominal. Nesse contexto, sabe-se que o diafragma se eleva em aproximadamente de 4,5 cm da sua posição original, há um aumento da circunferência do tórax e do diâmetro antero-posterior. Essa alteração nas dimensões torácicas se dá devido ao relaxamento dos ligamentos que conectam as costelas ao esterno, processo que é de indução hormonal e leva a uma dilatação das costelas inferiores. Há evidência anedótica que sugere que esse fenômeno pode levar a um estresse mecânico nas costelas inferiores e aumenta as chances de mulheres grávidas fraturarem esses ossos por impacto até mesmo de traumas muito pequenos, como o ato de tossir⁸.

Observa-se que a gravidez está associada a um aumento de 30 e 50% n volume corrente (VC), que ocorre por causa da capacidade residual funcional (CRF). Embora a frequência respiratória não aumente, o volume por minuto sofre aumento, levando a uma PO₂ elevada na mãe e uma diminuição da PCO₂ de 35 a 40 mmHg - na ausência de gestação - para 27 a 32 mmHg quando a pessoa está grávida. Apesar das alterações supracitadas, a espirometria não sofre alterações na gravidez. Portanto, os resultados anormais da espirometria devem ser atribuídos à doença respiratória subjacente e não à gravidez propriamente dita. A diminuição da PCO₂ na circulação materna provoca em uma espécie de estado de alcalose respiratória crônica, que é então compensado por meio da elevação da excreção renal de bicarbonato¹⁷.

Diversas das adaptações fisiológicas que são observadas no organismo humano durante o período gestacional ocorrem como resposta a estímulos hormonais ou mecânicos e podem ser interpretadas de forma equivocada como doença ou até mesmo mascarar um estado de saúde mais comprometido do que aparenta.

Destarte, levando em conta as diversas consequências e mudanças que a gravidez provoca no organismo, e em destaque o aparelho respiratório, torna-se evidente a importância de se estudar a respeito dos impactos da COVID-19 em gestantes. A associação entre as mudanças fisiológicas que ocorrem no sistema respiratório da mãe com as alterações provocadas pela infecção viral por SARS-CoV-2 podem causar efeitos inesperados e, portanto, merece ser investigada a fim de se estabelecer condutas mais consolidadas para esses pacientes.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de estudo

Este estudo consiste em uma revisão sistemática, que foi conduzida seguindo o protocolo PRISMA, seguido o checklist PRISMA de 2020 (disponível no Anexo 1).

4.2 Estratégia de busca

Para a identificação de estudos possivelmente elegíveis, a pesquisa foi realizada pela autora nas bases de dados PubMed, LILACS e ScieLo. A estratégia de busca utilizada no PubMed incluiu a seguinte combinação de palavras-chave: (((covid) OR (coronavirus)) OR (SARS-CoV-2)) OR (SARS2)) OR (2019-nCoV) AND ((antenatal) OR (prenatal)) OR (maternal) AND (outcome) OR (outcomes) NOT (vertical transmission) OR (neonatal). Para a busca, ainda foram utilizados os seguintes filtros: Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, English Abstract, Multicenter Study, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.

Na plataforma LILACS, a busca foi realizada por meio da combinação de palavras-chave ("covid" or "coronavirus" or "SARS-Cov-2" or "SARS2" or "2019-nCoV") and ("antenatal" or "prenatal" or "maternal") and ("outcomes" or "outcome") e os filtros aplicados foram os de “texto completo”, filtros de idioma “Português” e “Inglês” e para a delimitação do período entre 2020 e 2022.

No ScieLo, a busca também foi realizada por meio da combinação de palavras-chave ("covid" or "coronavirus" or "SARS-Cov-2" or "SARS2" or "2019-nCoV") and ("atenatal" or "prenatal" or "maternal") and ("outcomes" or "outcome") e os filtros foram aplicados para a delimitação do período entre 2020 e 2022. Além dos artigos encontrados nessa busca, também serão incluídas referências manuais, quando identificadas.

4.3 Seleção dos artigos

Seguindo as etapas do protocolo PRISMA, foi realizada a seleção dos artigos a serem integrados nesta revisão sistemática e foram incluídos artigos que estejam em conformação com os critérios de elegibilidade previamente definidos. Após a etapa de seleção inicial, os estudos foram avaliados qualitativamente segundo a Newcastle Ottawa Scale (NOS), para coortes e estudos de caso-controle. Já para a análise dos estudos observacionais transversais, utilizou-se a escala NOS adaptada, extraída de Herzog et al¹⁸ e já utilizada amplamente em outros artigos

(vide Anexo 3). Com base na avaliação qualitativa, foram excluídos, então, os artigos que atingiram pontuação menor do que 6 nas escalas.

Por fim, o Rayyan foi a ferramenta utilizada para a identificação dos artigos duplicados e para o processo de inclusão e exclusão deles nessa revisão sistemática. O Rayyan é um aplicativo gratuito da Web que facilita a seleção dos artigos para revisões de forma mais rápida e sistematizada, de forma que permite a exclusão ou inclusão conforme os critérios de elegibilidade determinados pelo autor.

4.4 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dos artigos para a revisão constituíram estudos referentes a gestantes infectadas por COVID-19 e desfechos maternos, publicados em português, inglês ou espanhol no período entre 2020 e 2022. Foram considerados somente desenhos de estudo coorte, caso-controle e transversais que avaliaram dados primários.

Relatos de casos ou série de relato de casos, relatos de experiência, diretrizes, recomendações, artigos de opinião, opiniões de especialista, revisões de literatura, revisões narrativas, revisões integrativas, revisões sistemáticas, e revisões do tipo *overview* foram descartados. Também foram excluídos estudos que não tinham relação com a temática proposta por essa revisão, que não faziam associação entre infecção por COVID-19 em gestantes e desfechos maternos ou gravidez, estudos que não responderam à pergunta de investigação dessa revisão, que abordaram a temática de transmissão vertical, infecção placentária, desfechos neonatais, vacinação, assim como artigos duplicados.

4.5 Variáveis

As variáveis observadas na análise dos artigos incluídos foram óbito, morbidade materna, idade materna, raça/cor da gestante, estado vacinal de COVID-19, método diagnóstico da doença, internamento materno, internação em UTI, comorbidades maternas e principais desfechos relatados.

4.6 Extração dos dados

Os dados dos artigos foram extraídos pela autora e sintetizados em planilha do Microsoft Excel para posterior inclusão nesse trabalho.

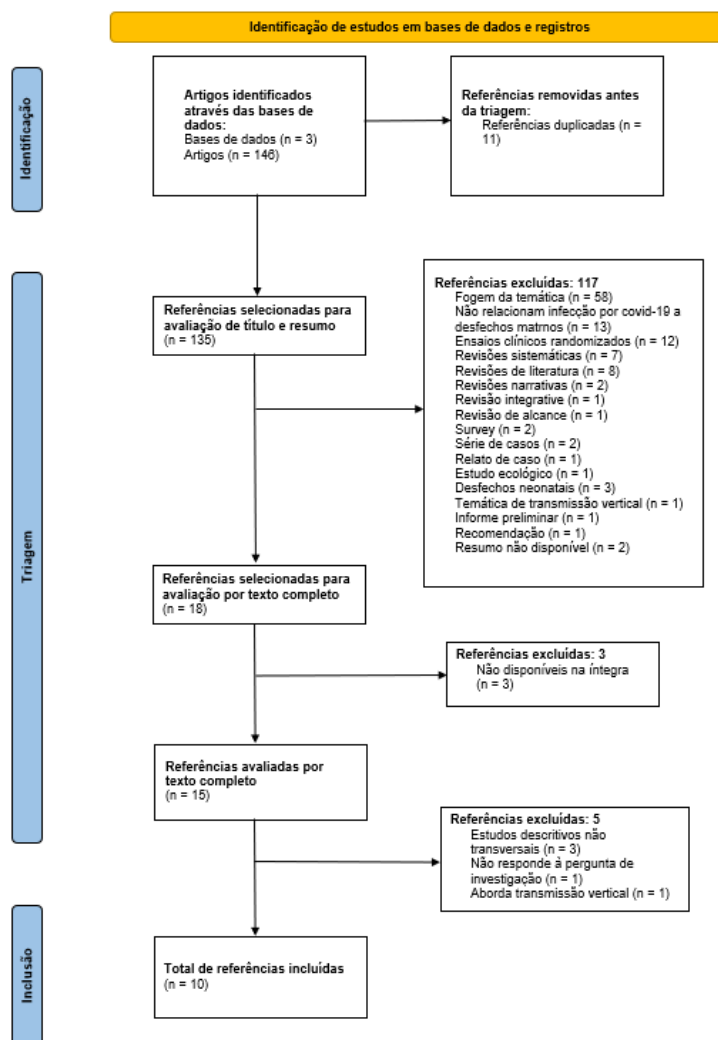
4.7 Aspectos éticos

Por se tratar de uma revisão sistemática, esse estudo dispensa submissão ao CEP. Ademais, a autora não possui conflitos de interesse e não houve financiamento para o presente estudo.

5 RESULTADOS

Um total de 146 artigos foram identificados inicialmente nas bases de dados. Destes, 11 foram eliminados por estarem duplicados. Os 135 artigos restantes foram avaliados por meio da leitura do título e resumo e 18 foram incluídos segundo os critérios de elegibilidade previamente definidos e supracitados. Em seguida, dos artigos selecionados para avaliação do texto completo, 3 artigos foram excluídos por não estarem disponíveis na íntegra para a leitura. Na fase de leitura completa dos artigos, 3 artigos foram excluídos por se tratar de estudos descritivos não transversais, 1 por abordar a temática de transmissão vertical e 1 por não responder à pergunta de investigação dessa revisão. Restaram, então, 10 artigos que foram lidos na íntegra e avaliados qualitativamente. O processo de seleção dos artigos pode ser mais bem compreendido pelo fluxograma abaixo.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos segundo o protocolo PRISMA 2020



Fonte: Adaptado do Fluxograma PRISMA 2020.

Dentre os artigos selecionados para integrar esta revisão, seis eram coortes e quatro eram estudos transversais. Ainda se tem que três dos estudos analisados foram publicados em 2020, três publicados em 2021 e quatro foram publicados em 2022. Todos eles utilizaram RT-PCR como método diagnóstico para detecção do coronavírus, um deles utilizou ainda o teste rápido e um utilizou também o teste sorológico. A relação de todos os artigos incluídos nessa revisão segundo autor, desenho de estudo, ano de publicação, periódico de publicação, objetivos e método utilizado para o diagnóstico de Covid-19 pode ser mais bem observada na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Apresentação dos artigos incluídos na revisão.

Primeiro Autor	Desenho de estudo	Ano	Periódico	Objetivos	Método diagnóstico
GULERSEN et al ¹⁹	Coorte retrospectiva multicêntrica	2022	American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM	Este estudo teve como objetivo avaliar o risco de morbidade materna grave associada à infecção por SARS-CoV-2 durante a gravidez.	RT-PCR
MUPANOMUDA et al ²⁰	Coorte retrospectiva	2022	JAMA Network Open	Avaliar as associações da infecção pelo SARS-CoV-2 com morbidades maternas graves (MMG) em pacientes grávidas que deram à luz durante 4 períodos de pandemia caracterizados por cepas virais predominantes.	RT-PCR
PIEKOS et al ²¹	Coorte retrospectiva	2022	The Lancet Digital Health	Não há.	RT-PCR
QUIÑONES et al ²²	Observacional transversal	2022	Revista Cuerpo Med. HNAAA	Determinar as características maternas de mulheres infectadas com COVID-19 e de seus neonatos nascidos no Hospital de atenção de referência Covid-19 (HRDT) entre abril e setembro de 2020.	RT-PCR ou Teste sorológico

BONATTI et al ²³	Transversal	2021	Revista Latino-Americana de Enfermagem	Identificar os fatores associados ao óbito por COVID-19 entre puérperas brasileiras, nos primeiros cinco meses da pandemia e nos cinco meses posteriores e descrever as características sociodemográficas e clínicas de puérperas que desenvolveram a doença.	RT-PCR
CHUNG et al ²⁴	Coorte multicêntrica	2021	Journal of Korean Medical Science	NI.	RT-PCR
HILL et al ²⁵	Coorte prospectiva multicêntrica	2021	American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM	Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de apresentação assintomática de COVID-19 entre pacientes grávidas admitidas para o parto e determinar se essas pacientes se tornam sintomáticas ou requerem readmissão hospitalar após a alta.	RT-PCR
GRADOS et al ²⁶	Descritivo transversal	2020	Revista Peruana de Ginecologia y Obstetricia	Descrever as características epidemiológicas de gestantes e puérperas infectadas com SARS-CoV-2 no Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Peru.	Teste rápido Ou RT-PCR
MENDOZA et al ²⁷	Coorte prospectiva	2020	BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology	Investigar a incidência de achados clínicos, ultrassonográficos e bioquímicos relacionados à pré-eclâmpsia (PE) em gestações com COVID-19 e	RT-PCR

avaliar sua precisão para
diferenciar entre PE e
características semelhantes à
PE associadas ao COVID-19.

MORALES et al ²⁸	Descritivo transversal	2020	Revista Chilena de Obstetricia y Ginecologia	NI	RT-PCR
-----------------------------	---------------------------	------	---	----	--------

Legenda: NI, não informado.

Em seguida, os dez artigos foram submetidos a uma análise qualitativa por meio da Escala de Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa Scale) e da Escala de Newcastle-Ottawa adaptada para estudos transversais, obtendo-se os resultados que estão sintetizados na Quadro 1. Foram eliminados aqueles estudos que atingiram pontuação menor do que 6 na análise qualitativa, restando, então, 8 artigos.

Quadro 1. Resultado da análise qualitativa dos artigos incluídos

Estudo	Seleção				Comparabilidade	Desfecho			Total
	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4		Item 1	Item 2	Item 3	
GULERSEN et al	*	*	*	*	*	*	*	*	8
MUPANOMUDA et al	*	*	*		*	*	*	*	7
PIEKOS et al	*	*	*	*		*	*	*	7
QUIÑONES et al	*	*	*	*		**		NA	6
BONATTI et al	*	*		**	*		*	NA	6
CHUNG et al	*	*	*	*		*	*	*	7
HILL et al	*	*	*		*	*	*	*	7
GRADOS et al	*	*		**				NA	4
MENDOZA et al	*	*	*	*	**	*	*	*	9
MORALES et al	*	*		**				NA	4

Legenda: NA, não se aplica

O tamanho da amostra utilizada para cada estudo variou entre 19 e 3129. Além disso, observa-se que o principal desfecho observado por eles foi “óbito”, ainda que observado em apenas 50% dos artigos. Ainda, três observaram a variável “morbidade materna”, quatro observaram o desfecho “admissão à UTI”. Outras variáveis observadas foram idade gestacional no momento do parto, parto prematuro, via de parto, sintomas de pré-eclâmpsia, necessidade oxigênio suplementar e necessidade de ventilação mecânica. Esses resultados se encontram disponíveis na Tabela 2, logo abaixo.

Tabela 2. Amostra e desfechos dos estudos revisados

Artigo	Amostra (n)	Desfechos observados (%)
GULERSEN et al ¹⁹	1653	Morbidade materna Hemorragia obstétrica grave Hipertensão/Morbidade neurológica Morbidade pulmonar Admissão à UTI
MUPANOMUDA et al ²⁰	3129	Eventos de MMG durante a internação para o parto (5,4) Parto prematuro (16,0)
PIEKOS et al ²¹	882	Idade gestacional no parto
QUIÑONES et al ²²	703	Óbitos (0,28) Admissão à UTI (0,99) Alta hospitalar (99,7)
BONATTI et al ²³	a 540 b 329	Cura (a 79,8; b 88,8) Óbito (a 20,2; b 11,2)
CHUNG et al ²⁴	19	Óbitos (0,0)
HILL et al ²⁵	218	Admissão à UTI Necessidade de ventilação mecânica Necessidade de O2 suplementar Óbito
MENDOZA et al ²⁷	42	Desenvolvimento de sintomas de pré-eclâmpsia

Legenda: a: primeiro corte; b: segundo corte

A maioria dos artigos observou uma média de idade materna que variou entre 27,0 e 31,0 anos, com exceção de Mendoza et al., que relatou a mediana da idade materna de 32,0. Além disso, destacam-se Bonatti et al. e Chug et al., pois avaliaram as participantes do estudo em três subgrupos diferentes de faixa etária, conforme retratado abaixo (Tabela 3). Quanto à raça ou cor das gestantes, predominou a raça branca na maioria dos estudos analisados, exceto em Bonatti et al, no qual se destacou a raça/cor parda.

Tabela 3. Associação entre as variáveis Idade/faixa etária materna e raça/cor materna obtidas e o desfecho proposto no estudo

Artigo	Idade/faixa etária materna (em anos) (%)	Medidas de associação (p ou OR/IC 95%)	Raça/cor da gestante (%)	Medidas de associação (p ou OR/IC 95%)
GULERSEN et al ¹⁹	Média 31,0	P<0.001	Preta (14,5) Branca (38,3) Amarela (9,1) Nativa americana (0,4) Outro ou multirracial (33,9) Ignorado (3,8)	p<0.001
MUPANOMUDA et al ²⁰	Média 29,1	p<0.001	Branca (65,0) Preta (19,0) Outro (10,0) Desconhecido (2,9)	p<0.001
PIEKOS et al ²¹	Média 27,6	p<0.01	Nativo Americano (2,4) Amarela (3,4) Preta (5,4) Multirracial (1,1) Nativo Havaiano ou das Ilhas Pacíficas (2,2) Outro (36,0) Branca (49,5)	p=0.15
QUIÑONES et al ²²	Média 27,0 (DP 7,09)	NI	NI	NI
BONATTI et al ²³	Até 19 (a 10,4; b 10,0) 20-34 (a 62,4; b 58,7)	NI a 0,55/0,22-1,35 b 4,776/0,62-36,1	Branca (a 21,3; b 36,5) Parda (a 52,4; b 40,4) Preta (a 6,3; b 5,5)	NI a 0,96/0,57-1,64 b 1,72/0,76-3,89 a 2,29 / 0,98-5,06 b 4,23/ 1,25-14,29

	35 ou mais (a 27,2; b 31,3)	a 1,90/1,21-2,99 b 1,24/0,58-2,64	Amarela (a 0,7; b 0,3) Indígena (a 0,6; b 1,8) Ignorado (a 18,7; b 15,5)	a 1,20/ 0,12-12,0 b - NI a 1,80/ 0,15-20,6 b - NI
CHUNG et al ²⁴	20-29 (26,32) 30-39 (68,42) 40-49 (5,26)	p<0.001	NI	-
HILL et al ²⁵	Média 29,7 (DP 5.9)	NI	Branca (53,7) Preta (14,0) Hispânica (11,2) Amarela ou indiana (1,4) Outro (19,6)	-/1,0 -/ 0,18 (0,03-1,3) -/ 1,01 (0,58-1,78) -/ 0,18 (0,04-0,74) -
MENDOZA et al ²⁷	Mediana 32,0	p=0.006	Branca (55,9) Latino-americana (35,3) Outro (8,8)	p=0.304

Legenda: a, primeiro corte; b, segundo corte; DP, desvio padrão; NI, não informado

Na Tabela 4, é possível observar as variáveis internamento materno e interação da gestante em UTI. A esse respeito, os estudos que relataram essas variáveis apresentaram uma taxa de internação pelo menos superior a 96,9%. Enquanto isso, a admissão em Unidade de Terapia Intensiva foi menos frequente, com taxas que não superaram 32,5%. Chung et al se destaca nesse aspecto, pois foi o único estudo que reportou taxa de internação de 100%, embora o valor de p para essa variável tenha sido de 1,0.

Tabela 4. Associação entre as variáveis internamento e internação em UTI obtidas e o desfecho proposto no estudo

Artigo	Internamento (%)	Medidas de associação (p ou OR/IC 95%)	Internação em UTI (%)	Medidas de associação (p ou OR/IC 95%)
GULERSEN et al ¹⁹	NI	NI	1,8	3,29/ 2,09-5,04
MUPANOMUDA et al ²⁰	NI	NI	NI	NI
PIEKOS et al ²¹	NI	NI	NI	NI

QUIÑONES et al ²²	NI	NI	0,99	NI
BONATTI et al ²³	a 96,9; b 98,5	NI	a 32,4; b 32,5	a 12,88/ 7,49-22,14 b 8,26/ 3,60-18,90
CHUNG et al ²⁴	100,0	p=1	0,0	p=1
HILL et al ²⁵	NI	NI	0,0	NI
MENDOZA et al ²⁷	NI	NI	19,0	NI

Legenda: NI: não informado

No que diz respeito às comorbidades apresentadas pelas gestantes, houve uma maior variabilidade entre os estudos, mas destacou-se principalmente hipertensão, seja pré-existente ou gestacional, bem como diabetes, obesidade, asma e tabagismo. Somente Piekos et al. foi o trabalho que divergiu nesse contexto, pois a maior comorbidade apresentada no estudo foi uso de drogas ilícitas. Mais detalhes sobre as comorbidades maternas relatadas podem ser observados abaixo, na Tabela 5.

Tabela 5. Principais comorbidades maternas observadas

Artigo	Principais comorbidades maternas (%)	Medidas de associação (p ou OR/IC 95%)
GULERSEN et al ¹⁹	Doença cardiovascular (6,7)	p=0.007
	Asma (6,0)	p=0.7
	Hipertensão (3,9)	p=0.9
	Hipertensão gestacional ou pré-eclampsia (14,0)	p=0.3
	Diabetes (2,1)	p=0.2
	Diabetes gestacional (9,1)	p=0.6
MUPANOMUDA et al ²⁰	Obesidade (15,0)	p=0.002
	Asma (7,0)	p=0.005
	Diabetes (12,0)	p<0.001
	Anemia (11,0)	p=0.001
PIEKOS et al ²¹	Tabagismo (9,0)	p=0.85
	Uso de drogas ilícitas (10,5)	p=0.83
	História de parto prematuro (5,0)	NI
	Diabetes Crônica (9,9)	p<0.05

	Hipertensão crônica (1,5)	p<0.01
	Diabetes gestacional (9,0)	p<0.05
	Hipertensão gestacional (5,9)	p<0.0001
	Pré-eclâmpsia (4,6)	NI
	Pré-eclâmpsia grave (0,3)	NI
QUIÑONES et al ²²	Pré-eclâmpsia severa (5,41)	NI
	Outro transtorno hipertensivo (6,54)	
BONATTI et al ²³	Cardiopatia (a 8,7; b 9,4)	a 1,23/0,60-2,50 b 1,19/0,39-3,61
	Diabetes (a 6,1; b 9,1)	a 1,79/0,82-3,88 b 1,24/0,40-3,77
	Obesidade (a 3,3; b 6,4)	a 1,13/0,36-3,51 b 1,96/0,62-6,17
	Asma (a 2,4; b 5,2)	a 1,78/0,54-5,91 b 0,47/0,06-3,72
	Imunodepressão (a 1,7; b 1,5)	NI
	Nefropatia (a 1,3; b 1,2)	NI
CHUNG et al ²⁴	Diabetes (0,0)	p=1
	Hipertensão (0,0)	
	Cardiopatia (0,0)	
	Doença Cardiovascular (0,0)	
	Asma (0,0)	
	DPOC (0,0)	
	DRC (0,0)	
	Malignidade (0,0)	
	DHC (0,0)	
	Doença autoimune (0,0)	
	Demência (0,0)	
HILL et al ²⁵	Diabetes (0,0)	NI
	Hipertensão (1,4)	NI
	Doença Renal (0,0)	NI
	Imunodepressão (1,9)	NI/ 3,23 (1,01 - 10,35)
	Asma (3,3)	NI/1,47 (0,4 - 5,41)
	Anemia (4,7)	NI/ 0,55 (0,08 - 3,72)

	Gestação gemelar (2,8)	NI
MENDOZA et al ²⁷	Tabagismo (4,8)	p=0.348
	Histórico de pré-eclâmpsia	p=1.0
	Hipertensão (0,0)	p=1.0
	Diabetes (2,4)	p=1.0
	DRC (0,0)	p=1.0
	Critério diagnóstico para pré-eclâmpsia durante COVID-19 (11,9)	p<0.001

Legenda: DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; DRC: Doença Renal Crônica; DHC: Doença Hepática Crônica; NI, não informado

Sobre o quadro clínico apresentado pelas gestantes, houve predomínio geral de indivíduos assintomáticos. Entretanto, quando houve sinais e sintomas, não foi observada grande discrepância entre os artigos incluídos nesta revisão, de forma que predominou a mesma sintomatologia em todos eles. Dentre os sinais e sintomas relatados, destacam-se de tosse, febre e dispneia.

Tabela 6. Principais sintomas apresentados pelas gestantes

Artigo	Principais sinais e sintomas apresentados (%)	Medidas de associação (p ou OR/IC 95%)
GULERSEN et al ¹⁹	NI	NI
MUPANOMUDA et al ²⁰	NI	NI
PIEKOS et al ²¹	NI	NI
QUIÑONES et al ²²	Assintomáticas (95,0) Tosse (84,85)* Frequência respiratória > 30 (60,61)* Dificuldade respiratória (51,52)* Pressão sistólica >100 (48,48)* Saturação de O ₂ < 90% (42,42)* Anosmia (39,39)* Febre (21,21)* Escala de Glasgow <= 13 (18,18)* Náuseas e vômitos (12,12)* Diarreia (6,06)*	NI

BONATTI et al ²³	Tosse (a 58,1; b 54,7) Febre (a 58,0; b 45,0) Odinofagia (a 21,2; b 16,7) Cefaleia (a 9,8; b 12,1) Coriza (a 8,9; b 5,5) Anosmia (a 8,7; b 16,7) Diarreia (a 8,7; b 7,0) Náuseas e vômitos (a 7,4; b 4,5) Mialgia (a 6,8; b 5,5) Ageusia (a 3,3; b 14,0) Fraqueza (a 2,0; b 2,1) Calafrio (a 1,5; b 1,8)	NI
CHUNG et al ²⁴	Febre (15,79) Tosse (31,58) Escarro (31,58) Faringite Rinorreia Mialgia Cefaleia Náuseas ou vômitos Diarreia	p=1.0
HILL et al ²⁵	Assintomáticas (86,2)	NI
MENDOZA et al ²⁷	NI	NI

*Legenda: * valor relativo ao número de sintomáticas; NI, não informado*

A respeito do estado vacinal para Covid-19 das gestantes observadas, não houve dados relatados. Esse fato pode ser justificado pelo período em que foram realizadas as pesquisas, uma vez que ainda não existiam, ou era pouco difundidas as vacinas contra o coronavírus à época.

6 DISCUSSÃO

Embora existam alguns artigos de revisão sistemática que estudem a questão da infecção pelo coronavírus durante a gestação, eles, majoritariamente, focam em descrever o quadro clínico das gestantes. Sendo assim, a presente revisão buscou investigar não só o perfil e os sinais e sintomas das grávidas infectadas, mas também os desfechos maternos mais preponderantes nesses indivíduos.

A respeito das características maternas, este estudo encontrou uma média da idade da gestante semelhante a outros estudos. A esse exemplo, tem-se que Di Toro F et al²⁹ demonstrou uma média de idade materna de 30.57, Wang H et al³⁰ uma média de idade que variou entre 28-32 anos e Narang K et al.³¹ reportou a média de idade das gestantes de 29.6. Dessa forma, a média da idade materna encontrada tanto pelo presente trabalho, quanto outros encontrados na literatura coincidiu com a média materna da população geral, o que possivelmente implica em um menor impacto da variável idade sobre os desfechos maternos relatados.

Um artigo publicado por Di Toro F et al²⁹ encontrou febre, tosse, dispneia e linfocitopenia como os principais sinais e sintomas apresentados pelas gestantes com Covid-19. Já Wang H et al³⁰ divergiu da maior parte da literatura mais recente e trouxe taxas de incidência bem menores para esses sintomas infecciosos. Outro estudo realizado por Kumar D et al.³² a fim de avaliar os mecanismos e quadro clínico da Covid a gestação revelou que o coronavírus e a pré-eclâmpsia possuem mecanismos de patogênese parecidos e podem estar associados, de maneira que pacientes infectados pelo novo vírus podem se apresentar com uma síndrome *pré-eclâmpsia-like*. Em contrapartida, os artigos incluídos nesta revisão apresentavam objetivos diversos e, portanto, reportaram sintomatologia materna bastante variada. Entretanto, de maneira geral, todos os sinais e sintomas relatados estão em concordância com outras pesquisas existentes atualmente na literatura.

Em outro contexto, esta revisão também encontrou que uma boa parcela da população gestante com diagnóstico confirmado de Covid-19 por RT-PCR ainda se apresentou assintomática. Nesse sentido, este trabalho distanciou-se da literatura existente, uma vez que não houve tantos relatos de casos assintomáticos em outros estudos similares.

Sobre as comorbidades maternas, houve uma maior associação entre fatores de risco materno como diabetes, hipertensão e obesidade com desfechos mais graves. As principais doenças maternas relatadas foram diabetes, hipertensão e obesidade ^{13,30,31,33}. Nesse interim, outros artigos apresentaram resultados um pouco diferentes desta revisão. Di Mascio D et al. e Narang

K et al. relataram a pré-eclâmpsia como um dos fatores de risco maternos associados a desfechos negativos. Além desses, outros fatores de risco também foram identificados por alguns estudos, como idade materna avançada, reportado por Jamieson DJ¹³ e Rasmussen AS³³, bem como o relato de asma em outras pesquisas.^{13,30,33-35}

Quanto à necessidade de internamento hospitalar, esta revisão revelou que houve uma alta taxa de internação materna, mas a minoria das grávidas avaliadas precisou ser admitida à UTI. Nesse sentido, tal padrão de baixas taxas de internamento em unidade intensiva também foi evidenciado em diversos outros estudos presentes da literatura^{13,29,30,33,35,36}. Contudo, em alguns desses artigos também foi relatado que apesar de pouco incidente, a admissão de mulheres grávidas infectadas pelo coronavírus à UTI foi muito superior do que em pacientes não grávidas infectadas^{30,33,35}.

Com relação aos principais desfechos relatados, Dashraath P et al.³⁴, Di Mascio D et al.³⁶ e Wang H et al.³⁰ demonstraram que a mortalidade foi maior em gestantes com Covid-19 em comparação com mulheres não grávidas. Apesar disso, as taxas de óbito materno ainda são inferiores do que em comparação com indivíduos não grávidos com outras comorbidades. Dessa maneira, esta revisão está em concordância com as evidências existentes a literatura atual quanto à mortalidade materna devido a infecção pelo novo coronavírus.

Um diferencial desse trabalho é a utilização do sistema Rayyan para a seleção dos artigos que foram revisados, pois embora seja um instrumento que facilita o processo de construção de uma revisão sistemática, seu uso não é amplamente relatado e disseminado. Ademais, diante da atual falta de conhecimento consolidado sobre o impacto da infecção por COVID-19 em gestantes, as evidências apresentadas nesta revisão sistemática podem ser úteis para orientar a tomada de decisão clínica e para direcionar futuras pesquisas sobre o assunto.

No entanto, é importante destacar que a maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática é observacional, o que limita a possibilidade de inferência causal. Além disso, a heterogeneidade metodológica entre os estudos, bem como a variação na definição dos desfechos avaliados, dificulta a comparação dos resultados. Nesse sentido, a escala utilizada para a análise qualitativa dos estudos, a Newcastle-Ottawa Scale (NOS), apesar de amplamente utilizada, não apresenta implicações sobre o grau de evidências científicas dos artigos e, portanto, está sujeita a críticas quanto à sua validade. O mesmo se aplica para a versão adaptada da NOS para estudos transversais. Ainda vale destacar que houve apenas uma autora para a realização da seleção e extração de dados dos artigos incluídos nessa revisão.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise da literatura atual sobre infecção pelo novo coronavírus em grávidas, conclui-se que as características clínicas apresentadas pelas pacientes não diferiram da população geral. Logo, o quadro geral foi marcado por sintomas como tosse, febre, dispneia e outros sintomas gripais.

Concomitantemente, tendo em vista os dados disponíveis a literatura científica atual, é possível concluir que a infecção por Covid-19 em gestantes esteve associada ao desfecho óbito maternos quando comparado a infecção de mulheres não grávidas. Entretanto, os estudos avaliados não compararam diretamente gestantes infectadas e não infectadas pelo coronavírus-19. Sendo assim, observou-se que, de maneira geral, os principais fatores de risco para a Covid-19 não diferem muito entre indivíduos grávidos e não grávidos e outras comorbidades impactam mais sobre o desfecho da doença do que a gestação isoladamente.

É relevante ressaltar que a maioria dos estudos considerados nesta revisão sistemática é de caráter observacional, o que restringe a capacidade de estabelecer uma relação causal. Além disso, há uma significativa variação metodológica entre os estudos, bem como na definição dos desfechos avaliados, o que dificulta a comparação dos resultados. Ainda vale destacar que os dados disponíveis a respeito da temática desta revisão ainda são escassos, uma vez que a pandemia do Covid-19 é um evento recente na história.

Dessa forma, é fundamental que mais estudos sejam realizados para melhor compreender os desfechos associados à infecção por COVID-19 durante a gestação, especialmente comparando a evolução da doença em pessoas grávidas que foram infectadas e gestantes não infectadas pelo vírus. Ainda vale ressaltar a necessidade de uma melhor investigação a respeito do impacto do estado vacinal da gestante sobre os desfechos maternos.

8 REFERÊNCIAS

1. McNeely, J. A. & Munasinghe, M. Early lessons from COVID-19: An overview. *Ambio* **50**, 764–766 (2021).
2. Secretaria de Estado da Saúde – SES/SC. O novo coronavírus. [Internet] Acesso em: 17 junho 2022. Disponível em: <https://www.saude.sc.gov.br/coronavirus/doenca.html>.
3. Rana, R., Tripathi, A., Kumar, N. & Ganguly, N. K. A Comprehensive Overview on COVID-19: Future Perspectives. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **11**, 1–16 (2021).
4. Richardson, S. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **323**, 2052–2059 (2020).
5. Boni, M. F. et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat. Microbiol.* **5**, 1408–1417 (2020).
6. Peeri, N. C. et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int. J. Epidemiol.* **49**, 717–726 (2021).
7. World Health Organization. Coronavirus disease Situation Report 85. (2020).
8. Mehta, N., Chen, K., Hardy, E. & Powrie, R. Respiratory disease in pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **29**, 598–611 (2015).
9. Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1239–1242 (2020).
10. Doremalen, N. van et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *medRxiv* 2020.03.09.20033217 (2020) doi:10.1101/2020.03.09.20033217.
11. Xu, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.* **12**, 1–5 (2020).
12. Cohen, P. & Blau, J. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults. *UpToDate* 1–51 (2021).

13. Jamieson, D. J. & Rasmussen, S. A. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **226**, 177–186 (2022).
14. Whittaker, P. G., Macphail, S. & Lind, T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet. Gynecol.* **88**, 33–39 (1996).
15. Hill, C. C. & Pickinpaugh, J. Physiologic Changes in Pregnancy. *Surg. Clin. North Am.* **88**, 391–401 (2008).
16. Thornburg, K. L., Jacobson, S. L., Giraud, G. D. & Morton, M. J. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin. Perinatol.* **24**, 11–14 (2000).
17. Tan, E. K. & Tan, E. L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **27**, 791–802 (2013).
18. Herzog, R. et al. Are healthcare workers intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC Public Health* **13**, (2013).
19. Gulersen, M. et al. Severe maternal morbidity in pregnant patients with SARS-CoV-2 infection. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* **4**, 100636 (2022).
20. Mupanomunda M; et al. Comparison of Severe Maternal Morbidities Associated With Delivery During Periods of Circulation of Specific SARS-CoV-2 Variants. *JAMA Netw. Open* **5**, E2226436 (2022).
21. Piekos, S. N. et al. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit. Heal.* **4**, e95–e104 (2022).
22. Quiñones, M. E., Rodriguez-Castañeda, J., Leticia, M., Quiñones, C. E. & Esparza-Mantilla, M. R. Características maternas y resultados perinatales en mujeres peruanas infectadas con COVID-19: Un estudio observacional y transversal. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA* **15**, 42–45 (2022).
23. Bonatti, A. de T., Miller, N., Carvalhaes, M. A. de B. L., Jensen, R. & Parada, C. M. G. de L. Factors associated with death among postpartum women with COVID-19: A Brazilian population-based study. *Rev. Lat. Am. Enfermagem* **29**, (2021).
24. Chung, Y., Choi, D. H., Ilagan, J. G., Lee, J. & Yoon, Y. K. Maternal Outcomes and Clinical Characteristics of COVID-19 in Korean Pregnant Women during the Early

- Period of the Pandemic. *J. Korean Med. Sci.* **36**, 1–7 (2021).
25. Hill, J. et al. Obstetrical outcomes and follow-up for patients with asymptomatic COVID-19 at delivery: a multicenter prospective cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* **3**, 100454 (2021).
 26. Grados, I. Z. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 infection in pregnant and puerperal women at Callao ational hospital, Peru. **66**, 2–6 (2020).
 27. Mendoza, M. et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **127**, 1374–1380 (2020).
 28. Morales M., N. et al. Pandemia SARS-CoV-2 y embarazo en el Hospital el Pino: un estudio descriptivo. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* **85**, S50–S58 (2020).
 29. Di Toro, F. et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **27**, 36–46 (2021).
 30. Wang, H. et al. The association between pregnancy and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Emerg. Med.* **56**, 188–195 (2022).
 31. Narang, K. et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin. Proc.* **95**, 1750–1765 (2020).
 32. Kumar, D., Verma, S. & Mysorekar, I. U. COVID-19 and pregnancy: clinical outcomes; mechanisms, and vaccine efficacy. *Transl. Res.* **251**, 84–95 (2023).
 33. Rasmussen, S. A. & Jamieson, D. J. COVID-19 and Pregnancy. *Infect. Dis. Clin. North Am.* **36**, 423–433 (2022).
 34. Dashraath, P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **222**, 521–531 (2020).
 35. Wastnedge, E. A. N. et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* **101**, 303–318 (2021).
 36. Di Mascio, D. et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* **2**, 100107 (2020).

9 ANEXOS

Anexo 1. Checklist PRISMA 2020

Seção/tópico	N.	Item do checklist	Relatado na página n.
TÍTULO			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	
ABSTRACT			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	
INTRODUÇÃO			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	

Seção/tópico	N.	Item do checklist	Relatado na página n.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).	
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).	
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.	
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	
RESULTADOS			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	
Risco de viés entre os estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	

Seção/tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página n.
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	
DISCUSSÃO			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).	
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	
FINANCIAMENTO			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex. suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	

Anexo 2. Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation *
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases *
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls *
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint) *
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *

b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *
- b) structured interview where blind to case/control status *
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes *
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups *
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *
- b) structured interview *
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for _____ (select the most important factor) *

b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment *

b) record linkage *

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for *

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

Anexo 3. Newcastle-Ottawa Scale adaptada para estudos observacionais transversais (extraída de HERZOG et al., 2013.)

NEWCASTLE-OTTAWA QUALITY ASSESMENT SCALE
ADAPTED FOR CROSS-SECTIONAL STUDIES

Selection: (Maximum 5 stars)

1) Representativeness of the sample:

- a) Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)
- b) Somewhat representative of the average in the target population. * (non-random sampling)
- c) Selected group of users.
- d) No description of the sampling strategy.

2) Sample size:

- a) Justified and satisfactory. *
- b) Not justified.

3) Non-respondents:

- a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. *
- b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
- c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.

4) Ascertainment of the exposure (risk factor):

- a) Validated measurement tool. **

- b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.*
- c) No description of the measurement tool.

Comparability: (Maximum 2 stars)

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.
 - a) The study controls for the most important factor (select one). *
 - b) The study control for any additional factor. *

Outcome: (Maximum 3 stars)

- 1) Assessment of the outcome:
 - a) Independent blind assessment. **
 - b) Record linkage. **
 - c) Self report. *
 - d) No description.
- 2) Statistical test:
 - a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). *
 - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

This scale has been adapted from the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for cohort studies to perform a quality assessment of cross-sectional studies for the systematic review, “Are Healthcare Workers’ Intentions to Vaccinate Related to their Knowledge, Beliefs and Attitudes? A Systematic Review”.

We have not selected one factor that is the most important for comparability, because the variables are not the same in each study. Thus, the principal factor should be identified for each study.

In our scale, we have specifically assigned one star for self-reported outcomes, because our study measures the intention to vaccinate. Two stars are given to the studies that assess the outcome with independent blind observers or with vaccination records, because these methods measure the practice of vaccination, which is the result of true intention.