

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
NARCIZO LEOPOLDO EDUARDO DA CUNHA SOBIERAY

PRÉ-ECLÂMPSIA EM GESTANTES COM COVID-19: PREVALÊNCIA, FATORES
DE RISCO, DESFECHOS PERINATAIS E MATERNNOS

Curitiba
2023

NARCIZO LEOPOLDO EDUARDO DA CUNHA SOBIERAY

PRÉ-ECLÂMPسيا EM GESTANTES COM COVID-19: PREVALÊNCIA, FATORES
DE RISCO, DESFECHOS PERINATAIS E MATERNNOS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Orientador: Professor Doutor Sérgio Lunardon
Padilha

Coorientador: Professor Doutor Newton Sérgio de
Carvalho

Curitiba
2023

S677 Sobieray, Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha
Pré-eclâmpsia em gestantes com covid-19: prevalência,
fatores de risco, desfechos perinatais e maternos [recurso
eletrônico] / Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray
– Curitiba, 2023.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências
da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Sérgio Lunardon Padilha
Coorientador: Prof. Dr. Newton Sérgio de Carvalho

1. Pré-eclâmpsia. 2. Covid-19. 3. SARS-CoV-2.
4. Gestação. 5. Fatores de risco. I. Padilha, Sérgio Lunardon
II. Carvalho, Newton Sérgio de. III. Programa de Pós-Graduação
em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da
Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **NARCIZO LEOPOLDO EDUARDO DA CUNHA SOBIERAY** intitulada: "**PRÉ-ECLÂMPZIA EM GESTANTES COM COVID-19: PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO, DESFECHOS PERINATAIS E MATERNOS**", sob orientação do Prof. Dr. SERGIO LUNARDON PADILHA, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 19 de Outubro de 2023.

Assinatura Eletrônica
22/10/2023 09:56:31.0
SERGIO LUNARDON PADILHA
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
07/12/2023 19:07:25.0
DENIS JOSE NASCIMENTO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
22/10/2023 15:45:53.0
LUCIA DE NORONHA
Avaliador Externo (DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA BÁSICA)

Assinatura Eletrônica
21/10/2023 14:20:28.0
JOSÉ GERALDO LOPES RAMOS
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Assinatura Eletrônica
20/10/2023 15:39:49.0
NEWTON SERGIO DE CARVALHO
Coorientador(a)

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese do meu doutoramento aos meus pais João Nelson (*in memoriam*) e Edith (*in memoriam*), por todos os ensinamentos que me transmitiram. À minha querida e pacienciosa esposa Jaqueline, aos filhos Raphaella e Henrique e a neta Raissa pelo suporte e carinho demonstrados durante esta trajetória.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde em nome do seu Coordenador Prof. Dr. Emilton Lima Junior e Vice-coordenadora Prof^a. Dr^a. Iara José de Messias Reason.

À Universidade Federal do Paraná, berço da minha formação e Instituição onde exerço a docência no Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde.

Ao Prof. Dr. Sérgio Lunardon Padilha pela orientação desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Newton Sérgio de Carvalho pela coorientação desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Dênis José Nascimento, Chefe do Departamento Tocoginecologia do Complexo Hospital de Clínicas (CHC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

Às Médicas Residentes do Departamento de Tocoginecologia do CHC/UFPR/EBSERH e Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças (CHNSG): Cyllian Arias Fugaça, Cynthia Fontoura Klas, Isabella Naomi Furuie, Jéssica da Silva Longo, Jullie Anne Chiste e Juliana Dias de Oliveira.

Às gestantes participantes da pesquisa de ambos os Complexos Hospitalares.

Às Equipes das Unidades Materno Infantis e das Unidades de Terapia Intensiva dos CHC/UFPR/EBSERH e CHNSG.

EPÍGRAFE

*“Divulgar ciência é ter o privilégio de ser porta-voz da
fronteira do conhecimento humano”.*

Steve Mirsky

RESUMO

A incidência de Pré-Eclâmpsia (PE) oscila entre as várias regiões do mundo, de 2 a 5%, entretanto, na pandemia de Covid-19 observou-se aumento acentuado nestes índices, o que fundamentou os objetivos desta pesquisa de conhecer a prevalência de PE em gestantes com Covid-19 e avaliar os fatores de risco para PE e os desfechos perinatais e maternos entre as gestantes com PE e sem PE. Foi conduzido um estudo tipo coorte prospectivo de 100 gestantes hospitalizadas, de dois hospitais terciários da cidade de Curitiba, diagnosticadas com Covid-19 e divididas em dois grupos: Covid-19 em gestantes com PE (PE⁺) e Covid-19 em gestantes sem PE (PE⁻). A prevalência de PE foi de 11,0%, Covid-19 grave foi o principal fator de risco para PE ($p < 0,001$) e a restrição de crescimento fetal (RCF) foi o principal desfecho perinatal das gestantes com Covid-19 e PE ($p = 0,02$), assim como a prematuridade (81,8% vs 41,6%, $p = 0,02$), o baixo peso ao nascimento (63,6% vs 24,7%, $p = 0,01$) e a necessidade de admissão do recém-nascido em unidade de terapia intensiva neonatal (63,6% vs 27,0%, $p = 0,03$). As comorbidades foram mais frequentes no grupo de gestantes com PE (63,6% vs 31,5%, $p = 0,03$), que apresentaram também risco duas vezes maior de tempo mais prolongado de internação em unidade de terapia intensiva ($p = 0,04$). Embora a mortalidade materna tenha sido quatro vezes maior entre as gestantes com PE, não foi estatisticamente significativa. A prevalência de PE em gestantes com Covid-19 foi duas a quatro vezes maior que em gestantes sem a doença e está de acordo com a reportada na maior parte da literatura científica. Covid-19 grave foi o principal fator de risco para PE, a restrição de crescimento fetal foi o principal desfecho perinatal da PE e o maior tempo de internamento em unidade de terapia intensiva foi o principal desfecho materno da PE em gestantes com Covid-19.

Palavras-Chave: Covid-19. Pré-eclâmpsia. SARS-CoV-2. Fatores de Risco. Gestação. Desfechos Perinatais. Desfechos Maternos.

ABSTRACT

The incidence of Preeclampsia (PE) fluctuates between the various regions of the world, from 2 to 5%, however in the COVID-19 pandemic there was a sharp increase in these rates, which supported the objectives of this research to know the prevalence of PE in pregnant women with COVID-19 and to evaluate risk factors for PE and perinatal and maternal outcomes among pregnant women with and without PE. A cohort prospective study was conducted with 100 hospitalized pregnant women from two tertiary hospitals in the city of Curitiba, diagnosed with COVID-19 and divided into two groups: COVID-19 in pregnant women with PE (PE+) and COVID-19 in pregnant women without PE (PE-). The prevalence of PE was 11.0%, severe COVID-19 was the main risk factor for PE ($p < 0.001$), and fetal growth restriction (FGR) was the main perinatal outcome of pregnant women with COVID-19 and PE ($p = 0.02$), as well as prematurity (81.8% vs 41.6%, $p = 0.02$), low birth weight (63.6% vs 24.7%, $p = 0.01$) and the need for admission to the newborn in a neonatal intensive care unit (63.6% vs 27.0%, $p = 0.03$). Comorbidities were more frequent in the group of pregnant women with PE (63.6% vs 31.5%, $p = 0.03$), who also had twice the risk of a longer stay in the intensive care unit ($p = 0.04$). Although maternal mortality was four times higher among pregnant women with PE, it was not statistically significant. The prevalence of PE in pregnant women with COVID-19 was two to four times higher than in pregnant women without the disease and is in line with what is reported in most of the scientific literature. Severe COVID-19 was the main risk factor for PE, fetal growth restriction was the main perinatal outcome of PE, and the long length of stay in the intensive care unit was the main maternal outcome of PE in pregnant women with COVID-19.

Keywords: COVID-19; Preeclampsia; SARS-CoV-2; Risk factors; Pregnancy; Perinatal Outcomes. Maternal Outcomes.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 – MORTALIDADE MATERNA NO BRASIL (2016-2021)..... | 22 |
| FIGURA 2 – ILUSTRAÇÃO DO CICLO DE VIDA DO SARS-CoV-2..... | 25 |
| FIGURA 3 – IMAGEM DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA CORADO COM TOLUIDINA AZUL MOSTRANDO O VILO TERMINAL E VASOS FETAIS..... | 26 |
| FIGURA 4 – IMAGEM DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA MOSTRANDO UM VIRION INVADINDO O SINCICIOTROFOBLASTO | 27 |
| FIGURA 5 – IMAGEM DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA MOSTRANDO A CAMADA TROFOBLÁSTICA NO NÚCLEO MESENQUIMAL DO VILO TERMINAL ONDE SE VÊ UM VIRION NOS PROCESSOS CELULARES DO TROFOBLASTO..... | 27 |
| FIGURA 6 – ILUSTRAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS DA COVID-19 EM GESTANTES | 28 |
| FIGURA 7 – ILUSTRAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA COVID-19 EM GESTANTES | 29 |
| FIGURA 8 – ILUSTRAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS DA COVID-19 EM GESTANTES..... | 29 |
| FIGURA 9 – ILUSTRAÇÃO DA FISIOPATOLOGIA DOS SARS-CoV-2 | 31 |
| FIGURA 10 – SELEÇÃO DE PARTICIPANTES E AMOSTRA DE ESTUDO..... | 43 |
| FIGURA 11 – ILUSTRAÇÃO DA COVID-19, PRÉ-ECLÂMPسيا, DESFECHOS MATERNS E PERINATAIS | 61 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| GRÁFICO 1 – <i>FOREST PLOT</i> DOS FATORES DE RISCO GESTACIONAIS E GRAVIDADE DA COVID-19 PARA PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 50 |
| GRÁFICO 2 – <i>FOREST PLOT</i> DOS DESFECHOS PERINATAIS DAS GESTANTES COM COVID-19 E PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNG (2020-2021)..... | 53 |
| GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA CLASSIFICAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL DOS RECÉM-NASCIDOS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 54 |
| GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DO PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 55 |
| GRÁFICO 5 – PROBABILIDADE DE SOBREVIDA FETAL DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 55 |
| GRÁFICO 6 – <i>FOREST PLOT</i> DOS DESFECHOS MATERNS DAS GESTANTES COM COVID-19 E PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 58 |
| GRÁFICO 7 – PROBABILIDADE DE SOBREVIDA DAS GESTANTES DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا– CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 58 |
| GRÁFICO 8 – FREQUÊNCIA DE PRÉ-ECLÂMPسيا EM GESTANTES COM COVID-19..... | 62 |
| GRÁFICO 9 – FREQUÊNCIA DE DIABETES GESTACIONAL EM GESTANTES COM COVID-19..... | 65 |
| GRÁFICO 10 – FREQUÊNCIA DE OBESIDADE EM GESTANTES COM COVID-19..... | 65 |
| GRÁFICO 11 – FREQUÊNCIA DE INTERNAMENTOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DAS GESTANTES COM COVID-19..... | 66 |

| | |
|---|----|
| GRÁFICO 12 – FREQUÊNCIA DE PARTO CESÁREA EM GESTANTES COM COVID-19..... | 67 |
| GRÁFICO 13 – FREQUÊNCIA DE PREMATURIDADE EM GESTANTES COM COVID-19..... | 69 |
| GRÁFICO 14 – FREQUÊNCIA DE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL EM GESTANTES COM COVID-19..... | 70 |
| GRÁFICO 15 – FREQUÊNCIA DE BAIXO PESO AO NASCIMENTO EM GESTANTES COM COVID-19 | 71 |
| GRÁFICO 16 – FREQUÊNCIA DE ADMISSÃO DO RECÉM-NASCIDO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL EM GESTANTES COM COVID-19 | 72 |
| GRÁFICO 17 – FREQUÊNCIA DE MORTE EM GESTANTES COM COVID-19 | 74 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| QUADRO 1 – CHANCE DE PRÉ-ECLÂMPسيا ASSOCIADA A COVID-19 EM GESTANTES..... | 62 |
| QUADRO 2 – CHANCE DE ADMISSÃO DE GESTANTES COM COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA | 67 |
| QUADRO 3 - CHANCE DE PARTO CESÁREA EM GESTANTES COM COVID-19 | 67 |
| QUADRO 4 – CHANCE DE PREMATURIDADE EM GESTANTES COM COVID-19..... | 69 |
| QUADRO 5 – CHANCE DE BAIXO PESO AO NASCIMENTO EM GESTANTES COM COVID-19..... | 71 |
| QUADRO 6 – CHANCE DE ADMISSÃO DO RECÉM-NASCIDO DE GESTANTES COM COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL..... | 71 |
| QUADRO 7 – CHANCE DE MORTALIDADE PERINATAL EM GESTANTES COM COVID-19..... | 72 |
| QUADRO 8 – CHANCE DE MORTALIDADE MATERNA ASSOCIADA A COVID-19 EM GESTANTES | 74 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES E COVID-19 GRAVE – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 48 |
| TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DA COVID-19 NAS GESTANTES – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 49 |
| TABELA 3 – FATORES DE RISCO GESTACIONAIS E GRAVIDADE DA COVID-19 PARA PRÉ-ECLÂMPسيا- CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 49 |
| TABELA 4 – DESFECHOS PERINATAIS DAS GESTANTES COM COVID-19 – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 51 |
| TABELA 5 - DETECÇÃO DO SARS-CoV-2 (PCR-RT) DE GESTANTES COM COVID-19 E POSSIBILIDADE DE TRANSMISSÃO VERTICAL – CHC/UFPR/EBSERH/CHNSG (2020-2021)..... | 52 |
| TABELA 6 – DESFECHOS PERINATAIS DAS GESTANTES COM COVID-19 E PRÉ-ECLÂMPسيا - CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 53 |
| TABELA 7 – ÓBITOS MATERNNOS DAS GESTANTES COM COVID-19 – CHC/UFPR/EBSERH-CHNSG (2020-2021)..... | 56 |
| TABELA 8 – DESFECHOS MATERNNOS DAS GESTANTES COM COVID-19 – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)..... | 57 |
| TABELA 9 – PREVALÊNCIA DE PRÉ-ECLÂMPسيا – COMPARAÇÃO COM A LITERATURA..... | 59 |

LISTA DE ABREVIATURAS E/OU SIGLAS

| | | |
|------------------|---|---|
| AGHU | - | Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários |
| aHR | - | <i>Adjusted Hazard Ratio</i> |
| ALT | - | Alanina Aminotransferase |
| ANVISA | - | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AST | - | Aspartato Aminotransferase |
| BI | - | Bilirrubina Indireta |
| BT | - | Bilirrubina Total |
| CAAE | - | Certificado de Apresentação de Apreciação Ética |
| CD4 | - | <i>Cluster of Differentiation</i> ou Subpopulação Linfocitária 4 |
| CDC | - | Centro de Controle e Prevenção de Doenças |
| CHC | - | Complexo Hospital de Clínicas |
| CHNSG | - | Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças |
| CLHLS | - | Síndrome HELLP-like ligada a Covid-19 |
| COVID-19 | - | <i>Corona Virus Disease 2019</i> |
| DNAse | - | Enzima Desoxiribonuclease |
| E | - | Proteína do Envelope |
| EBSERH | - | Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares |
| ECA-2 | - | Receptores da Enzima de Conversão da Angiotensina II |
| ERGIC | - | Compartimento Intermediário do Complexo de Golgi |
| ESPII | - | Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional |
| EUA | - | Estados Unidos da América |
| FiO ₂ | - | Fração Inspirada de Oxigênio |
| HELLP | - | H de <i>Hemolysis</i> , EL de <i>Elevated Liver Enzymes</i> , LP de <i>Low Platelet Count</i> |
| IC | - | Intervalo de Confiança |
| IgA | - | Imunoglobulina A |
| IgG | - | Imunoglobulina G |
| IgM | - | Imunoglobulina M |
| LDH | - | Desidrogenase Láctica |
| M | - | Proteína de Membrana |
| MS | - | Ministério da Saúde |

| | | |
|------------------|---|---|
| MERS | - | <i>Midle East Respiratory Syndrome</i> |
| mmHg | - | Milímetros de Mercúrio |
| N | - | Nucleocapsídeo |
| NHS | - | <i>National Health Service</i> |
| NSPS | - | Proteínas Não Estruturais |
| OMS | - | Organização Mundial da Saúde |
| OR | - | <i>Odds Ratio</i> |
| ORa | - | <i>Odds Ratio</i> agrupado |
| ORF1a | - | Gene do Genoma do SARS-CoV-2 |
| PA | - | Pressão Arterial |
| PaO ₂ | - | Pressão Parcial de Oxigênio |
| PE | - | Pré-eclâmpsia |
| PE+ | - | Grupo de Gestantes com Covid-19 com Pré-Eclâmpsia |
| PE- | - | Grupo de Gestantes com Covid-19 sem Pré-Eclâmpsia |
| PFE | - | Peso Fetal Estimado |
| PIGF | - | Fator de Crescimento Placentário |
| RCF | - | Restrição de Crescimento Fetal |
| RMM | - | Razão de Mortalidade Materna |
| RN | - | Recém-nascido |
| RNA | - | Ácido Ribonucleico |
| RNAse | - | Enzima Ribonuclease |
| RR | - | Risco Relativo |
| RT-PCR | - | Reação da Transcriptase Reversa Seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase |
| RUPREME | - | Ruptura Prematura de Membranas Amnióticas Espontânea |
| S | - | Proteína S |
| SARS-CoV-2 | - | Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave |
| sFlt-1 | - | Tirosina Quinase-1 Solúvel Tipo FMS |
| SIH | - | Sistema de Informação Hospitalar |
| SIM | - | Sistema de Informação de Mortalidade |
| SRAA | - | Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona |
| SRAG | - | Síndrome Respiratória Aguda Grave |
| TAC | - | Tomografia Axial Computadorizada |
| TGO | - | Transaminase Oxalacética |

| | | |
|---------|---|--|
| TGP | - | Transaminase Pirúvica |
| TMPRSS2 | - | Serina Transmembrana 2 |
| UFPR | - | Universidade Federal do Paraná |
| UtAPI | - | Índice de Pulsatilidade da Artéria Uterina |
| UTI | - | Unidade de Terapia Intensiva |
| UTIN | - | Unidade de Terapia Intensiva Neonatal |
| VEGF | - | Fator de Crescimento Endotelial |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 20 |
| 1.1 OBJETIVOS | 21 |
| 1.1.1 Objetivo geral | 21 |
| 1.1.2 Objetivos específicos..... | 21 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA | 22 |
| 2.1 A PANDEMIA DE COVID-19 E A GESTAÇÃO | 22 |
| 2.2 COMO O SARS-COV-2 SE COMPORTA NA GESTAÇÃO | 23 |
| 2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19 NA GESTAÇÃO | 28 |
| 2.4 FATORES DE RISCO E EVOLUÇÃO CLÍNICA DA COVID-19 NA GESTAÇÃO | 30 |
| 2.5 PRÉ-ECLÂMPsia E COVID-19 | 35 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 39 |
| 3.1 TIPO DO ESTUDO..... | 39 |
| 3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO | 39 |
| 3.3. HIPÓTESE DE ESTUDO | 39 |
| 3.4 POPULAÇÃO FONTE | 39 |
| 3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO..... | 40 |
| 3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 42 |
| 3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRA | 42 |
| 3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO..... | 43 |
| 3.9 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS | 45 |
| 3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA | 45 |
| 3.11 ÉTICA EM PESQUISA | 46 |
| 3.12 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA..... | 47 |
| 3.13 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS | 47 |

| | |
|---|------------|
| 4 RESULTADOS | 48 |
| 4.1 CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES E GRAVIDADE DA COVID-19..... | 48 |
| 4.2 DESFECHOS PERINATAIS..... | 50 |
| 4.3 DESFECHOS MATERNOS..... | 56 |
| 4.4 PREVALÊNCIA DE PRÉ-ECLÂMPسيا NA LITERATURA..... | 59 |
| 5 DISCUSSÃO | 60 |
| 5.1 PREVALÊNCIA DE PRÉ-ECLÂMPسيا..... | 60 |
| 5.2 CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES E DA COVID-19 NA GESTAÇÃO..... | 64 |
| 5.3 DESFECHOS PERINATAIS NA COVID-19..... | 66 |
| 5.4 DESFECHOS MATERNOS NA COVID-19..... | 73 |
| 5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO..... | 75 |
| 6 CONCLUSÕES | 76 |
| REFERÊNCIAS | 77 |
| APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CHCUFPR/EBSERH | 88 |
| APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CHNSG | 90 |
| APÊNDICE 3 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 92 |
| ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CHC/UFPR/EBSERH | 96 |
| PRODUÇÃO ACADÊMICA 1 – ARTIGO SUBMETIDO PARA APRECIÇÃO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CIENTÍFICA “JOURNAL OBSTETRICS GYNAECOLOGY CANADA”: PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19: EPIDEMIOLOGICAL DATA WITH FOCUS ON PREDICTOR FACTORS AND OUTCOMES FROM TWO TERTIARY HOSPITALS IN SOUTHERN BRAZIL | 100 |
| PRODUÇÃO ACADÊMICA 2 – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA CIENTÍFICA EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRIC & GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY, 2023: HELLP SYNDROME AND COVID-19: A | |

| | |
|--|-----|
| <i>MINOR REVISION OF A POSSIBLE NEW “COVID-19 LINKED HELLP-LIKE SYNDROME”</i> | 101 |
| <i>PRODUÇÃO ACADÊMICA 3 – ARTICO PUBLICADO NA GAZZETTA MEDICA ITALIANA, 2023: MATERNAL AND PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19: A COMPARATIVE STUDY BETWEEN MILD AND SEVERE DISEASE IN SOUTH BRAZIL</i> | 102 |
| <i>PRODUÇÃO ACADÊMICA 4 – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA CIENTÍFICA JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE, 2021: SARS-CoV-2 IN ASYMTOMATIC PREGNANT WOMEN IN SOUTH BRAZIL: RT-PCR AND SEROLOGICAL DETECTION</i> | 103 |

1 INTRODUÇÃO

Em 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) recebeu o primeiro alerta sobre vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na República Popular da China. Após uma semana, em 7 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas confirmaram a identificação de um novo tipo de coronavírus, diferente daquele responsável pela segunda principal causa de resfriados comuns até então. Em 30 de janeiro de 2020 a OMS declarou, pela 6ª vez na história, que o surto do novo coronavírus se constituía em Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), o mais alto nível de alerta da Organização. Em 11 de fevereiro de 2020, esta nova cepa recebeu a denominação de SARS-CoV-2, o coronavírus responsável pela doença Covid-19 e em 11 de março de 2020 a Covid-19 foi declarada pela OMS como uma pandemia.

No Brasil, o primeiro caso de Covid-19 foi notificado em 26 de fevereiro de 2020 (BRASIL, 2020), o primeiro óbito registrado no Brasil em 12 de março de 2020 e, como uma tragédia invisível, foram registrados 124 óbitos maternos por Covid-19, desde esta data até junho de 2020, o maior número já relatado na literatura. Refletindo uma taxa de mortalidade de 12,7% e muito relacionada a falta de acesso aos serviços de saúde estruturados como secundários e terciários, em especial nas regiões mais distantes do país (TAKEMOTO et al., 2020; SOUZA; AMORIM, 2021).

A Covid-19, causada por esta nova cepa, é uma infecção respiratória aguda com transmissibilidade elevada e potencialmente grave. Mas apesar de ser uma doença primariamente respiratória, possui efeitos sistêmicos importantes como hipertensão arterial, trombocitopenia e impacto em órgãos como o fígado e rins, entre outros. Este perfil clínico fez emergir um desafio de diagnóstico diferencial em obstetrícia dado à sobreposição de sinais e sintomas da pré-eclâmpsia (PE) em mulheres grávidas com Covid-19.

A via comum está na disfunção endotelial, inflamação intravascular sistêmica [predomínio de citocinas pró-inflamatórias, interleucinas (IL) IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 e fator de necrose tumoral-alpha (TNF-alpha)], proteinúria, ativação da trombina e hipertensão, que são características fundamentais da fisiopatologia da PE. As citocinas inflamatórias ativam os linfócitos B e aumentam a produção de autoanticorpos para o receptor tipo 1 da angiotensina 2, aumento da endotelina-1 e da expressão da tirosina quinase-1 solúvel tipo FMS (sFlt-1-tirosino-quinase)

(CAMPBELL; LaMARCA; CUNNIGHAN, 2018), além do aumento do estresse oxidativo, do desbalanço vasoativo, vasoconstrição, má perfusão placentária, ativação das plaquetas e da cascata da coagulação (BURTON; JAUNIAUX, 2004; SANCHEZ-ARAUGUREN et al., 2014). Por isso, a relação causal e fisiopatológica entre a Covid-19 e a PE deve ser considerada (LAI et al., 2021).

A incidência de PE oscila entre as várias regiões do mundo, de 2 a 5%, variando também de acordo com a idade gestacional, sendo menor antes de 34 semanas, denominada PE precoce (0,3%) e maior com 34 semanas ou mais de gestação (2,7%), denominada PE tardia (LISONKOVA et al., 2014). Mas o que se viu na pandemia de Covid-19 foi um aumento da incidência em cerca de 3 vezes e aumento na mortalidade materna apontada como 70% maior, o que fundamentou os objetivos desta pesquisa, de estimar a prevalência e investigar os fatores associados ao desenvolvimento de PE em gestantes com Covid-19.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Comparar as taxas de prevalência da PE e investigar a associação de fatores de risco, desfechos perinatais e maternos em gestantes com Covid-19, nos grupos com e sem PE.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Comparar as taxas de prevalência e dados epidemiológicos da PE em gestantes com Covid-19 com a literatura científica;
- b) Identificar os fatores de risco gestacionais e da Covid-19 para a ocorrência de PE;
- c) Investigar os desfechos perinatais associados à presença de PE;
- d) Investigar os desfechos maternos associados à presença de PE.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A PANDEMIA DE COVID-19 E A GESTAÇÃO

Em 26 de fevereiro de 2020, o primeiro caso de Covid-19 foi notificado no Brasil e a pandemia se espalhou pelo mundo de forma acelerada, acendendo uma preocupação entre médicos obstetras sobre o impacto de uma doença desconhecida e de rápido avanço sobre as gestantes. Em dezembro de 2021 um total de 21.184.824 casos de infecção pelo SARS-CoV-2 foi registrado no Brasil, com 616.691 mortes. Com dois picos, um na 30ª semana epidemiológica de 2020 e outro na 12ª semana epidemiológica de 2021, observou-se, no município de Curitiba, no estado do Paraná, maior mortalidade entre mulheres gestantes, especialmente naquelas com comorbidades e com a variante P.1 do vírus, além de pior evolução neonatal (CURITIBA, 2022). O gráfico a seguir ilustra a Razão de Mortalidade Materna (RMM) no Brasil, no período de 2016 a 2021 (Figura 1).

FIGURA 1 – MORTALIDADE MATERNA NO BRASIL (2016-2021)



FONTE: Sistema de Informação sobre Mortalidade – Ministério da Saúde (Brasil)

NOTA: RMM: Razão de mortalidade materna NV: Nascidos vivos

Atento à redução da mortalidade materna e em direção a uma das prioridades de objetivos da agenda de 2030 de Desenvolvimento Sustentável (WHO, 2023), o Brasil implementou medidas para reduzir esta mortalidade desde os anos 80, com observação de diminuição acentuada entre 1990 e 1999, um padrão de estabilidade visto entre 2000 e 2013, seguido de pequeno aumento até o ano de 2019, tendo a PE como a principal causa de morte materna. Este cenário se modificou significativamente, com elevação importante, apontada como até 70% maior durante a pandemia de Covid-19. Com diferenças regionais, em um país continental, não há dúvida que muitos fatores contribuíram para isto, como a maior dificuldade de acesso

aos serviços públicos de saúde e menor frequência de acompanhamento pré-natal, possivelmente associados à sobrecarga vista nos diferentes sistemas de saúde, isolamento social e relutância das pacientes em comparecer ou procurar assistência médica por medo de contaminação, entre tantos outros aspectos socioeconômicos, políticos e culturais.

A vacinação contra o SARS-CoV-2 se iniciou no Brasil em janeiro de 2021, de forma lenta e assíncrona, e a inclusão de gestantes no calendário vacinal se deu somente em maio de 2021. Em Curitiba, contribuiu para significativa diminuição dos internamentos e das mortes de gestantes a partir do 2º semestre de 2021, quando um maior número de gestantes teve acesso às vacinas de RNAm BioNTech (Pfizer®)¹ ou da vacina de vírus mortos CoronaVac (SINOVAC®)², que foram recomendadas pelo Ministério da Saúde (MS) e aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para utilização segura nesta população.

Durante a Pandemia de Covid-19, entre os principais fatores associados à maiores taxas de nascimentos prematuros, óbitos fetais, baixo peso ao nascimento e aumento da mortalidade materna, estiveram a falha no diagnóstico precoce e manejo das complicações da Covid-19 na gestação e a PE foi causa da morte em 7 a 15% dos casos (SCHELER et al., 2022).

2.2 COMO O SARS-COV-2 SE COMPORTA NA GESTAÇÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia única, com genoma de cerca de 26 a 30 kilobases e diâmetro de 80-120 nanômetros. O vírus é composto por quatro proteínas estruturais: proteína *spike* (S), proteína de membrana (M), proteína nucleocapsídeo (N) e a proteína do envelope (E). O seu ciclo de vida pode ser dividido em várias fases, das quais a fixação e entrada na célula é a fase crucial. Existe forte tropismo da proteína *spike* com os receptores da enzima de conversão da angiotensina II (receptor ECA-2). O receptor ECA-2 é uma proteína transmembrana na superfície da maioria das células, com alta expressão dentro dos pneumócitos do tipo II, enterócitos, células endoteliais e células musculares lisas de artérias. A ligação ao ECA-2 é necessária, para proteases de células hospedeiras, para desencadear uma mudança na conformação das proteínas S (*priming*). A

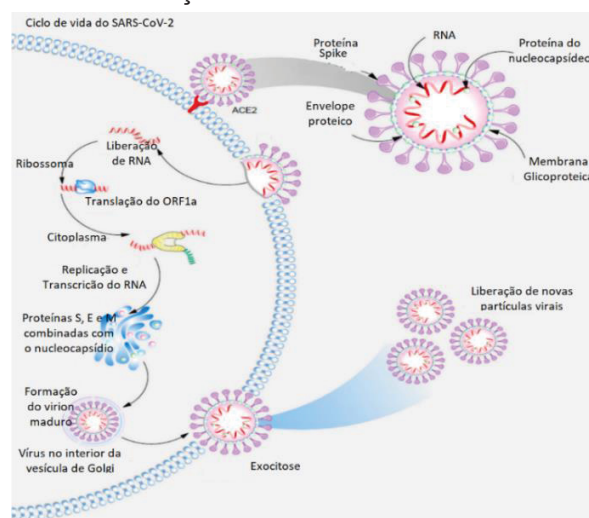
¹ Pfizer – Empresa farmacêutica multinacional com sede em Nova Iorque.

² SINOVAC – Empresa farmacêutica com sede em Pequim.

protease de interesse na infecção pela SARS-CoV-2 é a serina transmembrana 2 (TMPRSS2), que realiza a clivagem proteolítica da proteína S e expõe o peptídeo de fusão, que pode fundir-se com a membrana celular e puxar a partícula viral na membrana celular, permitindo-lhe, assim, libertar o genoma viral para a célula hospedeira. Após a entrada na célula, o RNA viral é tratado como uma transcrição e facilita a tradução do ORF1a (gene do genoma do SARS-CoV-2), produzindo poliproteína pp1a. A estrutura do ORF1a provoca mudança nos ribossomas na célula infectada e produz a poliproteína pp1ab. Devido à sua função autoproteolítica, ambas as proteínas geram outras proteínas não-estruturais (NSPs) que estabelecem um comportamento para formar novos virions. O RNA genômico torna-se, então, um modelo para a sintetização de um novo genoma de RNA completo do SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 é, então, submetido à montagem do virion no compartimento intermediário do Complexo de Golgi (ERGIC), com a proteína da membrana (M) do SARS-CoV-2 atuando como uma mediadora no processo. Esta proteína é crucial para a ligação de proteínas e para formar uma espécie de andaime do virion que pode atrair e ligar-se a outros complexos proteicos virais. Posteriormente, as partículas virais presentes no ERGIC são transportadas por vesículas com paredes lisas e libertadas por exocitose. O ciclo de vida do SARS-CoV-2 está ilustrado na Figura 2 (CELEWICZ et al., 2021).

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por gotículas respiratórias expelidas durante exposição “face-a-face”, como fala, tosse ou espirros e portadores assintomáticos e pré-sintomáticos também podem transmitir o vírus. A carga viral no trato respiratório superior parece ter maior pico no momento do início dos sintomas e a transmissão viral começa aproximadamente dois a três dias antes. Embora o ácido nucleico viral possa ser detectado em *swabs* faríngeos por até seis semanas depois do início da doença, muitos estudos sugerem que as culturas são geralmente negativas oito dias após o início dos sintomas. Esta informação é suportada por estudos epidemiológicos que têm demonstrado que a transmissão não ocorre em exposição após cinco dias de sintomas encerrados (WIERSINGA et al., 2020).

FIGURA 2 – ILUSTRAÇÃO DO CICLO DE VIDA DO SARS-CoV-2



FONTE: Celewicz et al. (2021)

No início da infecção, o SARS-CoV-2 tem como alvo as células epiteliais nasais, brônquicas e pneumócitos, e se liga aos receptores ECA-2 e TMPRSS2 1, 2, 3, que permitem a entrada do vírus nas células hospedeiras. Em estágios avançados da infecção, quando a replicação viral se acelera, a integridade da barreira epitelial-endotelial é comprometida e o SARS-CoV-2 infecta as células do endotélio capilar pulmonar, acentuando a resposta inflamatória e desencadeando influxo de neutrófilos e monócitos. Desenvolvem-se infiltrados intersticiais inflamatórios mononucleares e edema, que aparecem como opacidades em vidro-fosco nas imagens de tomografia axial computadorizada (TAC) do tórax. A seguir surge o edema pulmonar, preenchendo os espaços alveolares, com formação de membrana hialina, compatível com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em fase inicial. O angioedema pulmonar, dependente de bradicinina, pode contribuir com a doença. Na forma grave ocorre ativação fulminante da cascata de coagulação e consumo de fatores de coagulação, além de complicações trombóticas por formação de microtrombos de tecidos pulmonares e células endoteliais. O desenvolvimento de sepse viral pode contribuir ainda mais para a falência de múltiplos órgãos (WIERSINGA et al., 2020). Assim, a ruptura da barreira endotelial, a transmissão disfuncional de oxigênio alvéolo-capilar e a capacidade prejudicada de difusão de oxigênio são aspectos comuns na Covid-19.

Algumas alterações fisiológicas que ocorrem na gestação podem contribuir com o curso da Covid-19. Do ponto de vista cardiovascular, a gestante apresenta maior volume de sangue circulante, com hemodiluição, por maior aumento do soro do

que de células vermelhas. Há maior fração de ejeção e da frequência cardíaca e menor retorno venoso. A pressão arterial (PA) também diminui, dado ao aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Do ponto de vista respiratório, a ação da progesterona leva a edema e hiperemia das mucosas da nasofaringe, laringe, traqueia e brônquios, que pode piorar mesmo em infecções virais leves. Há ainda diminuição da capacidade residual funcional, em função da elevação do diafragma. A gestação exige, ainda, um equilíbrio único entre uma tolerância imunológica a um aloenxerto, o feto, e a preservação de uma resposta imunológica a eventuais invasores virais, bacterianos ou fúngicos. As alterações não são somente locais, mas sistêmicas, e variam conforme a idade gestacional, o que pode ser um fator determinante do curso da Covid-19, na dependência da fase da gestação (CELEWICZ et al., 2021).

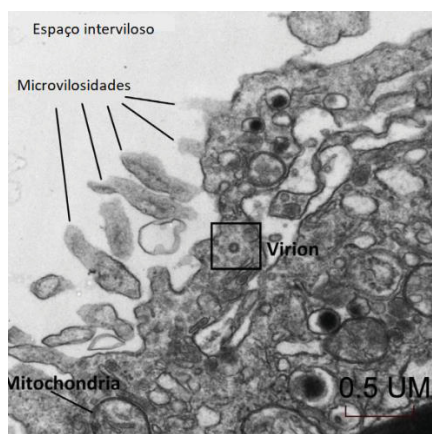
Pouco se sabe sobre a patologia placentária na infecção pelo SARSCoV-2, mas a literatura atual sugere que não há alterações específicas na placenta de gestantes infectadas. Os achados mais comumente encontrados são deposição de fibrina e recrutamento intenso de infiltrados inflamatórios e, em comparação com os controles, maior probabilidade de presença de trombos intervilosos e, ao mesmo tempo, uma característica de má perfusão vascular materna, aglutinação de vilos e trombos subcoriônicos (ALGARROBA et al., 2020). Estes autores apresentaram, pela primeira vez, imagens do SARS-CoV-2 na placenta humana, com vilosidades coriônicas maduras, edema viloso focal e uma área de vasculopatia decidual na superfície materna. As Figuras de 3 a 5 contém imagens realizadas com microscopia eletrônica, mostrando a invasão viral.

FIGURA 3 – IMAGEM DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA CORADO COM TOLUIDINA AZUL MOSTRANDO O VILO TERMINAL E VASOS FETAIS



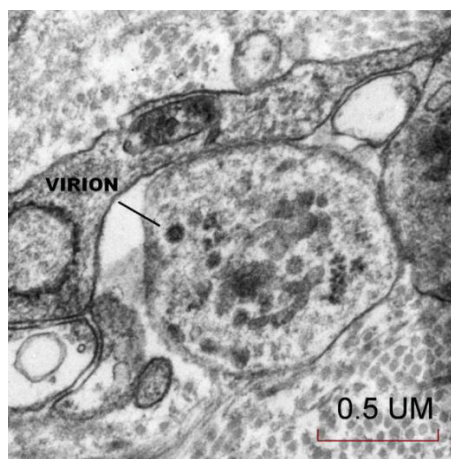
FONTE: Algarroba et al. (2020)

FIGURA 4 – IMAGEM DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA MOSTRANDO UM VIRION INVADINDO O SINCICIOTROFOBASTO



FONTE: Algarroba et al. (2020)

FIGURA 5 – IMAGEM DE MICROSCOPIA ELETRÔNICA MOSTRANDO A CAMADA TROFOBLÁSTICA NO NÚCLEO MESENQUIMAL DO VILO TERMINAL ONDE SE VÊ UM VIRION NOS PROCESSOS CELULARES DO TROFOBASTO



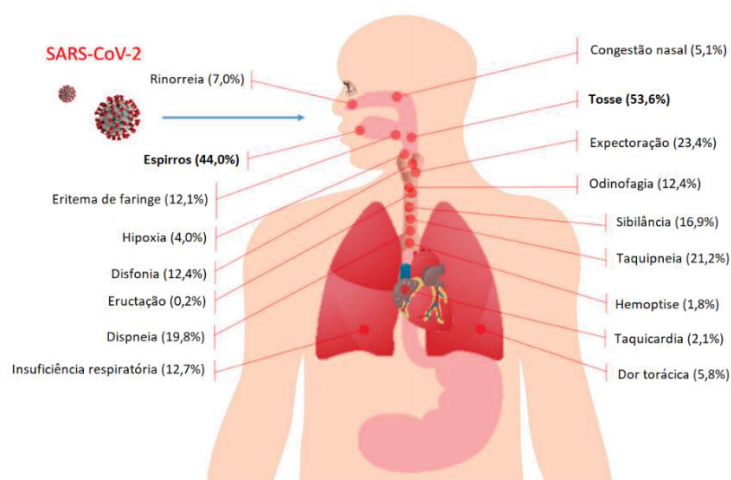
FONTE: Algarroba et al. (2020)

Wong et al. (2022) também observaram vasculopatia de decídua, trombose e intervillite histiocitária crônica e que doença ativa ($p = 0,02$), sintomática ($p = 0,03$), grave ($p < 0,01$) e inflamação placentária ($p = 0,01$) estiveram associadas ao maior risco de parto prematuro. As alterações placentárias e doença materna grave estiveram também associadas à pior condição de nascimento do recém-nascido (RN) ($p = 0,01$) e à mortalidade materna ($p = 0,02$). Deposição de fibrina, intenso recrutamento de infiltrado inflamatório e achados de má perfusão materna e fetal também foram observados por Leal, Maciel e Macedo (2021). Rebutini et al. (2021) também relataram intervillite histiocitária crônica.

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA COVID-19 NA GESTAÇÃO

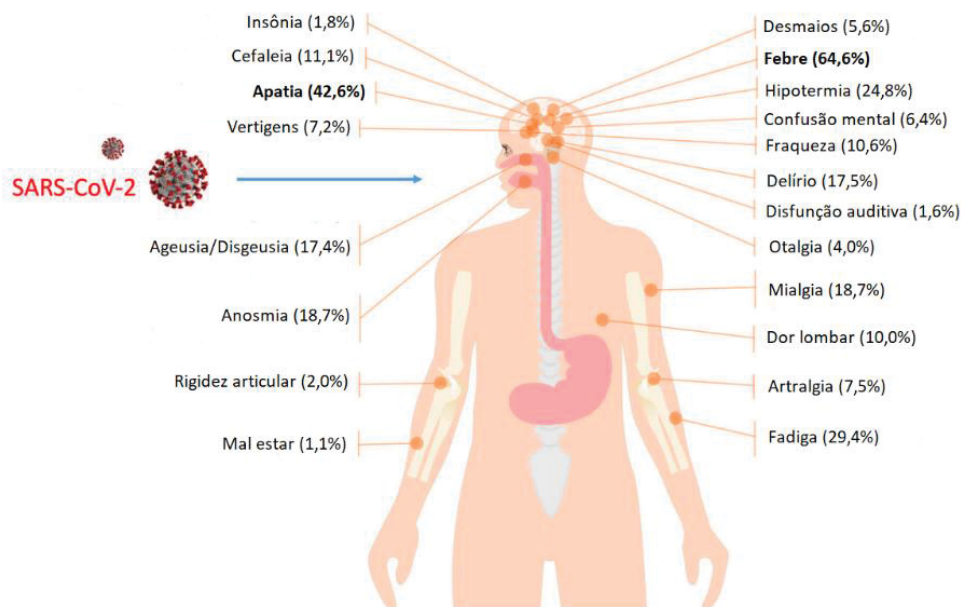
Pelo menos 14 revisões sistemáticas nos últimos 4 anos trazem as principais características e manifestações da Covid-19 em gestantes (YAP et al., 2020; ALLOTEY et al., 2020; MUHIDIN, MOGHADAM; VIZHEH et al., 2020; MASCARENHAS et al., 2020; YEE et al., 2020; HAN et al., 2020; HASSANIPOUR et al., 2020; MIRBEYK; SAGHAZADEH; REZAEI, 2021; JAFARI et al., 2021; DHIR et al., 2021; SOHEILI et al., 2022; AKBAR et al., 2022; KARAÇAM et al., 2022; LUO et al., 2022). O estudo mais recente de Luo et al., publicado em junho de 2022, resume, em ilustrações, as principais manifestações respiratórias, neurológicas e gastrointestinais identificadas de 102 revisões sistemáticas e meta-análises. Entre as respiratórias destacam-se a tosse (53,6%) e espirros (44,0%) (Figura 6), entre as neurológicas febre (64,6%) e apatia (42,6%) (Figura 7) e entre as gastrointestinais, anorexia (12,9%) e hematemesa (9,1%) (Figura 8). Mullins et al. (2020) e Karaçam et al. (2022), entre outros autores, encontraram que cerca de 35% das gestantes com Covid-19 foram assintomáticas.

FIGURA 6 – ILUSTRAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS DA COVID-19 EM GESTANTES



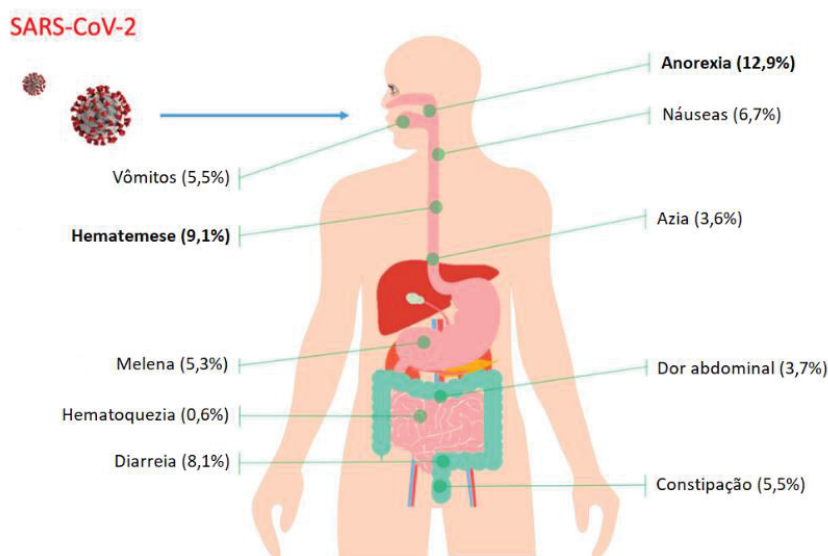
FONTE: Luo et al. (2022)

FIGURA 7 – ILUSTRAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS DA COVID-19 EM GESTANTES



FONTE: Luo et al. (2022)

FIGURA 8 – ILUSTRAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS DA COVID-19 EM GESTANTES



FONTE: Luo et al. (2022)

Os estudos apontam, também, que os sintomas das gestantes com Covid-19 são semelhantes à de mulheres não grávidas. Entre eles, destaca-se a revisão sistemática de Jafari et al. (2020) com 10.000 gestantes e 128.176 não-gestantes, indicando frequência semelhante de febre (75,5% vs 74,0%) e tosse (48,5% vs 53,5%). Entretanto, gestantes tiveram menor chance de apresentar tosse (OR = 0,71%, IC 95% = 0,67-0,75), fadiga (OR = 0,58, IC 95% = 0,54-0,61), odinofagia

(OR = 0,66, IC 95% = 0,61-0,70), cefaléia (OR = 0,55, IC 95% = 0,55-0,58) e diarreia (OR = 0,46, IC 95% = 0,40-0,51). Em relação ao exame de imagem torácica, a mais frequente foi a opacidade pulmonar em vidro fosco (57,0% vs 76,0%) e laboratorialmente observaram maior frequência de leucocitose (27,0% vs 14,0%), trombocitopenia (18,0% vs 12,5%) e menor proporção de aumento da proteína C reativa (52,0% vs 81,0%). Leucopenia e linfopenia tiveram frequências semelhantes entre gestantes e não gestantes.

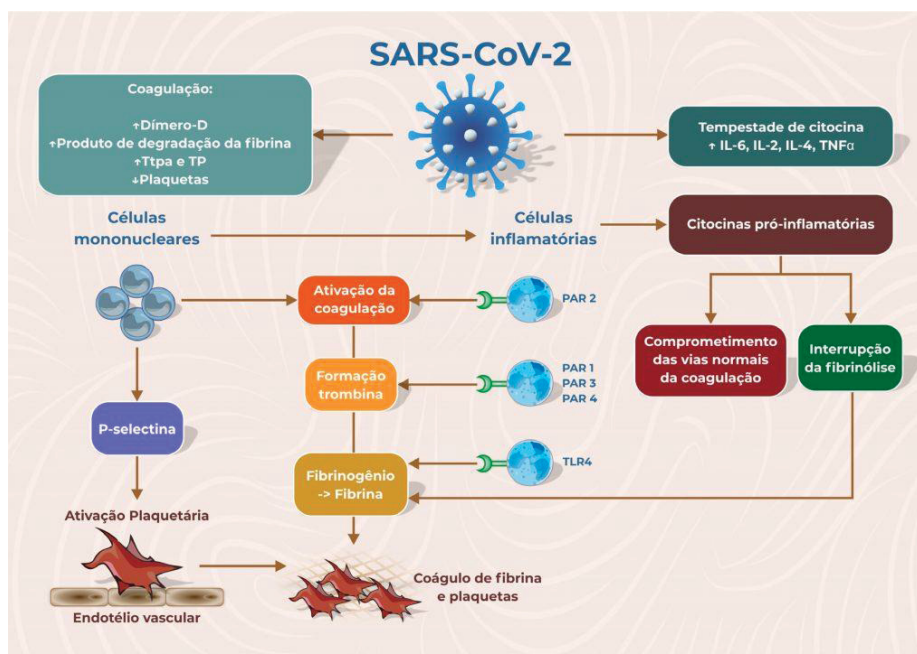
2.4 FATORES DE RISCO E EVOLUÇÃO CLÍNICA DA COVID-19 NA GESTAÇÃO

No que se refere à evolução da doença, fatores de risco e desfechos maternos em gestantes com Covid-19, os estudos indicam que entre os desfechos maternos há, especialmente, maior risco de necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), de suporte ventilatório e maior mortalidade materna. Entre os fatores de risco destacam-se o diabetes gestacional, obesidade, hipertensão arterial crônica e PE superposta, doenças pré-existentes, idade superior à 35 anos e raça não-branca.

Mas na recente revisão sistemática e meta-análise de Wang et al. (2022) o risco relativo (RR) agrupado indicou que a gestação não esteve associada significativamente ao maior risco de morte (RR = 1,31, IC 95% = 0,77-2,24). Já para admissão em UTI o risco foi maior do que em não-gestantes (RR = 2,23, IC 95% = 1,58-3,16), assim como para o suporte ventilatório (RR = 2,13, IC 95% = 1,06-4,28).

Durante a gestação existe um estado de imunossupressão, por meio de inibição da atividade das células T, o que determina maior vulnerabilidade à infecção viral. Além disso, alterações fisiológicas, anatômicas e bioquímicas levam a um estado de aumento do consumo de oxigênio e do ritmo cardíaco, além de retificação diafragmática. Estas condições podem interferir na depuração de agentes infecciosos e favorecer a gravidade da infecção, com piores resultados clínicos, especialmente no início e no final da gestação, onde a marca proeminente é um estado pró-inflamatório, quando o SARS-CoV-2 pode provocar uma tempestade inflamatória (WANG et al., 2022) (Figura 9).

FIGURA 9 – ILUSTRAÇÃO DA FISIOPATOLOGIA DOS SARS-CoV-2



FONTE: Nascimento et al. (2020)

NOTA: O novo coronavírus, SARS-CoV-2 ativa o processo inflamatório e trombótico, e a infecção por ele causada está relacionada a aumento de citocinas inflamatórias (tempestade de citocinas) e distúrbios da coagulação, com predisposição a formação de trombos. As células mononucleares interagem com as plaquetas ativadas e a cascata da coagulação, que ativam as células inflamatórias por meio da ligação da trombina e do fator tecidual com receptores específicos ativados por protease e da ligação da fibrina ao receptor Toll-like 4. A ativação das células inflamatórias resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que levam a comprometimento das vias normais da coagulação e interrupção da fibrinólise. PAR: receptor ativado por protease; TLR4: receptor Toll-like 4; Ttpa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TP: tempo de protrombina; IL: interleucina; TNF α : fator de necrose tumoral- α .

Embora não tenha sido encontrada associação estatisticamente significativa entre gravidez e morte entre pacientes com Covid-19, a mortalidade para mulheres grávidas com Covid-19 foi mais elevada em comparação com mulheres não grávidas com Covid-19 (0,90% vs 0,55%) e maior do que a reportada no período de 1990 a 2015, de 216/100.000 (ALKEMA et al., 2016). Cheng, Khan e Alsafi, ainda em 2020, chamaram a atenção para o fato de que era prematuro concluir sobre as taxas de mortalidade materna em gestantes com Covid-19, em razão do conhecimento ainda não bem estabelecido do início da pandemia e falta de estudos com amostras mais representativas.

Algumas doenças virais, sabidamente, se mostram com taxas de desfechos maternos e neonatais adversos proporcionalmente mais elevados. Isto foi observado em um estudo americano em 2010 com o vírus influenza H1N1 e o vírus da Síndrome

Respiratória Aguda Adquirida, com 5% e 25% de mortes ocorridas em gestantes e 23% e 50% de admissões em UTI, respectivamente. A Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), por sua vez, cursou com 30% de óbito fetal e 33% de parto prematuro (PETIROSSO et al., 2020).

A taxa de mortalidade de gestantes, durante a pandemia de Covid-19, variou em diferentes partes do mundo e pode ter sido influenciada por vários fatores, inclusive o acesso aos cuidados médicos, comorbidades, idade gestacional, entre outros.

Na pesquisa baseada em dados nacionais do Reino Unido, de 427 gestantes admitidas com Covid-19, 70% tinham sobrepeso ou obesidade, 40% apresentavam idade materna acima de 35 anos e 34% tinham doenças pré-existentes. Desta amostra, 41 gestantes (10%) necessitaram de cuidados intensivos, com indicação de interrupção da gestação em 27 casos (66%) por piora do quadro respiratório e cinco foram à óbito (KNIGHT et al., 2020).

Allotey et al. (2020) também observaram maior risco de admissão em UTI, ventilação mecânica e morte. Os fatores de risco para doença grave incluíram idade mais avançada, maiores índices de massa corporal, raça não-branca, comorbidades pré-existentes, desordens mais específicas como diabetes gestacional e PE. Ainda, maior risco de parto prematuro, óbito fetal e RN com necessidade de terapia intensiva neonatal.

Altas taxas de partos prematuros e cesarianas têm sido reportadas em gestantes com infecção por SARS-CoV-2 (KNIGHT et al., 2020), variando de 14,9 a 39% (YAN et al., 2020; GATTA et al., 2020; MATAR et al., 2021). É importante enfatizar que a maioria dos partos prematuros de gestantes com Covid-19 não foram espontâneos, mas devido às condições maternas. Portanto, a gravidade do quadro clínico da gestante tem influência nas taxas de prematuridade. Em pacientes gravemente afetadas pela Covid-19, as taxas de parto pré-termo iatrogênico variam de 75 a 100% (MARTÍNEZ-PEREZ et al., 2020). Sendo assim, os dados sugerem que a Covid-19 não está associada a aumento do risco de parto espontâneo antes de 37 semanas, embora o risco de parto prematuro de forma geral seja elevado, devido à iatrogenia (YAN et al., 2020; KNIGHT et al., 2020).

A incidência de ruptura prematura de membranas amnióticas espontânea (RUPREME) é estimada em aproximadamente 3 a 4% das gestações (MENON; RICHARDSON, 2017). Em uma série de 116 casos de gestantes na China, entre os

21 partos prematuros, 28,6% (6/21) tiveram RUPREME (YAN et al., 2020). Em revisão sistemática de 51 casos de gestantes, a taxa encontrada foi 26,5% (GATTA et al., 2020), enquanto outro estudo descreveu 22% em gestantes com sintomas leves a moderados, com nascimento por parto vaginal e 24,3% em pacientes com nascimento por cesariana (MARTÍNEZ-PEREZ et al., 2020).

A possibilidade de restrição de crescimento fetal (RCF) e oligodramnio associados à infecção por SARS-CoV-2 tem sido questionada, porém, os artigos publicados até o momento não comprovam essa relação. Dados publicados em um estudo com 103 gestantes no Hospital Pedro Hispano, da região norte de Portugal, mostrou positividade para SARS-CoV-2 em 11,3% das pacientes, das quais oito com RCF. No entanto, devido a cronologia dos eventos, parece não haver relação verdadeira entre a infecção e o desfecho neonatal (DÓRIA et al., 2020). É importante ressaltar que na ausência de comprometimento materno ou fetal, a infecção aguda por Covid-19 não é uma indicação para parto eletivo precoce. O tratamento padrão para trabalho de parto prematuro pode permitir que pacientes com infecção aguda por Covid-19 se recuperem e prossigam com a gestação. Esse dado foi reiterado em um relato de caso, em que se realizou sulfato de magnésio intravenoso, terapia com esteroides anteparto e profilaxia antibiótica para infecção por estreptococo do grupo B (BROWNE; LINFERT; PEREZ-JORGE, 2020).

Chmielewska et al. (2021) observaram que a taxa global de mortalidade materna associada à Covid-19 foi de cerca de 1 em 1.000 gestações. No entanto, essa taxa variou significativamente em diferentes regiões do mundo, sendo mais alta em países de baixa e média renda. Houve aumento de cerca de 28% nas mortes maternas em 2020 em comparação com o ano anterior e as mortes maternas associadas à Covid-19 ocorreram com mais frequência em países de baixa e média renda, onde o acesso aos cuidados de saúde é limitado e a carga de doenças pré-existentes é alta.

La Verde et al. conduziram, também em 2021, uma revisão sistemática e meta-análise para estudar as características das gestantes que foram à óbito em comparação às que sobreviveram e concluíram que, entre os 157 casos selecionados, os principais sintomas observados foram febre e dispneia, todas com TAC de tórax evidenciando infiltrado intersticial. Obesidade dobrou o risco de morte (RR = 2,48, IC 95% = 1,41-4,36) e a presença de pelo menos uma comorbidade também provocou o mesmo efeito (RR = 2,26, IC 95% = 1,77-2,89). A necessidade de admissão em UTI,

independentemente da necessidade de ventilação mecânica, aumentou o risco de óbito em 5 vezes (RR = 5,09, IC 95% = 0,96-19,60).

A revisão sistemática com meta-análise de Marchand et al. (2022), com 111 artigos selecionados, compreendendo 42.754 gestantes infectadas, concluiu que a frequência de diabetes gestacional foi de 7,5%, de PE de 8,1%, admissões na UTI de 4,6% e mortalidade de 1,2%.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América (EUA) também relataram aumento de morbidade, internação em UTI e ventilação mecânica entre gestantes e puérperas, mas sem aumento da mortalidade [Odds Ratio (OR) = 0,9, IC 95% = 0,5-1,5]. À medida que a pandemia evoluiu, os dados mostraram que as gestantes e puérperas com infecção confirmada por SARS-CoV-2 apresentaram maior risco de admissão na UTI (OR = 3,0, IC 95% = 2,6-3,4), necessidade de oxigenação extracorpórea (OR = 2,4, IC 95% = 1,5-4,0) e morte (OR = 1,7, IC 95% = 1,2-2,4) do que as suas homólogas não grávidas. Além disso, dados de uma revisão sistemática, incluindo 435 estudos, também relataram maior risco de morbidade materna grave (ventilação mecânica – OR = 2,41, IC 95% = 2,13-2,71; mortalidade – OR = 6,09, IC 95% = 1,82-20,38) e morte neonatal – OR = 2,35, IC 95% = 1,16-4,76) do que as mulheres não grávidas com a infecção (COSTA; CHARLES, 2022).

Outro estudo de coorte nacional americano, conduzido pela equipe da Universidade de São Francisco, que pretendia avaliar o impacto da pandemia pelo SARS-CoV-2 na saúde das gestantes e a associação com aumento dos riscos de resultados maternos adversos, registrou 78.283 gestantes com concepções anteriores a abril de 2020, que foram submetidas aos testes de detecção do vírus. Deste total, 2.655 gestantes (3,4%) foram incluídas com infecção por SARS-CoV-2 confirmada e documentada, apresentando taxa de admissão em UTI, ventilação mecânica invasiva e necessidade de membrana de oxigenação extracorpórea de 3 a 4%. E encontraram também duas a três vezes mais risco de abortamento induzido [*adjusted hazard ratio* (aHR) 2,6)], parto cesariana (aHR= 1,99), parto prematuro espontâneo (aHR= 1,79), RCF (aHR= 2,04) e hemorragia pós-parto (aHR= 2,03). Mas não houve associação com hemorragia de 1º trimestre, hemorragia anteparto ou natimortalidade (REGAN et al., 2022).

Dez revisões sistemáticas sobre os desfechos da Covid-19 na gestação se destacaram no ano de 2022 (AKBAR et al., 2022; MARCHAND et al., 2022; MAZA-

ARNEDO, 2022; WANG et al., 2022; KARAÇAM et al., 2022; PÉREZ-LOPEZ et al., 2022; TROCADO et al., 2022; YANG et al., 2022; SOHEILI et al., 2022; ALJOHANI et al., 2022).

Entretanto, dois estudos de grande porte foram publicados mais recentemente, em 2023. Um de Simbar et al., uma revisão sistemática que incluiu 141 artigos de revisão, 28 séries de casos, 7 caso-controles, 80 coortes e 26 estudos transversais, dos quais 148 foram submetidos à meta-análise e o outro, de Guimarães et al., com uma análise de dados brasileiros do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM).

O resultado da meta-análise de Simbar et al. (2023) mostrou que a prevalência de parto prematuro, mortalidade materna, admissão na UTI e morte neonatal entre as gestantes com Covid-19 foi significativamente maior do que entre as sem a doença ($p < 0,01$). Verificaram, ainda, em análise realizada com base em uma classificação de rendimentos dos países, que a mortalidade materna foi maior naqueles com menor renda.

Com dados brasileiros, Guimarães et al. (2023) observaram que o excesso de mortalidade materna em 2020 foi de 1,40 (IC 95% = 1,35-1,46), excedendo o número esperado. Considerando aspectos sociais, mulheres negras, residentes em zona rural e hospitalizadas fora do seu município de residência tiveram maior risco de morte. A mortalidade esteve associada à maior chance de admissão hospitalar (OR = 4,37; IC 95% = 3,39-5,37), admissão na UTI (OR = 1,73; IC 95% = 1,50-1,98) e utilização de suporte ventilatório (OR = 1,64; IC 95% = 1,42-1,86).

Embora a transmissão vertical seja rara, alguns casos têm sido relatados e acredita-se que ocorra principalmente durante o parto ou por meio de exposição ao líquido amniótico e ao sangue materno (DIRIBA; AWULACHEW; GETU, 2020; CHMIELEWSKA et al., 2021).

2.5 PRÉ-ECLÂMPسيا E COVID-19

Embora a etiologia da PE permaneça desconhecida, sua fisiopatologia confunde-se com a da Covid-19, especialmente nas alterações endoteliais da segunda onda de invasão trofoblástica inadequada, que acontece na 16ª semana de gestação, quando se dá a reconstrução das arteríolas espiraladas maternas para manter o alto fluxo sanguíneo entre a mãe e o feto, substituindo pequenos vasos de alta resistência por grandes vasos de baixa resistência, determinando posterior

eficiência da placenta e a viabilidade fetal (HUNKAPILLER et al., 2011). A isquemia placentária produz estresse oxidativo, quando a invasão trofoblástica é inadequada, liberando na circulação materna “detritos placentários”, com ativação da imunidade inata, liberação de citocinas pró-inflamatórias e desequilíbrio angiogênico (PLGF ou fator de crescimento placentário e do VEGF ou fator de crescimento endotelial), com predomínio dos fatores antiangiogênicos como a tirosino-quinase-1 solúvel (sFlt-1) (SILASI et al., 2010; FIGUEIREDO; SCHUMACHER, 2016).

O estudo espanhol, coorte prospectivo, realizado no início da pandemia em um hospital terciário de Barcelona (Hospital Universitario Vall d' Hebron), no período de 13 de março a 10 de abril de 2020, selecionou 42 gestantes com SARS-CoV-2 confirmadas e suspeitas de Covid-19, com média de idade gestacional de 32 semanas, classificadas em Covid-19 grave e não grave, de acordo com o quadro pulmonar, e os autores observaram aumento na incidência de PE nas gestantes com quadros graves de SARS-CoV-2. A média de idade materna foi maior (39,4 anos) no grupo grave em relação ao não grave (30,9 anos). Por meio de características clínicas da PE, alterações laboratoriais próprias da PE, balanço dos fatores antiangiogênicos e angiogênicos pela relação sFlt-1/ PIGF normal e do índice de pulsatilidade normal das artérias uterinas (UtAPI) em cinco gestantes, suspeitaram de que na verdade tratava-se de quadro grave da Covid-19 com alterações clínicas e laboratoriais semelhantes à PE e possivelmente uma síndrome-Like-PE. Do grupo respiratório grave (oito pacientes), seis tiveram PE (75,0%) e quatro (50,0%) tiveram possivelmente uma “síndrome HELLP-like” ligada a Covid-19. A incidência de PE entre os 42 casos estudados foi de 14,3% e entre as 34 gestantes com doença leve nenhuma apresentou PE (MENDOZA et al., 2020).

Em uma série de casos da Espanha, com 27 gestantes com Covid-19 grave, houve seis casos de “síndrome HELLP-like”, incidência de 22,2%, sugerindo diferenças opostas nas condutas obstétricas no que se refere à realização do parto, a resolução da gestação para a síndrome HELLP clássica e à manutenção da gestação ou conduta expectante para a “síndrome HELLP-like”, prevenindo-se assim a prematuridade iatrogênica (FIGUERAS et al., 2020).

Outro estudo multicêntrico, a coorte do Grupo de Estudo Espanhol de Emergências Obstétricas, que reuniu 78 instituições hospitalares, analisou os resultados de 1.347 gestações com Covid-19 entre fevereiro e novembro de 2020. Encontraram maior incidência de RUPREME, eventos trombóticos, PE com achados

graves e prematuridade nas gestantes com Covid-19 comparadas com gestantes não infectadas (CALVO et al., 2021).

Clinicamente a PE apresenta-se com hipertensão arterial associada a proteinúria e manifesta-se após a 20^a semana de gestação em gestante previamente normotensa. Também se considera PE quando, na ausência de proteinúria, existe disfunção de órgão-alvo materno (trombocitopenia, disfunção hepática, insuficiência renal, edema agudo de pulmão, iminência de eclampsia e eclampsia que cursa com crises convulsivas tônico-clônicas). Atualmente classifica-se em PE sem achados graves, quando há elevação da PA de 140/90 mmHg até 159/109 mmHg sem sintomas e proteinúria \geq 300 mg/24 horas ou de pelo menos uma cruz na fita de urina, e PE com achados graves, com elevação da PA (PA sistólica de 160 mmHg ou superior e/ou PA diastólica de 110 mmHg ou superior, confirmadas em duas medidas de formas adequadas com intervalo de 15 minutos), associada a proteinúria de pelo menos 300 mg/24 horas ou relação proteinúria/creatinúria de pelo menos 0,3 mg/mg e ao menos um dos sintomas de iminência de eclâmpsia (como cefaleia occipital, obnubilação, torpor, escotomas cintilantes, fotofobia, turvação visual, dor epigástrica, dor no hipocôndrio direito, náusea e vômitos) (SIBAI, 2004; ROBERTS et al., 2013; POON et al., 2019).

Importante questionamento foi lançado por autores franceses a respeito da presença de proteinúria em gestantes e puérperas com Covid-19 grave, em relato de caso de puerpério imediato que necessitou de diagnóstico diferencial com PE. Registraram, também, índices de 14% de pneumonia grave e 5% de SRAG, e inexistência de fatores de riscos claros para predição da infecção grave em gestantes. Ainda, citaram prevalência de PE de 16,2% em gestantes com Covid-19, em relação as gestantes sem Covid-19 observada habitualmente entre 2 e 8%. Sugeriram, portanto, a dosagem de biomarcadores para obtenção da relação sFlt-1/PIGF para realização do diagnóstico diferencial, monitorização da presença de proteinúria, além da realização de exame histopatológico da placenta (DAP; MOREL, 2020).

Um grande estudo retrospectivo observacional do Reino Unido, dos registros de 14 maternidades do *National Health Service* (NHS), do período compreendido entre fevereiro de 2020 a maio de 2021 (n = 1.223), apontou prevalência de 4,2% de PE, 17,6% de partos prematuros e 0,81% de óbitos fetais. A importante questão levantada foi se a Covid-19 poderia causar PE, ou a maior gravidade da infecção por SARS-CoV-2 estaria ligada a maior probabilidade de PE e, também, de parto prematuro

espontâneo. Concluíram que Covid-19 grave determina maior risco de PE, com prevalência de 11,1% (cinco vezes maior em relação às pacientes leves ou assintomáticas) e, também, maior risco para parto prematuro com grande influência das indicações por decisão médica (LAI et al., 2021).

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode causar disfunção endotelial, inflamação intravascular, proteinúria, ativação da trombina e hipertensão arterial, que são todas características de PE. Por isso a relação causal deve ser considerada, podendo vir a interferir nas indicações de interrupção das gestações (LAI et al., 2021).

Os fatores sFlt-1 e PLGF são altamente específicos para afastar o diagnóstico da PE (quando a relação < 38), dado ao seu alto valor preditivo negativo de 99,3% e se associado ao índice UtAPI normal. Quando o índice UtAPI $> 95^{\circ}$ percentil e a relação sFlt-1/PLGF > 85 poderão contribuir para o diagnóstico diferencial, porém apresentam valor preditivo positivo baixo a moderado para PE, de 36,7%. (VIANA et al., 2021).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, prospectivo e longitudinal, com delineamento tipo coorte, de gestantes hospitalizadas com Covid-19.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná e a coleta de dados realizada nas Maternidades do CHC/UFPR/EBSERH e do CHNSG, no período de 01.07.2020 a 31.07.2021.

3.3. HIPÓTESE DE ESTUDO

Considerando a natureza relacional dos estudos coorte, a variável Covid-19 na gestação foi posicionada como variável independente e a variável PE como variável dependente, construindo assim as seguintes hipóteses:

H0: A prevalência de PE em gestantes hospitalizadas com Covid-19 é igual ao esperado na população de gestantes sem Covid-19, assim como os desfechos perinatais e maternos;

H1: A prevalência de PE em gestantes hospitalizadas com Covid-19 é maior que a esperada na população de gestantes sem Covid-19 e os desfechos perinatais e maternos são mais frequentemente desfavoráveis e existem fatores de risco que predispõe ao desenvolvimento de PE.

3.4 POPULAÇÃO FONTE

A população do grupo de estudo foi selecionada de dois complexos hospitalares terciários do município de Curitiba, o CHC/UFPR/EBSERH do sistema público de saúde e do CHNSG do sistema privado, que foram referências em Curitiba para o atendimento de pacientes e gestantes com Covid-19, realizando, ao todo, 500 partos ao mês.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados critérios de inclusão para compor o grupo PE+, as gestantes:

- a) Hospitalizadas nas instituições hospitalares participantes. A doença foi classificada como leve diante de casos assintomáticos ou com síndromes gripais leves caracterizadas por tosse, coriza, sem febre, saturação de oxigênio (O_2) $\geq 95\%$ em ar ambiente, relação entre a pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) ≥ 300 e ausência de imagens radiológicas ou tomográficas de pneumonia viral. Foi considerada grave quando na presença de sintomas moderados como febre e tosse persistentes, dispneia e desconforto respiratório, saturação de $O_2 < 95\%$ em ar ambiente, frequência respiratória > 24 incursões respiratórias por minuto, relação $PaO_2/FiO_2 < 300$, com necessidade de oxigenoterapia não invasiva ou invasiva e imagens radiológicas ou tomográficas do tórax com $> 50\%$ de comprometimento com padrão vidro fosco, segundo o Manual de Recomendações para Assistência às gestantes e puérperas frente a Pandemia de Covid-19 (BRASIL, 2020). Em casos ativos de Covid-19 foram coletados *swabs* de orofaringe dos RN para realização de reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), quando o parto ocorreu em até 14 dias após o início dos sintomas. Testes sorológicos foram realizados em amostras do cordão umbilical para avaliar a presença de anticorpos para SARS-CoV-2. A extração do RNA foi realizada usando o *Biopur Mini Spin Virus DNA/RNA Extraction Kit* (Biopur, Bethlehem CT®, USA) e a amplificação foi realizada usando o KIT BIOMOL OneStep/COVID-19® (Instituto de Biologia Molecular do Paraná – IBPM, Brasil) de acordo com as instruções dos fabricantes. Um sistema Real-Time PCR 7500 System (*Thermo Fisher Scientific Inc.*®, USA) para detecção do nucleocapsídeo (N) e ORF1ab gene do vírus RNase P humana foi utilizado como controle interno. As amostras foram consideradas positivas com valor de ORF-1ab < 40 em testes real time RT-PCR;

- b) Com diagnóstico de PE, considerado na presença de PA sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg ou PA média ≥ 104 mmHg, com idade gestacional > 20 semanas, em mulher previamente normotensa ou gestante com hipertensão pré-existente que desenvolveu proteinúria ≥ 300 mg/24 horas ou relação proteinúria/creatinúria $\geq 0,3$ mg/mg ou ≥ 2 cruces de proteínas em fita de urina (POON et al., 2019). Proteinúria foi considerada como obrigatória para o diagnóstico de todas as gestantes com PE. Índice de pulsatilidade das artérias uterinas (UtAPI) $> 95^{\circ}$ percentil e/ou presença de incisuras protodiastólicas nestas artérias (POON et al., 2019) que foram considerados como critérios preditores de PE. Foram coletados também os exames laboratoriais de rotina para PE, que constam dos protocolos dos complexos hospitalares, para avaliação funcional de múltiplos órgãos maternos, como: hemograma com contagem de plaquetas, ureia, creatinina, ácido úrico, relação proteinúria/creatinúria (amostra isolada), transaminases como o aspartato aminotransferase (AST) ou transaminase oxalacética (TGO) e alanina aminotransferase (ALT) ou transaminase pirúvica (TGP), desidrogenase láctica (LDH), bilirrubinas totais e frações. Ainda, os exames marcadores da atividade inflamatória como ferritina, dímero-D e PCR quantitativo;
- c) Com testes positivos de RT-PCR para Covid-19 de nasofaringe (considerado padrão-ouro pelo Ministério da Saúde) e de testes sorológicos positivos para Imunoglobulina M (IgM) e Imunoglobulina G (IgG) de amostras sanguíneas;
- d) De idade gestacional superior a 20^a semana, independentemente da idade materna, da presença de comorbidades, vacinação para Covid-19 e perfil sociodemográfico das pacientes.

Síndrome HELLP clássica (H de hemólise, EL, elevação das enzimas hepáticas, LP, plaquetas baixas) foi considerada na presença de contagem de plaquetas < 100.000 , elevação da TGO em duas vezes o seu valor anterior (ou TGO > 70 U/L), LDH > 600 UI/L e presença de esquizócitos no esfregaço da amostra de sangue periférico, bilirrubina indireta (BI) maior que 1/3 da bilirrubina total (BT) ou bilirrubina total $> 1,2$ mg/dL.

Para compor o grupo de gestantes com Covid-19 sem PE, os mesmos parâmetros acima, com resultados normais, foram considerados.

3.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram considerados como critérios de exclusão gestantes:

- a) Transferidas para outras instituições;
- b) Que adquiriram o SARS-CoV-2 antes da gestação;
- c) Com fatores que pudessem interferir no diagnóstico da PE, como a síndrome Like-PE e a síndrome HELLP-like (MENDOZA, 2020, FIGUERAS, 2020, SOBIERAY et al., 2023);
- d) Gemelares;
- e) Com outras situações confundidoras, como pielonefrite aguda.

3.7 POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRA

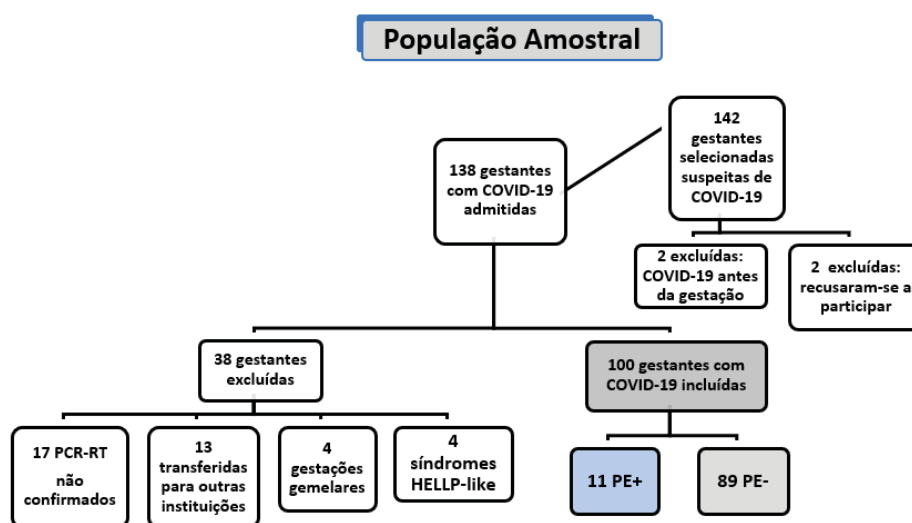
A seleção foi iniciada em 01 de julho de 2020 para gestantes com infecção confirmada para SARS-CoV-2, pela positividade dos testes RT-PCR coletados de nasofaringe profunda entre o 3º e 7º dia do início dos sintomas, testes sorológicos positivos para IgM, em fase mais precoce (após o 7º dia do início dos sintomas), e para IgG, em fase mais tardia da doença (após o 14º dia do início dos sintomas).

Neste período foram selecionadas 142 pacientes atendidas nos pronto-atendimentos de ambas as instituições com diagnósticos confirmados de Covid-19 ou com quadro clínico altamente sugestivo da doença (83 do CHC/UFPR/EBSERH e 59 do CHNSG). Duas pacientes do CHNSG se recusaram a participar da pesquisa e duas, que tiveram Covid-19 antes da gestação, foram excluídas. Foram coletados os dados de 138 mulheres gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 ou suspeitas, todas hospitalizadas. Do CHC/UFPR/EBSERH, de um total de 83 gestantes admitidas, 24 foram excluídas: 11 transferidas para outras instituições, nove por testes RT-PCR não confirmados, duas com gestação gemelar e duas com síndrome Like-PE ou síndrome HELLP-like, restando, portanto, 59 participantes. Do CHNSG, do total de 55 gestantes admitidas, 14 foram excluídas: oito por testes RT-PCR não confirmados, duas transferidas para outras instituições, duas com gestação gemelar e duas por síndromes Like-PE ou síndrome HELLP-like, descritas como síndromes inflamatórias similares a síndrome HELLP clássica, temporárias, associadas a Covid-19 grave, que

apresentaram melhora clínica e laboratorial após o término da pneumonia viral. Sendo incluídas, portanto, 41 participantes desta instituição. Foram, assim, incluídas 100 gestantes com Covid-19 e os seus 100 respectivos RN.

Encerrou-se a seleção das pacientes com Covid-19 desta coorte em 31.07.2021 e foram constituídos dois grupos de estudo, o grupo com PE (PE+: n = 11) e o grupo sem PE (PE-: n = 89) (Figura 10).

FIGURA 10 – SELEÇÃO DE PARTICIPANTES E AMOSTRA DE ESTUDO



FONTE: O autor (2023) – De acordo com PRISMA (2020)

NOTA: Síndrome HELLP-like, síndrome inflamatória, similar a síndrome HELLP clássica PE+: grupo de gestantes com Covid-19 com pré-eclampsia PE-: grupo de gestantes com Covid-19 sem pré-eclampsia

3.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

Foram utilizados, durante a pesquisa, os Programas de Prontuários Eletrônicos TASY (*software* de gestão hospitalar da empresa Philips®) do CHNSG e os programas AGHU (Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do CHC/UFPR/EBSERH. Em planilha do programa *Microsoft-Excel*® foram registradas as variáveis relativas às características demográficas maternas, variáveis de anamnese, história clínica e características clínicas obtidas prospectivamente durante as internações nos setores hospitalares destinados às gestantes com Covid-19, como o Pronto Atendimento, Centro Obstétrico, Enfermarias e as Unidades Respiratórias específicas.

As variáveis estudadas incluíram:

- a) História gestacional: idade da gestante (idade de risco superior a 34 anos: ausente ou presente), paridade, pré-natal habitual ou de risco (POON et

al., 2019); comorbidades (hipertensão arterial crônica e/ou obesidade e/ou diabetes gestacional) e RUPREME;

- b) Características da Covid-19: testes para Covid-19 realizados, gravidade dos sintomas respiratórios, TAC de tórax e marcadores de atividade inflamatória;
- c) Desfechos perinatais: Covid-19 aguda no momento do parto, tipo de parto, hemorragia pós-parto, alterações placentárias, óbito fetal, prematuridade, baixo peso ao nascimento, Apgar de 5º minuto, necessidade de internação do RN em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) e RT-PCR do RN. Na interpretação dos desfechos perinatais foram utilizados os critérios da Sociedade Brasileira de Pediatria (2023) de Apgar do 5º minuto < 7, indicando baixa vitalidade neonatal, baixo peso ao nascimento com valores inferiores à 2.500g, prematuridade, com idade gestacional inferior a 37 semanas e RCF confirmada pelo peso fetal estimado (PFE) e circunferência abdominal (CA) \leq 3º percentil no exame de ultrassom obstétrico, por meio de biometria fetal (HADLOCK; HARRIST; MARTINEZ-POYER, 1991; ISUOG GUIDELINES, 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2023).
- d) Desfechos maternos: Internação em UTI, tempo dos sintomas da Covid-19, tempo de internação na UTI, necessidade de suporte ventilatório, plasmaferese, pronação ou corticoide, tempo de corticoterapia e óbito materno;
- e) Transmissão vertical: Para avaliar a possibilidade de transmissão vertical, foram coletadas amostras de diferentes tecidos, líquidos corporais e secreções das gestantes e RN: sangue do cordão umbilical (60 casos), líquido amniótico (20 casos), leite materno (10 casos), fragmentos de placenta (55 casos) e *swabs* de orofaringe dos RN (25 casos, com 24 e 48 horas de vida, de cujas mães estavam na vigência da Covid-19) para realização do teste RT-PCR. Por variadas dificuldades técnicas, explosão do número de casos e necessidade de organização dos serviços hospitalares em um período curto, não foi possível coletar amostras de todas as pacientes. A possibilidade de transmissão vertical foi considerada na presença de RT-PCR positivo ou RN com resposta imune persistente [IgM e Imunoglobulina A (IgA)], segundo critérios da Organização Mundial

da Saúde (WHO, 2021). Os fragmentos placentários, com tamanho de 1 x 1 cm, foram extraídos da placenta a 2 cm radiais da inserção do cordão umbilical, acondicionados em tubos Falcon de 10 mL sem conter soluções ou enzima desoxiribonuclease (DNAse)/enzima ribonuclease (RNAse) e enviados ao Laboratórios de Virologia do CHC-UFPR-EBSERH e CHNSG, armazenados em freezer a -80°C. O restante da placenta foi imediatamente fixado em formalina e encaminhado para o Laboratório de Anatomia Patológica do CHC/UFPR/EBSERH e CHNSG para estudo histológico. O sangue do cordão umbilical foi coletado com seringa de 5 mL, armazenado em tubo específico, obtido imediatamente após o seu clampeamento, rigorosamente identificado e encaminhado aos Laboratórios de Virologia do CHC/UFPR/EBSERH e CHNSG.

3.9 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Todos os dados foram coletados e registrados nos instrumentos de avaliação. Posteriormente foram digitados em planilha eletrônica, conferidos e exportados para o *software* Statistica 4.0 (*StatSoft Power Solutions, Inc., Palo Alto, California, USA*).

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise estatística, as medidas de tendência central e de dispersão estão expressas em médias e desvio padrão (média \pm DP) para variáveis de distribuição simétrica e medianas e intervalo interquartilico para as de distribuição assimétrica. As variáveis categóricas estão expressas em frequência absoluta e relativa.

Para a estimativa da diferença entre variáveis contínuas de distribuição simétrica foi aplicado o teste t de Student, para as de distribuição assimétrica o teste de Mann-Whitney e para variáveis categóricas o teste exato de Fisher e Teste qui-quadrado de Pearson.

O modelo de regressão logística multivariada foi aplicado para estimar os principais fatores gestacionais e de gravidade da doença preditivos de PE e principais desfechos perinatais e maternos da PE, ilustrados também em gráficos *Forest Plot*. O risco relativo foi utilizado para análise univariada de riscos associados aos desfechos maternos.

No modelo de regressão logística multivariada a variável PE foi considerada como variável resposta dicotômica e a equação associada ao modelo logístico para a função de ligação canônica foi:

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_n X_n$$

onde:

- P (x1, x2, ..., xn) é a probabilidade de sucesso para um conjunto de valores x1, x2, ..., xn das variáveis preditoras;
- E β são os parâmetros do modelo que devem ser estimados a partir dos dados.

Gráficos de desvios residuais indicaram distribuição homogênea apontando para um modelo bem ajustado. O valor máximo dos fatores de inflação da variância (VIF) foi de 3, indicando ausência de multicolinearidade.

Curvas de Kaplan-Meyer foram construídas para estimar a probabilidade de sobrevivência materna e fetal.

O tamanho mínimo da amostra foi estimado considerando o erro do tipo II de 10%, nível de significância de 5% e magnitude de efeito de 10%, considerando a prevalência de PE no Brasil de 2,0% e incidência estimada de PE de 12,0% em gestantes com Covid-19, indicando amostra mínima de 93 casos, com poder de teste de 95%. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística, rejeitando a hipótese nula (H0).

3.11 ÉTICA EM PESQUISA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC/UFPR/EBSERH, sob Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 35129820.6.0000.0096 de 30.06.2020 (Anexo 1). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido encontra-se nos Apêndices 1 e 2. Para as gestantes adolescentes foram utilizados Termos de Assentimento também padronizados de ambas as instituições participantes da pesquisa (Apêndice 3).

3.12 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade dos pesquisadores e da instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do CHC/UFPR/EBSERH.

3.13 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS ENVOLVIDOS

A pesquisa não recebeu fomento de nenhuma Instituição, no entanto, contou com a infraestrutura do CHC/UFPR/EBSERH, do CHNSG e seus Laboratórios de Análises Clínicas, Virologia e Anatomia Patológica, além do apoio do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da UFPR.

4 RESULTADOS

Constituíram a amostra do estudo 100 gestantes com Covid-19, das quais 11 apresentaram PE (grupo PE+) e as demais 89 gestantes que não apresentaram PE (grupo PE-). O grupo de gestantes com Covid-19 e PE foi composto por cinco gestantes com PE, três gestantes com síndrome HELLP clássica e três gestantes com hipertensão arterial crônica sobrepostas por PE. Enquanto no grupo sem PE houve dez gestantes com hipertensão arterial crônica.

4.1 CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES E GRAVIDADE DA COVID-19

Observou-se maior frequência de comorbidades ($p = 0,03$) e maior frequência de Covid-19 grave ($p < 0,001$) entre as gestantes do grupo PE+. Para as demais variáveis não se observou diferença significativa ($p > 0,05$) (Tabela 1).

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES E COVID-19 GRAVE – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)

| CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES COVID-19 GRAVE | PE+ (n = 11) média \pm DP/n (%) | PE- (n = 89) média \pm DP/n (%) | p |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Idade (anos) | 28,6 \pm 8,0 | 31,1 \pm 6,3 | 0,23 ¹ |
| Idade de risco | | | |
| Sim | 4 (36,4%) | 29 (32,6%) | 1,00 ² |
| Não | 7 (63,6%) | 60 (67,4%) | |
| Paridade | | | |
| Nulíparas | 9 (81,8%) | 53 (59,6%) | 0,19 ² |
| Múltiparas | 2 (18,2%) | 36 (40,4%) | |
| Pré-natal | | | |
| Risco habitual | 2 (18,2%) | 53 (59,6%) | 0,19 ² |
| Alto risco | 9 (81,8%) | 36 (40,4%) | |
| Hipertensão arterial crônica | | | |
| Sim | 3 (27,3%) | 10 (11,2%) | 0,15 ² |
| Não | 8 (72,7%) | 79 (88,8%) | |
| Obesidade | | | |
| Sim | 3 (27,3%) | 16 (18,0%) | 0,43 ² |
| Não | 8 (72,7%) | 73 (82,0%) | |
| Diabetes gestacional | | | |
| Sim | 3 (27,3%) | 16 (18,0%) | 0,43 ² |
| Não | 8 (72,7%) | 73 (82,0%) | |
| RUPREME | | | |
| Sim | 0 (0,0%) | 14 (15,7%) | 0,35 ² |
| Não | 11 (100,0%) | 75 (84,3%) | |
| Comorbidades | | | |
| Sim | 7 (63,6%) | 28 (31,5%) | 0,03² |
| Não | 4 (36,4%) | 61 (68,5%) | |
| Gravidade da Covid-19 | | | |
| Grave | 9 (81,8%) | 30 (33,7%) | < 0,001² |
| Leve/Moderada | 2 (18,2%) | 59 (66,4%) | |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste t de Student ²Teste exato de Fisher DP: desvio-padrão Comorbidades: Hipertensão arterial crônica e/ou Obesidade e/ou Diabetes gestacional RUPREME: Ruptura prematura das membranas amnióticas PE+: Grupo de gestantes com Covid-19 com pré-eclâmpsia; PE-: Grupo de gestantes com Covid-19 sem pré-eclâmpsia; CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

Na Tabela 2 estão apresentadas as características da doença entre as gestantes. Todas apresentaram teste de Covid-19 positivo, RT-PCR ou sorológico, e somente seis receberam a primeira dose da vacina anti-Covid-19. Covid-19 grave foi mais frequente entre as gestantes do grupo PE+, com maior frequência de SRAG ($p = 0,04$), assim como os marcadores de atividade inflamatória ($p = 0,01$). Para os demais exames realizados não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 2).

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DA COVID-19 NAS GESTANTES – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)

| CARACTERÍSTICAS DA COVID-19 | PE+ (n = 11) n (%) | PE- (n = 89) n (%) | p |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------|
| Teste Covid-19 positivo | | | |
| RT-PCR nasofaringe | 10 (90,9%) | 81 (91,0%) | 1,00 |
| Sorológico | 1 (9,1%) | 8 (9,0%) | |
| Gravidade dos sintomas respiratórios | | | |
| Com SRAG | 6 (54,5%) | 22 (24,7%) | 0,04 |
| Sem SRAG | 5 (45,5%) | 67 (75,3%) | |
| TAC tórax | | | |
| > 50% de comprometimento | 4 (36,4%) | 24 (27,0%) | 0,49 |
| Sem alteração | 7 (63,6%) | 65 (73,0%) | |
| Marcadores de atividade inflamatória | | | |
| Positivo | 8 (72,7%) | 27 (30,3%) | 0,01 |
| Negativo | 3 (27,3%) | 62 (69,7%) | |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: Teste exato de Fisher RT-PCR: reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave TAC: Tomografia axial computadorizada PE+: Grupo de gestantes com pré-eclâmpsia PE-: Grupo de gestantes sem pré-eclâmpsia CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

No modelo de regressão logística multivariada, observou-se que Covid-19 grave foi o principal fator preditivo para PE, aumentando seu risco em oito vezes (OR = 8,18, IC 95% = 1,53-43,52 - $p < 0,01$) (Tabela 3) (Gráfico 1).

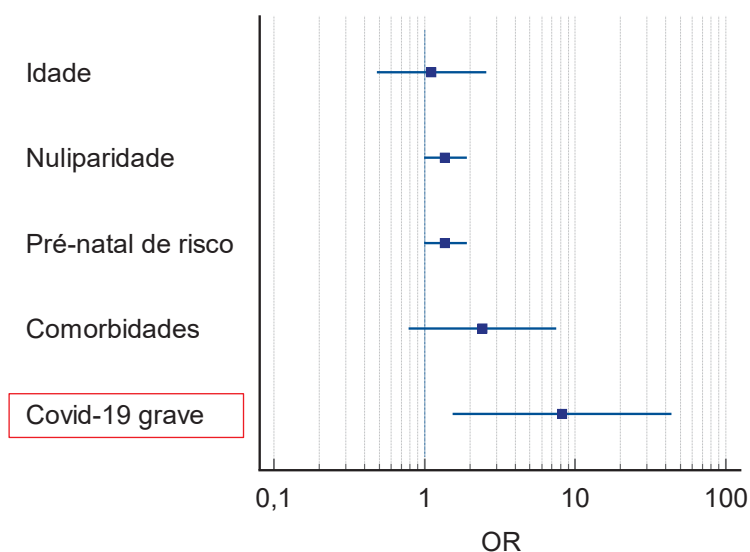
TABELA 3 – FATORES DE RISCO GESTACIONAIS E GRAVIDADE DA COVID-19 PARA PRÉ-ECLÂMPRIA- CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)

| FATORES DE RISCO | OR | IC 95% INFERIOR | IC 95% SUPERIOR | p |
|-----------------------|-------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Idade de risco | 0,67 | 0,14 | 3,12 | 0,61 |
| Nuliparidade | 0,26 | 0,04 | 1,46 | 0,12 |
| Pré-Natal de risco | 1,93 | 0,27 | 13,34 | 0,50 |
| Comorbidades | 3,20 | 0,67 | 15,22 | 0,14 |
| Covid-19 grave | 8,18 | 1,53 | 43,52 | < 0,01 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds ratio - IC: Intervalo de confiança - HAC: Hipertensão arterial crônica - Comorbidades: HAC e/ou Obesidade e/ou Diabetes gestacional - CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

GRÁFICO 1 – *FOREST PLOT* DOS FATORES DE RISCO GESTACIONAIS E GRAVIDADE DA COVID-19 PARA PRÉ-ECLÂMPSIA – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)



FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds ratio e intervalo de confiança de 95% Comorbidades: Hipertensão Arterial Crônica e/ou Obesidade e/ou Diabetes gestacional CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

4.2 DESFECHOS PERINATAIS

A idade gestacional no momento do parto foi de $33,4 \pm 3,7$ semanas no grupo PE+ e $36,3 \pm 3,4$ semanas no grupo PE- ($p < 0,001$) e cerca de metade das gestantes em cada grupo apresentavam Covid-19 aguda no momento do parto ($p = 0,75$). No que se refere aos desfechos perinatais, observou-se, nos dois grupos, frequência de parto cesárea de cerca de 75% dos casos. Observou-se maior frequência de RCF no grupo PE+ ($p = 0,02$) e maior frequência de óbito fetal, com nível de significância limítrofe ($p = 0,05$). Observou-se, ainda, no grupo PE+, menor idade gestacional ($p = 0,02$), maior frequência de baixo peso ao nascimento ($p < 0,001$) e de necessidade de internação do RN em UTIN ($p = 0,03$) (Tabela 4).

TABELA 4 – DESFECHOS PERINATAIS DAS GESTANTES COM COVID-19 – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)

| DESFECHOS PERINATAIS | PE+ (n = 11) n (%) / média ± DP | PE- (n = 89) n (%) / média ± DP | p |
|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Covid-19 aguda no momento do parto | | | |
| Sim | 6 (54,5%) | 42 (47,2%) | 0,75 ¹ |
| Não | 5 (45,5%) | 47 (52,8%) | |
| Tipo de Parto | | | |
| Cesárea | 8 (72,7%) | 68 (76,4%) | 0,72 ¹ |
| Transpélvico | 3 (27,3%) | 21 (23,6%) | |
| Hemorragia pós-parto | | | |
| Sim | 2 (18,2%) | 5 (5,6%) | 0,17 ¹ |
| Não | 9 (81,8%) | 84 (94,4%) | |
| Restrição de Crescimento fetal | | | |
| Sim | 3 (27,3%) | 4 (4,5%) | 0,02¹ |
| Não | 8 (72,7%) | 85 (95,5%) | |
| Óbito fetal | | | |
| Sim | 2 (18,2%) | 2 (2,2%) | 0,05 ¹ |
| Não | 9 (81,8%) | 87 (97,8%) | |
| Alterações Histopatológicas Placentárias** | | | |
| Sim | 10 (100,0%) | 53 (74,6%) | 0,10 ¹ |
| Não | 0 (0,0%) | 18 (25,4%) | |
| Prematuridade < 34 semanas | | | |
| Sim | 3 (27,3%) | 15 (16,8%) | 0,41 ¹ |
| Não | 8 (72,7%) | 74 (83,2%) | |
| Prematuridade < 37 semanas | | | |
| Sim | 9 (81,8%) | 37 (41,6%) | 0,02¹ |
| Não | 2 (18,2%) | 52 (58,4%) | |
| Peso ao nascimento | 2.120,4 ± 782,2 | 2.851,1 ± 769,8 | < 0,001² |
| Baixo peso ao nascimento | | | |
| Sim | 7 (63,6%) | 22 (24,7%) | 0,01¹ |
| Não | 4 (36,4%) | 67 (75,3%) | |
| Apgar 5º minuto (medianas e IIQ) | 9 (8-9) | 9 (9-10) | 0,37 ³ |
| Apgar 5º minuto < 7 | | | |
| Sim | 2 (18,2%) | 7 (7,9%) | 0,25 ¹ |
| Não | 9 (81,8%) | 82 (92,1%) | |
| Internação em UTIN | | | |
| Sim | 7 (63,6%) | 24 (27,0%) | 0,03¹ |
| Não | 4 (36,4%) | 65 (73,0%) | |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher ²Teste t de Student ³Teste de Mann-Whitney **PE+ n = 10 PE- n = 71 A análise das alterações histopatológicas placentárias, por dificuldades técnicas explicadas nos métodos, foram aqui demonstradas para orientar a análise em relação aos objetivos do estudo DP: desvio-padrão IIQ: Intervalo interquartilico UTIN: Unidade de terapia intensiva neonatal RT-PCR: reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase PE+: Grupo de gestantes com pré-eclâmpsia PE-: Grupo de gestantes sem pré-eclâmpsia CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

Na avaliação da transmissão vertical, em dois casos houve positividade do RT-PCR (de oito pacientes que tiveram todas as amostras previstas coletadas) do exame de sangue de cordão umbilical e fragmentos da placenta (com PCR do líquido amniótico e *swab* de orofaringe dos RN negativos), de duas pacientes do grupo PE- (uma em estado crítico na UTI com 28 semanas e com óbito fetal e outra de 36 semanas com sintomas leves no momento do parto e com feto vivo). Devido a

dificuldades técnicas explicadas nos métodos, não foi possível a coleta das amostras de todos os locais programados e número de casos com amostras coletadas e sua positividade foram os seguintes: do líquido amniótico (20/0), de fragmentos da placenta (55/2), do sangue do cordão umbilical (60/2) e orofaringe dos RN das mães com Covid-19 agudo (25/0). Importante ressaltar que a coleta simultânea de todos os materiais da mesma paciente ocorreu em apenas oito casos. Entretanto, naquelas onde foram coletados simultaneamente o sangue do cordão umbilical e fragmentos placentários (n = 55), em duas pacientes houve positividade (Tabela 5), definindo a possibilidade de transmissão vertical destes dois casos (3,6%), segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2021).

TABELA 5 - DETECÇÃO DO SARS-CoV-2 (PCR-RT) DE GESTANTES COM COVID-19 E POSSIBILIDADE DE TRANSMISSÃO VERTICAL – CHC/UFPR/EBSERH/CHNSG (2020-2021)

| HOSP | IG | COVID | LA | PLAC | CORD | RN | PERIN | MAT | GRUPOS | TV |
|------------|-----------|--------------|------------|------------|------------|------------|----------------|-----------------|---------------|----------|
| CHC | 28 | Grave | Neg | Pos | Pos | NR | CS/OF | IOT/Alta | sem PE | S |
| CHC | 37 | Leve | Neg | Neg | Neg | Neg | Apgar 8 | CST | sem PE | N |
| CHC | 36 | Grave | Neg | Neg | Neg | Neg | UTIN | IOT/Alta | sem PE | N |
| CHC | 38 | Leve | Neg | Neg | Neg | Neg | Apgar 9 | CST | sem PE | N |
| NSG | 36 | Leve | Neg | Pos | Pos | Neg | Apgar 8 | CST | sem PE | S |
| NSG | 39 | Leve | Neg | Neg | Neg | Neg | Apgar 9 | CST | sem PE | N |
| NSG | 37 | Grave | Neg | Neg | Neg | Neg | Apgar 8 | CST | com PE | N |
| NSG | 39 | Leve | Neg | Neg | Neg | Neg | Apgar 9 | CST | sem PE | N |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: HOSP: hospitais IG: idade gestacional LA: líquido amniótico PLAC: placenta CORD: sangue de cordão umbilical RN: *swab* de orofaringe do recém-nascido PERIN: dados perinatais MAT: dados maternos TV: transmissão vertical CHC: Complexo Hospital de Clínicas NSH: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças Neg: negativo Pos: positivo NR: não realizado OF: óbito fetal UTIN: Unidade de terapia intensiva CST: cesárea segmentar transversa IOT: intubação orotraqueal PE: pré-eclâmsia coletas de sangue do cordão de 60 casos: líquido amniótico (n = 20), fragmentos de placenta (n = 55) e swabs de orofaringe (n = 25). Por dificuldades técnicas e organização, não foram coletadas amostras em todos os casos.

No modelo de regressão logística multivariada observou-se que a RCF foi o principal desfecho perinatal da PE (OR = 8,90, IC 95% = 1,52-38,4 - p = 0,01) (Tabela 6) (Gráfico 2).

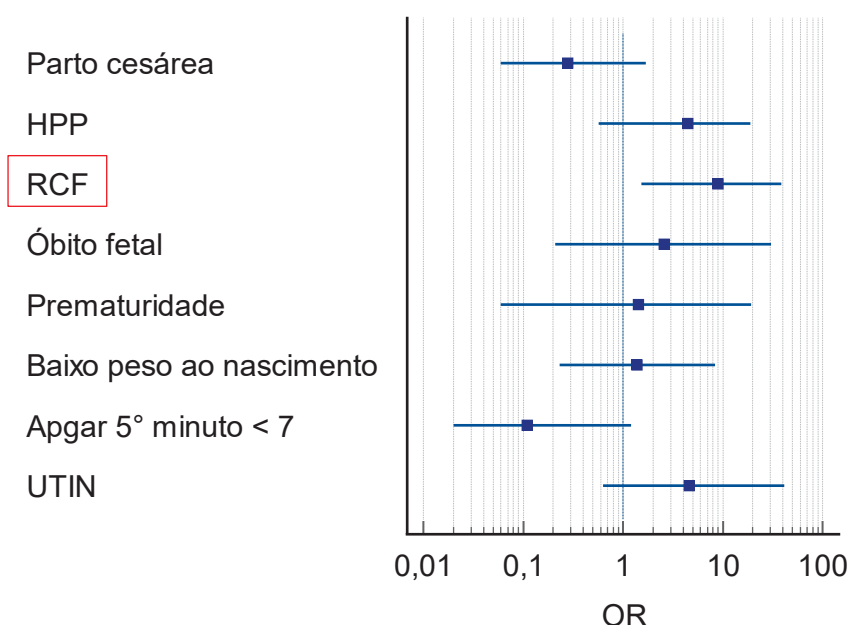
TABELA 6 – DESFECHOS PERINATAIS DAS GESTANTES COM COVID-19 E PRÉ-ECLÂMPسيا - CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)

| DESFECHOS PERINATAIS | OR | IC 95% INFERIOR | IC 95% SUPERIOR | P |
|----------------------|-------------|-----------------|-----------------|-------------|
| Parto cesárea | 0,28 | 0,06 | 1,70 | 0,13 |
| HPP | 4,46 | 0,57 | 18,9 | 0,12 |
| RCF | 8,90 | 1,52 | 38,4 | 0,01 |
| Óbito fetal | 2,57 | 0,21 | 30,47 | 0,45 |
| Prematuridade | 1,44 | 0,06 | 19,3 | 0,78 |
| Baixo peso ao nascer | 1,39 | 0,23 | 8,31 | 0,71 |
| Apgar 5º minuto < 7 | 0,11 | 0,00 | 1,00 | 0,08 |
| UTIN | 4,60 | 0,63 | 41,37 | 0,20 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds ratio IC: Intervalo de confiança HPP: Hemorragia pós-parto RCF: Restrição de crescimento fetal UTIN: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

GRÁFICO 2 – FOREST PLOT DOS DESFECHOS PERINATAIS DAS GESTANTES COM COVID-19 E PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNG (2020-2021)



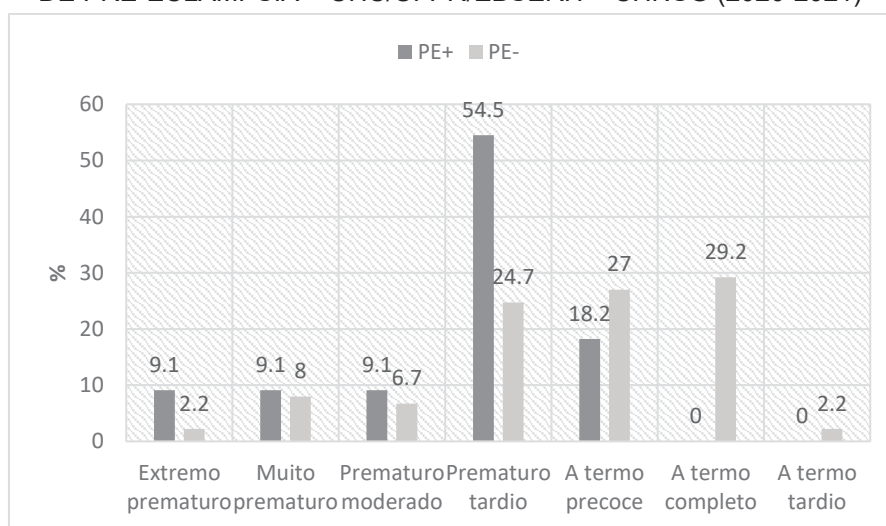
FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds ratio e intervalo de confiança de 95% HPP: Hemorragia pós-parto RCF: Restrição de crescimento fetal UTIN: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

O Gráfico 3 ilustra a distribuição de frequência de prematuridade de acordo com a classificação dos RN em prematuros extremos (< 28 semanas), muito prematuros (28 a < 32 semanas), prematuros moderados (32 a < 34 semanas), prematuros tardios (34 a < 37 semanas completas), a termo precoce (37 e 38 semanas), a termo completo (39 e 40 semanas completas) e a termo tardio (maior que 40 semanas) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2023). Observou-se maior prevalência de prematuridade ($p = 0,01$) no grupo PE+, sem predomínio de nenhuma categoria específica de prematuridade.

O Gráfico 4 ilustra a distribuição de frequência da classificação do peso ao nascimento em extremo baixo peso (peso de nascimento inferior a 1.000g), muito baixo peso ao nascer (peso de nascimento maior ou igual a 1.000 e inferior a 1.500g), baixo peso ao nascer (peso de nascimento maior ou igual a 1.500 e inferior a 2.500g) e normal (peso de nascimento maior ou igual a 2500g) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2023). Observou-se maior frequência de baixo peso no grupo PE+ ($p = 0,03$), sem predomínio de nenhuma categoria específica de baixo peso ($p = 0,63$).

GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DA CLASSIFICAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL DOS RECÉM-NASCIDOS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson (considerando todas as categorias): $p = 0,10$

Teste exato de Fisher (prematividade vs a termo) $p = 0,01$

Teste qui-quadrado de Pearson (considerando os nascidos a termo): $p = 0,32$

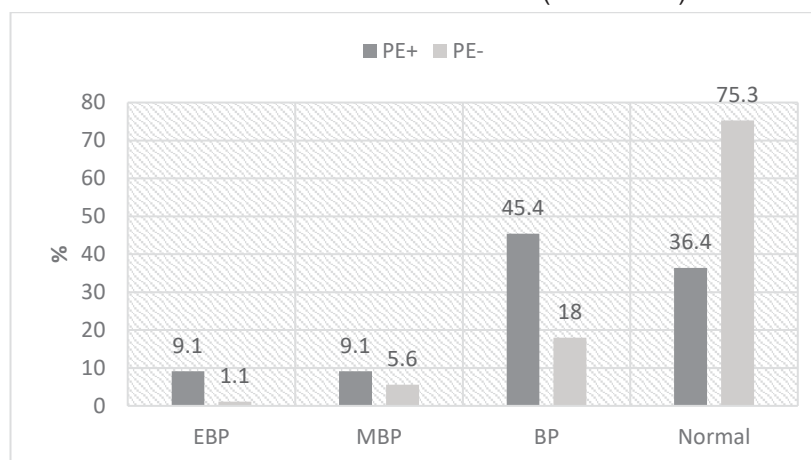
Teste qui-quadrado de Pearson (considerando os nascidos prematuros): $p = 0,84$

PE+: Grupo de gestantes com pré-eclâmpsia PE-: Grupo de gestantes sem pré-eclâmpsia

CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das

Graças

GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DO PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NASCIDOS DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson (considerando todas as categorias): $p = 0,03$ Teste qui-quadrado de Pearson (considerando os nascidos com baixo peso): $p = 0,63$ EBP= extremo baixo peso ao nascimento

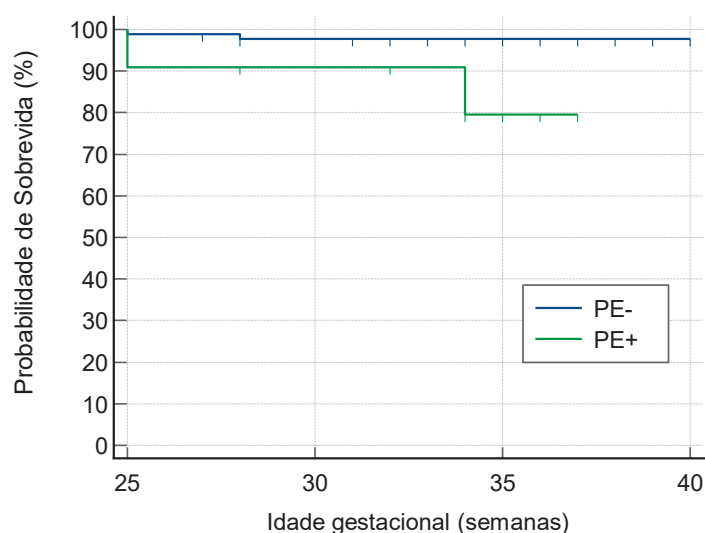
MBP= muito baixo peso ao nascer BP= baixo peso ao nascer

PE+: Grupo de gestantes com pré-eclâmpsia PE-: Grupo de gestantes sem pré-eclâmpsia

CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

A probabilidade de sobrevivência fetal foi maior entre as gestantes do grupo PE- (Gráfico 5).

GRÁFICO 5 – PROBABILIDADE DE SOBREVIVÊNCIA FETAL DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Kaplan-Meier: $p < 0,001$ PE+: grupo de gestantes com pré-eclâmpsia PE-: grupo de gestantes sem pré-eclâmpsia CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

4.3 DESFECHOS MATERNOS

Na Tabela 7 estão apresentadas as características dos quatro óbitos maternos. O tempo de internação em UTI foi maior no grupo PE+ ($p = 0,04$) e não se observou diferença na frequência de mortes maternas entre os grupos ($p = 0,29$), uma no grupo PE+ e duas no grupo PE-, que ocorreram em média com $9,7 \pm 2,5$ dias de internação, por SRAG. A frequência de óbitos maternos foi quatro vezes maior no grupo PE+ (9,1%) *versus* grupo PE- (2,2%). A frequência de necessidade de internação em UTI e de pronação também foram maiores, embora com nível de significância limítrofe ($p = 0,06$ e $p = 0,08$) (Tabela 8).

Na análise multivariada nenhuma das variáveis foi selecionada como preditiva dos desfechos maternos da PE, mas na análise univariada observou-se risco duas vezes maior do tempo de permanência em UTI ($p = 0,04$) (Gráfico 6).

TABELA 7 – ÓBITOS MATERNOS DAS GESTANTES COM COVID-19 – CHC/UFPR/EBSERH-CHNSG (2020-2021)

| HOSP/ VAC | ID MAT | COVID | IG | PARID | CMB | ÓBITO | DESF PERIN | DESF MAT | GP | TV |
|-----------------|-----------|--------------------------------|----|-----------------------|---|------------------------------------|--|--------------------------------|-------------|----|
| CHC/ Não | 37 | Grave SRAG | 34 | G6 C4 A2 | Depr. | 10º dia | CST UTIN 2080g | SRAG – IOT/PCR | PE - | N |
| CHC/ Não | 27 | Grave SRAG | 28 | G2 C2 | Nega | 10º d. int 20º dia de doença | Apg. 5 UTIN 1030g | IOT/CST em PCR | PE - | N |
| *CHC/ 1 dose | 31 | Moder/ Grave SRAG | 36 | G1 C1 | Gem. HELLP IMC>30 | 48º dia int. 30º PO CST | UTIN 2250g/ 2480g | IOT-PCR puerpério tardio | PE + | N |
| NSG/ Não | 38 | Grave crítico | 25 | G4 C2 P1 A1 | IRA HAS + HELLP | 10º dia int. | CST - OF - 610g | CST-UTI IOT-HPP PCR | PE + | N |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *óbito CHC excluído pelos critérios HOSP: hospitais VAC: vacinação ID MAT: idade materna IG: idade gestacional PARID: paridade CMB: comorbidades DESF PERIN: desfechos perinatais DESF MAT: desfechos maternos GP: grupos TV: transmissão vertical CHC: Complexo Hospital de Clínicas CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças SRAG: síndrome respiratória aguda grave G: gesta C: cesárea A: aborto Depr: depressão Gem: gemelaridade IMC: índice de massa corporal IRA: insuficiência renal aguda HAS: hipertensão arterial sistêmica int: internação PO: pós-operatório CST: cesárea segmentar transversa UTIN: unidade de terapia intensiva neonatal OF: óbito fetal IOT: intubação orotraqueal PCR: parada cardiorrespiratória Apg: Apgar

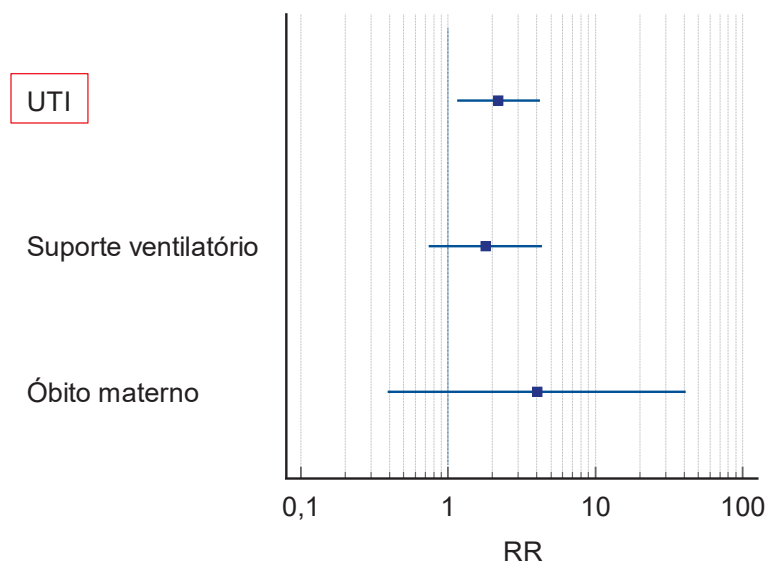
TABELA 8 – DESFECHOS MATERNOS DAS GESTANTES COM COVID-19 –
CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)

| DESFECHOS MATERNOS | PE+ (n = 11) n (%) | PE- (n = 89) n (%) | P |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Internação em UTI | | | |
| Sim | 6 (54,5%) | 22 (24,7%) | 0,06 ¹ |
| Não | 5 (45,5%) | 67 (75,3%) | |
| Tempo dos sintomas (dias) | 7,0 (3-11) | 5,0 (2-8) | 0,22 ² |
| Tempo de internação UTI (dias) | 5,0 (3-12) | 3,0 (2-6) | 0,04² |
| > 7 dias | 7 (63,3%) | 68 (76,4%) | 0,27 ¹ |
| < 7 dias | 4 (36,4%) | 21 (23,6%) | |
| Suporte ventilatório | | | |
| Sim | 4 (36,4%) | 18 (20,2%) | 0,22 ¹ |
| Não | 7 (63,6%) | 71 (79,8%) | |
| Plasmaferese | | | |
| Sim | 2 (18,2%) | 5 (5,6%) | 0,17 ¹ |
| Não | 9 (81,8%) | 84 (94,4%) | |
| Pronação | | | |
| Sim | 4 (36,4%) | 13 (14,6%) | 0,08 ¹ |
| Não | 7 (63,6%) | 76 (85,4%) | |
| Corticoide (materno) | | | |
| Sim | 5 (45,4%) | 25 (28,1%) | 0,29 ¹ |
| Não | 6 (54,6%) | 64 (71,9%) | |
| Tempo de corticoterapia | | | |
| > 10 dias | 4 (36,4%) | 25 (28,1%) | 0,17 ¹ |
| < 10 dias | 1 (9,1%) | 0 (0,00%) | |
| Óbito materno* | | | |
| Sim | 1 (9,1%) | 2 (2,2%) | 0,29 ¹ |
| Não | 10 (90,9%) | 87 (97,7%) | |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: ¹Teste exato de Fisher ² Teste de Mann-Whitney ³ Teste t de Student UTI: Unidade de Terapia Intensiva PE+: Grupo de gestantes com pré-eclâmpsia PE-: Grupo de gestantes sem pré-eclâmpsia CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças *Houve outro óbito de uma gestante gemelar que foi excluída do grupo PE+ pelos critérios

GRÁFICO 6 – FOREST PLOT DOS DESFECHOS MATERNS DAS GESTANTES COM COVID-19 E PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)

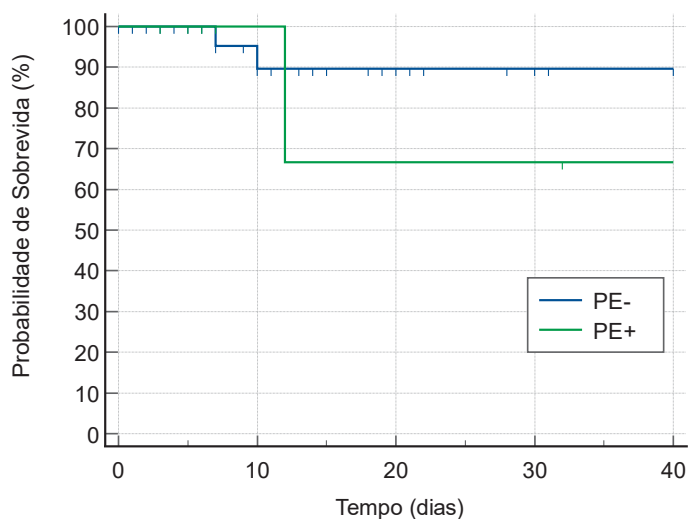


FONTE: O autor (2023)

NOTA: *Forest plot* do Risco relativo e Intervalo de confiança de 95% UTI: Unidade de Terapia Intensiva CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital N. Senhora das Graças

Não se observou diferença significativa na probabilidade de sobrevivência das gestantes dos dois grupos ($p = 0,42$) (Gráfico 7).

GRÁFICO 7 – PROBABILIDADE DE SOBREVIVÊNCIA DAS GESTANTES DE ACORDO COM A PRESENÇA OU NÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا – CHC/UFPR/EBSERH – CHNSG (2020-2021)



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Kaplan-Meier: $p = 0,42$ PE+: Grupo de gestantes com pré-eclâmpسيا PE-: Grupo de gestantes sem pré-eclâmpسيا CHC/UFPR/EBSERH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das Graças

4.4 PREVALÊNCIA DE PRÉ-ECLÂMPسيا NA LITERATURA

A prevalência de PE de 11,0% observada no presente estudo, foi semelhante à maior parte dos autores selecionados ($p > 0,05$), à média encontrada pelos autores em 2022 ($p = 0,99$) e significativamente superior somente às frequências apontadas por Epelboin et al. (2021), Gurol-Urganci et al. (2021), Lai et al. (2021), Diriba et al. (2020) e Han et al. (2020) ($p < 0,01$) (Tabela 9).

TABELA 9 – PREVALÊNCIA DE PRÉ-ECLÂMPسيا – COMPARAÇÃO COM A LITERATURA

| AUTORES (ANO) | n (%) | P |
|------------------------------|-----------------|-------------------|
| Sobieray et al. (2023) | 11/100 (11,0%) | *(não se aplica) |
| Conde-Agudelo; Romero (2022) | 15.524 (7,0%) | 0,11 |
| Guida et al. (2022) | 203 (10,3%) | 0,85 |
| Marchand et al. (2022) | 42.754 (7,0%) | 0,11 |
| Maza-Arnedo et al. (2022) | 431 (7,4%) | 0,23 |
| Karaçam et al. (2022) | 57 (17,5%) | 0,25 |
| Akbar et al. (2022) | 62 (16,1%) | 0,34 |
| Viana et al. (2021) | 74 (4,0%) | 0,09 |
| Karimi-Zarchi et al. (2021) | 4.054 (8,2%) | 0,31 |
| Epelboin et al. (2021) | 42/874 (4,8%) | < 0,001 |
| Osaikhuwuomwan et al. (2021) | 5/19 (26,3%) | 0,07 |
| Papageorghiou et al. (2021) | 59/725 (8,1%) | 0,32 |
| Gurol-Urganci et al. (2021) | 139/3527 (3,9%) | < 0,001 |
| Khalil et al. (2021) | 60/706 (8,4%) | 0,38 |
| Lai et al. (2021) | 51/1223 (4,2%) | < 0,01 |
| Di Mascio et al. (2020) | 2/19 (16,2%) | 0,94 |
| Mendoza et al. (2020) | 6/42 (14,3%) | 0,58 |
| Antoun et al. (2020) | 2/19 (10,5%) | 0,94 |
| Alhberg et al. (2020) | 12/155 (7,7%) | 0,36 |
| Mendoza et al. (2020) | 42 (11,9%) | 0,87 |
| Diriba et al. (2020) | 1.316 (5,9%) | 0,04 |
| Han et al. (2020) | 381 (0,01%) | < 0,001 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: *comparação da prevalência do presente estudo com os demais autores
 CHC/UFPR/EBSEH: Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná –
 Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares CHNSG: Complexo Hospital Nossa Senhora das
 Graças

5 DISCUSSÃO

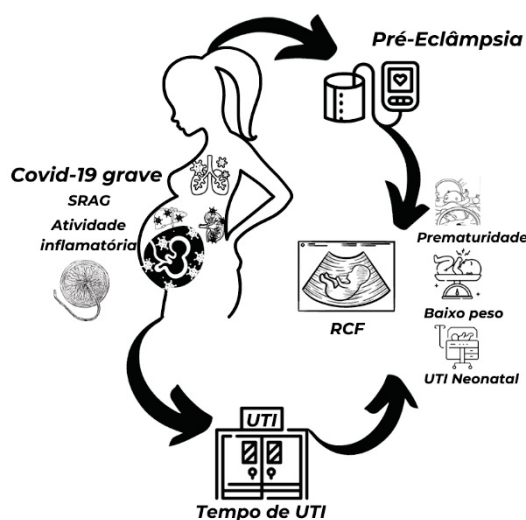
A prevalência de PE no presente estudo foi de 11,0%, em consonância com a maior parte dos autores e duas a quatro vezes maior do que nas gestantes sem Covid-19. Covid-19 grave foi o principal fator preditivo de PE, aumentando o seu risco em oito vezes, enquanto a RCF foi o principal desfecho perinatal, com a mesma magnitude. As gestantes com PE apresentaram frequência duas vezes maior de tempo de internação em UTI. Comorbidades também foram mais frequentes no grupo PE+ e associadas a Covid-19 potencializaram ainda mais o desenvolvimento da PE, assim como prematuridade, baixo peso ao nascimento e necessidade de UTIN para o RN (Figura 11). Embora a mortalidade materna tenha sido maior entre as gestantes com PE (grupo PE+ quatro vezes mais frequente que o grupo PE-), não foi estatisticamente significativa, também porque houve um caso de óbito no grupo PE+, de uma gestante gemelar com Covid-19, que foi excluído da amostra pelos critérios do estudo. Mas a mortalidade materna foi três vezes maior que no período pré-pandemia.

5.1 PREVALÊNCIA DE PRÉ-ECLÂMPSIA

A prevalência de PE aqui observada foi maior que a da população de gestantes sem Covid-19 descrita na literatura (3 a 5%) (SANCHEZ-ARANGUREN et al., 2014) e nas instituições onde o estudo foi conduzido (cerca de 3%), sendo quatro vezes maior que na era pré-pandemia (OR = 3,99, IC 95% = 1,07-14,79).

Alguns autores apontam a Covid-19 na gestação como fator de risco para o desenvolvimento de PE, com fisiopatologia muito semelhante a nível endotelial e de ativação da cascata de coagulação nas formas mais graves da doença (LAI et al., 2021).

FIGURA 11 – ILUSTRAÇÃO DA COVID-19, PRÉ-ECLÂMPSIA, DESFECHOS MATERNOS E PERINATAIS



FONTE: O autor (2023)

NOTA: Covid-19 grave aumenta o risco de PE, que tem como principais desfechos perinatais a RCF, prematuridade, baixo peso ao nascimento e necessidade de UTIN, enquanto o principal desfecho materno da PE em gestantes com Covid-19 foi o maior tempo de internamento em unidade de terapia intensiva.

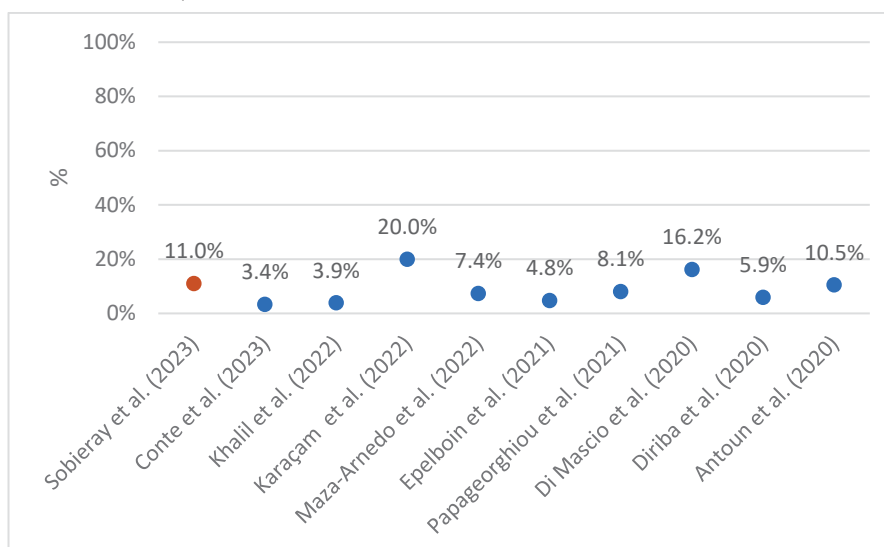
PE: Pré-eclâmpsia SRAG: Síndrome respiratória aguda grave UTI: Unidade de terapia intensiva RCF: Restrição de crescimento fetal

Marchand et al. (2022) conduziram uma revisão sistemática com dados de 42.754 gestantes com Covid-19 e encontraram que a chance da doença cursar com PE foi 60% maior (ORa = 1,60, IC 95% = 1,20-2,10).

A revisão sistemática de Conde-Agudelo et al. (2022), com 790.954 gestantes com Covid-19, apontou ORa semelhante, de 1,58 (IC 95% = 1,39-1,80), ORa de 1,76 (IC 95% = 1,18-2,63) na presença de doença grave, ORa de 1,97 (IC 95% = 1,01-3,84) para eclampsia e OR de 2,10 (IC 95% = 1,48-2,97) para HELLP síndrome. No presente estudo o risco de PE foi oito vezes maior para doença grave e Mendoza et al. (2020) observaram PE em cinco de oito gestantes com doença grave, enquanto em nenhuma delas (n = 34) com doença leve. Já Guida et al. (2022) conduziram um estudo semelhante ao que aqui se apresenta e não encontrou diferença na prevalência de PE entre gestantes com e sem Covid-19 (10,3% vs 13,1%, p = 0,41).

Outros estudos apontam variação de 3,4% a 20,0% (média 9,12%), enquanto a frequência apontada no presente estudo foi bem próxima, de 11,0% (Gráfico 8).

GRÁFICO 8 – FREQUÊNCIA DE PRÉ-ECLÂMPSIA EM GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

No Quadro 1 estão apresentados alguns valores de razão de chance de PE associada a Covid-19 encontrados na revisão integrativa realizada no presente estudo.

QUADRO 1 – CHANCE DE PRÉ-ECLÂMPSIA ASSOCIADA A COVID-19 EM GESTANTES

| AUTORES | OR | IC 95% |
|---|------|------------|
| Conte et al. (2023) | 3,00 | 0,80-6,80 |
| Pérez-Lopés et al. (2022) | 1,30 | 1,09-1,54 |
| Conde-Agudelo et al. (2022) | 1,58 | 1,39-1,80 |
| Marchand et al. (2022) | 1,60 | 1,20-2,10 |
| Khalil et al. (2022) | 1,55 | 1,29-1,85 |
| Chmieleswka et al. (2021) | 1,16 | 0,75-1,79 |
| Lai et al. (2021) (gestantes doença grave) | 4,90 | 1,56-15,38 |
| Lai et al. (2021) (gestantes com doença leve) | 3,30 | 1,48-7,38 |
| Papageroghious et al. (2021) | 1,95 | 1,38-2,75 |
| Gurol-Urganci et al. (2021) | 1,55 | 1,29-1,85 |
| Karimi-Zarchi et al. (2021) | 1,67 | 0,67-4,13 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confiança

A placenta é um órgão temporário, responsável pelo contato entre a mãe e o feto durante a gestação e fundamental na regulação das trocas gasosas, produção de hormônios e nutrientes. Desordens de sua função podem levar a complicações na gestação, como a PE. A PE está entre as quatro doenças hipertensivas da gestação, quais sejam: hipertensão arterial crônica, PE/Eclampsia, hipertensão gestacional e hipertensão arterial crônica associada à PE, e o seu diagnóstico é fundamental para o tratamento adequado. O diagnóstico diferencial destas entidades se baseia na história do início da doença, duração, gravidade e parâmetros bioquímicos da PE, que

se não conduzida adequadamente, pode evoluir para síndrome HELLP e/ou eclâmpsia.

A ECA-2, enzima chave na regulação da PA, funciona como receptor da proteína S do SARS-CoV-2, sendo também um mecanismo chave para infecção pelo vírus. Se expressando no sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto, células trofoblásticas extravilosas e membranas fetais, tornam estes sítios áreas receptivas para a infecção viral. Assim, o SARS-CoV-2 habita na interface materno-fetal, causando desregulação do SRAA, levando a alterações hemodinâmicas como a PE.

Na recente revisão sistemática conduzida por Tosseta et al. (2022), de 33 estudos incluídos, alguns estudos indicaram que a Covid-19 é um fator de risco para a PE, enquanto outros não encontraram nenhuma associação. Estes resultados contrastantes se devem aos diferentes desenhos, tamanhos de amostras, variáveis analisadas e, em especial, a gravidade da doença. A Covid-19, na sua forma grave, compartilha diferentes sinais e sintomas com a PE, como hipertensão arterial, hemólise, trombocitopenia, elevação nos níveis de LDH, transaminases, uréia e creatinina, tornando o diagnóstico diferencial um grande desafio (DAP; MOREL, 2020; TOSSETA et al., 2022). Sabe-se, entretanto, que uma diferença é marcante: enquanto a PE se resolve por completo com o parto, a síndrome HELLP-like ligada a Covid-19 (CLHLS), decorrente do estado hiperinflamatório da infecção viral, prossegue, independente do parto ou o estado geral materno será agravado com a realização do parto cirúrgico. O manejo clínico da síndrome HELLP, com sulfato de magnésio, se impõe nas duas situações (TOSSETA et al., 2022).

No presente estudo foi utilizado o exame de doplerfluxometria das artérias uterinas e foi estimado o UtAPI, que quando superior ao 95º percentil e/ou na presença de incisuras protodiastólicas nestas artérias, foi critério preditivo e sugestivo para o diagnóstico de PE (MENDOZA et al., 2020). Na ausência destes sinais e quadro clínico estabilizado ou apresentando melhora o diagnóstico de PE foi afastado e foi confirmada a síndrome Like-PE e a síndrome HELLP-like quando associados a LDH normal e UtAPI normal, afastando-se a síndrome HELLP clássica. Há também na literatura a sugestão da pesquisa laboratorial de biomarcadores angiogênicos para o diagnóstico diferencial entre a PE e as síndromes Like-PE e HELLP-like. Entre eles estão o PLGF, responsável pela vasodilatação e o fator antiangiogênico solúvel, o fator sFlt-1, responsável pela vasoconstrição, além da relação sFlt-1/PLGF, que indica o diagnóstico de PE/HELLP síndrome com resultado > 85, enquanto afasta o

diagnóstico de PE quando o valor é < 38 . Seu valor preditivo positivo é de 36,7% e o valor preditivo negativo de 99,3% (ZEISLER et al., 2016; MENDOZA et al., 2020). Estes marcadores não estavam disponíveis nas instituições onde a presente pesquisa foi conduzida.

5.2 CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES E DA COVID-19 NA GESTAÇÃO

Comparando as gestantes com Covid-19 com PE e sem PE, Guida et al. (2022) observaram somente maior frequência de hipertensão arterial crônica (33,4% vs 5,5%, $p < 0,01$) e obesidade (60,0% vs 32,8%, $p = 0,03$) entre aquelas com PE. Na presente amostra a frequência destas duas comorbidades, de forma isolada, não foi diferente entre os grupos com e sem PE ($p = 0,15$ e $p = 0,43$).

Na revisão sistemática de Marchand et al. (2022), indicou-se também as frequências observadas para diabetes gestacional em gestantes com Covid-19.

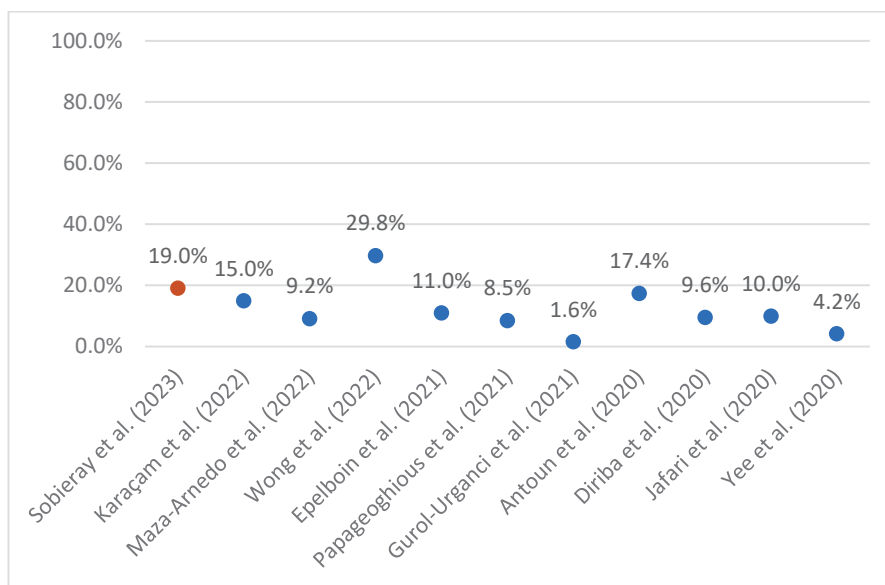
Conte et al. (2023) apontaram uma chance oito vezes maior de diabetes gestacional em gestantes com Covid-19 (OR = 8,7, IC 95% = 2,8-17,2), enquanto La Verde et al. (2021), cerca de cinco vezes (OR = 5,71, IC 95% = 0,77-42,44). A frequência registrada na presente amostra foi de 19,0%, enquanto outros autores indicaram frequências que variaram de 1,6% a 29,8% (Gráfico 9).

Obesidade foi registrada em 19,0% dos casos aqui estudados, sem diferença entre os grupos de estudo ($p = 0,43$). O Gráfico 10 ilustra as demais frequências apontadas por outros autores.

Síndrome respiratória aguda grave e a presença de marcadores inflamatórios foram cerca de duas vezes mais frequentes nas gestantes com PE. A gravidade da doença, refletida por estes parâmetros, foi preditiva de PE, elevando seu risco em oito vezes.

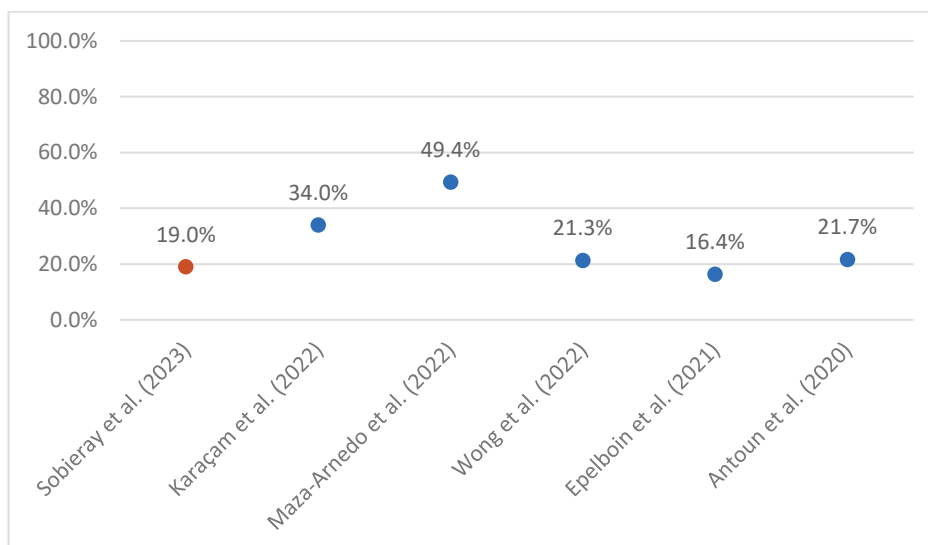
A CLHLS tem sido descrita nas gestantes com Covid-19 grave, com prevalência de 28,6%, enquanto nos casos leves nenhum caso. No presente estudo, três de 29 gestantes com Covid-19 grave (10,3%) e uma gestante de 71 com Covid-19 leve (1,4%) apresentaram CLHLS e foram excluídas do estudo, seguindo os critérios, evitando viés ou situação confundidora. Algumas características clínicas, laboratoriais e fisiopatológicas são semelhantes entre o CLHLS e a síndrome HELLP clássica, podendo haver sobreposição diagnóstica em alguns casos.

GRÁFICO 9 – FREQUÊNCIA DE DIABETES GESTACIONAL EM GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

GRÁFICO 10 – FREQUÊNCIA DE OBESIDADE EM GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

Destaca-se a importância do diagnóstico diferencial para determinação das condutas, por meio da relação sFlt-1/PLGF, do UtAPI e do LDH, que quando normais confirmam o diagnóstico de CLHLS e excluem a síndrome HELLP. A conduta recomendada para o CLHLS é conservadora, aguardando-se a resolução espontânea da infecção viral, do quadro inflamatório, dando prosseguimento a gestação, evitando-se o agravamento do quadro materno (pela não realização de intervenções) e prevenindo-se a prematuridade iatrogênica. Já para a síndrome HELLP clássica há

permanência das alterações clínicas (hipertensão arterial), laboratoriais (proteinúria e disfunções de órgãos) e alteração da função placentária, apesar da regressão da infecção viral, que são indicativos da realização do parto para a resolução do quadro. Nas duas situações o manejo clínico clássico para a síndrome HELLP, com administração do sulfato de magnésio, é necessário e indispensável (MENDOZA et al., 2020; FIGUERAS et al., 2020; SOBIERAY et al., 2023).

A frequência geral de internamentos em UTI observada na presente amostra foi de 28,0%, semelhante à maior parte dos autores (Gráfico 11).

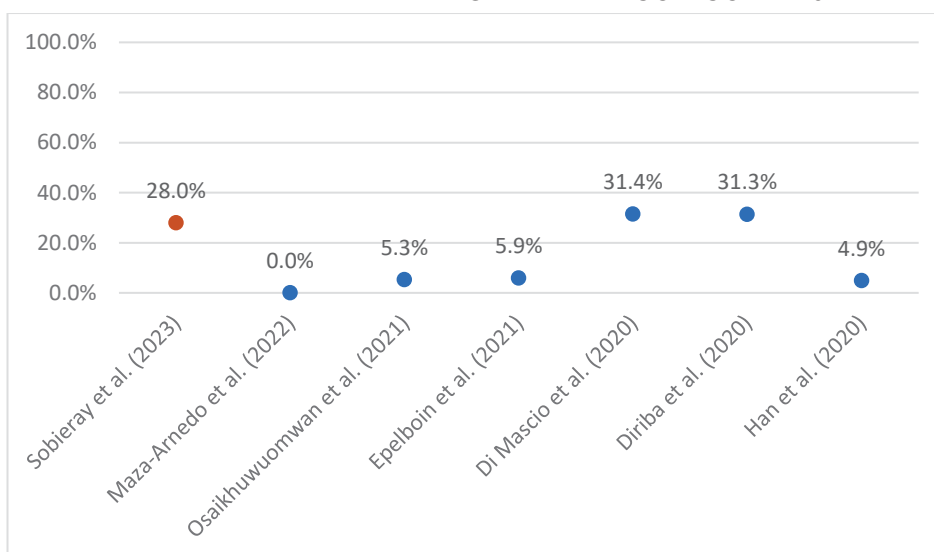
No Quadro 2 estão apresentados os OR associados à admissão de gestantes com Covid-19 em UTI, todos significativos, variando de 2,23 a 5,41.

5.3 DESFECHOS PERINATAIS NA COVID-19

Elevada frequência de parto cesárea em gestantes com Covid-19 foi observada por diversos autores, com OR que variam de 0,81 (IC 95% = 0,71-0,91) (GUROL-URGANCI et al., 2021) a 5,54 (IC 95% = 1,33-23,14) no estudo brasileiro de Guida et al. (2022) (Quadro 3).

Na presente amostra a frequência observada foi de 76,0%, semelhante à maioria dos autores (Gráfico 12), porém sem diferença entre os grupos. Outro estudo brasileiro que comparou gestantes com Covid-19 leve e Covid-19 grave mostrou aumento significativo das taxas de cesárea no grupo grave (FURUIE et al., 2023).

GRÁFICO 11 – FREQUÊNCIA DE INTERNAMENTOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DAS GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

QUADRO 2 – CHANCE DE ADMISSÃO DE GESTANTES COM COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

| AUTORES | OR | IC 95% |
|---------------------------|------|------------|
| Pérez-Lopés et al. (2022) | 2,37 | 1,18-4,76 |
| Costa; Charles (2022) | 3,00 | 2,60-3,40 |
| Wang et al. (2022) | 2,23 | 1,58-3,16 |
| La Verde et al. (2021) | 5,09 | 2,00-12,98 |
| Allotey et al. (2020) | 5,41 | 3,59-8,14 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confiança

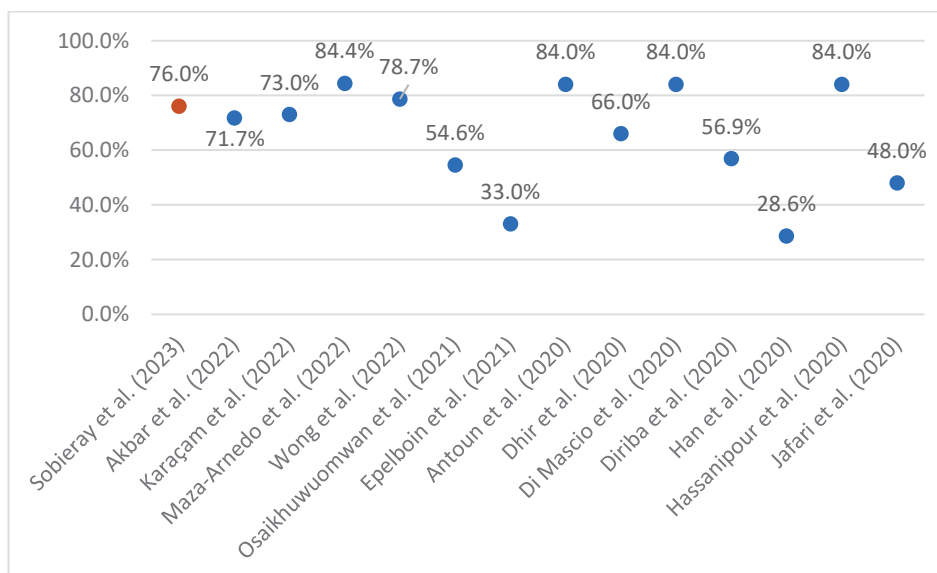
QUADRO 3 - CHANCE DE PARTO CESÁREA EM GESTANTES COM COVID-19

| AUTORES | OR | IC 95% |
|-----------------------------|------|------------|
| Guida et al. (2022) | 5,54 | 1,33-23,14 |
| Chmieleswka et al. (2021) | 1,03 | 0,99-1,07 |
| GuroI-Urganci et al. (2021) | 0,81 | 0,71-0,91 |
| Allotey et al. (2020) | 1,17 | 1,01-1,36 |
| Jafari et al. (2020) | 3,00 | 2,00-5,00 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confiança

GRÁFICO 12 – FREQUÊNCIA DE PARTO CESÁREA EM GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

Hemorragia pós-parto foi registrada nesta amostra em 7,0% dos casos, enquanto outros autores indicaram ocorrência desta complicação em 50,0% (KARAÇAM et al., 2022), 10,0% (EPELBOIN et al., 2021) e 54,5% (JAFARI et al., 2020).

As frequências de RUPREME apontadas foram de 2,4% (YEE et al., 2020), 4,0% (HAN et al., 2020), 8,0% (AKHTAR et al., 2020), 14,0% (DIRIBA et al., 2020), 20,7% (DI MASCIO et al., 2020) e mais recentemente de 17,0% (KARAÇAM et al., 2022). Na presente amostra foi registrada em 14,0% dos casos. Alterações histológicas placentárias foram cerca de 30% mais frequentes na presença de PE, nas 81 placentas estudadas, com observação de intervilosite histiocítica crônica, trombose microvascular e deposição de fibrina perivillosa, somando-se a má perfusão e áreas de infartos placentários próprios da PE (REBUTINI et al., 2021).

No grupo PE+ observou-se menor média de idade gestacional, maior frequência de prematuridade, de RCF, de baixo peso ao nascimento e de necessidade de internação do RN em UTIN. Óbito fetal foi oito vezes maior, mas este resultado deve ser visto com cautela em razão do amplo intervalo de confiança (foram 2 óbitos fetais para cada grupo). Entretanto, a probabilidade de sobrevida fetal foi maior no grupo PE-.

A vitalidade neonatal, no presente estudo, foi semelhante entre os grupos PE- e PE+, com frequência de Apgar no 5º minuto < 7 de 7,9% no primeiro grupo e de 18,2% no segundo. Outros autores encontraram frequências que variam de 1,2% a 18,2% (DI MASCIO et al., 2020; DIRIBA et al., 2020; OSAIKHUWUOMAWN et al., 2021; AKBAR et al., 2022). Chmieleswka et al. (2021) e Guida et al. (2022) não encontraram, entretanto, chance significativa de pior condição de vitalidade ao nascimento (OR = 1,15, IC 95% = 0,62-2,15 e OR = 1,02, IC 95% = 0,78-1,32).

Ao longo do estudo observou-se aumento das taxas de prematuridade, especialmente nas gestantes com Covid-19 nas formas graves, tanto nas instituições participantes da pesquisa como também em todo país, com elevadas taxas de cesarianas nestas pacientes, situação semelhante aos dados mundiais (YAN et al., 2020; GATTA et al., 2020; MATAR et al., 2021). A interrupção da gestação por ordem médica, também denominada de prematuridade iatrogênica, é pouco frequente e constatou-se que nem todas estas gestantes internadas em UTI ou que chegaram ao pronto atendimento dos hospitais com quadros graves precisariam ter interrompido suas gestações como rotina. Foram poucas as gestantes que apresentaram trabalho de parto prematuro e/ou parto vaginal espontâneo na vigência de quadro agudo grave de Covid-19. Indica-se conduta expectante como a melhor opção para as gestantes com quadro respiratório grave, que estejam estabilizados ou demonstrando melhora, especialmente com idade gestacional indicativa de prematuridade extrema (< 1.000

g) ou de muito baixo peso (<1.500 g), desde que com provas de vitalidade fetal normais ou estáveis, incluindo a doplerfluxometria obstétrica, a ultrassonografia obstétrica e a cardiotocografia, podendo levar a gestação algumas semanas mais adiante, prevenindo a prematuridade iatrogênica (FIGUERAS et al., 2020). Os ORa de prematuridade significativos, indicados em artigos recentes, variam de 0,94 a 4,05 (Quadro 4). Na presente amostra a frequência total de prematuridade foi de 46,0%, duas vezes maior no PE+ (81,8% vs 41,6%, $p = 0,02$) (Gráfico 13).

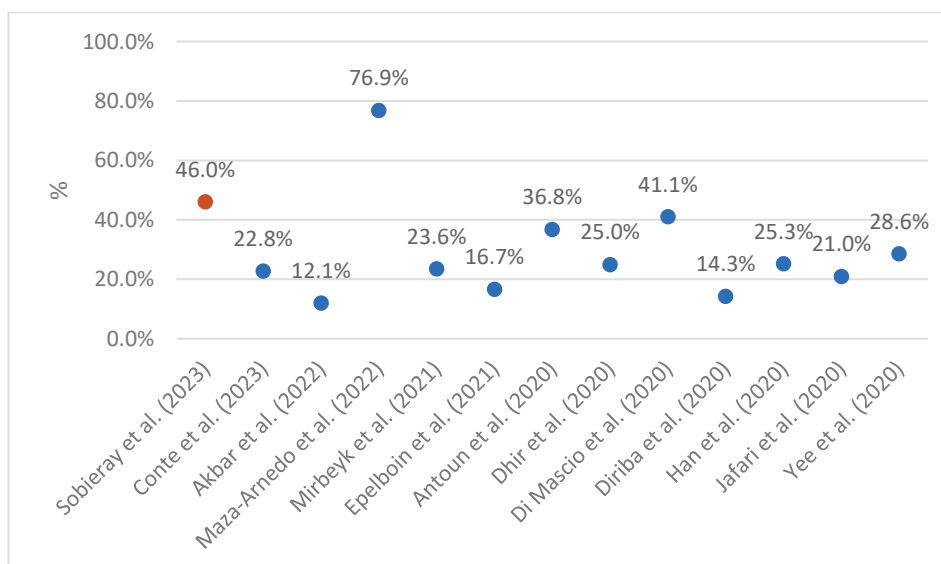
QUADRO 4 – CHANCE DE PREMATURIDADE EM GESTANTES COM COVID-19

| AUTORES | OR | IC 95% |
|-----------------------------|------|-----------|
| Marchand et al. (2022) | 1,48 | 1,22-1,80 |
| Guida et al. (2022) | 2,09 | 0,94-4,66 |
| Papageoghiou et al. (2021) | 4,05 | 2,99-5,49 |
| GuroI-Urganci et al. (2021) | 2,17 | 1,96-2,42 |
| Chmieleswka et al. (2021) | 0,94 | 0,87-1,02 |
| Allotey et al. (2020) | 1,57 | 1,36-1,81 |
| Jafari et al. (2020) | 2,50 | 1,50-3,50 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confiança

GRÁFICO 13 – FREQUÊNCIA DE PREMATURIDADE EM GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

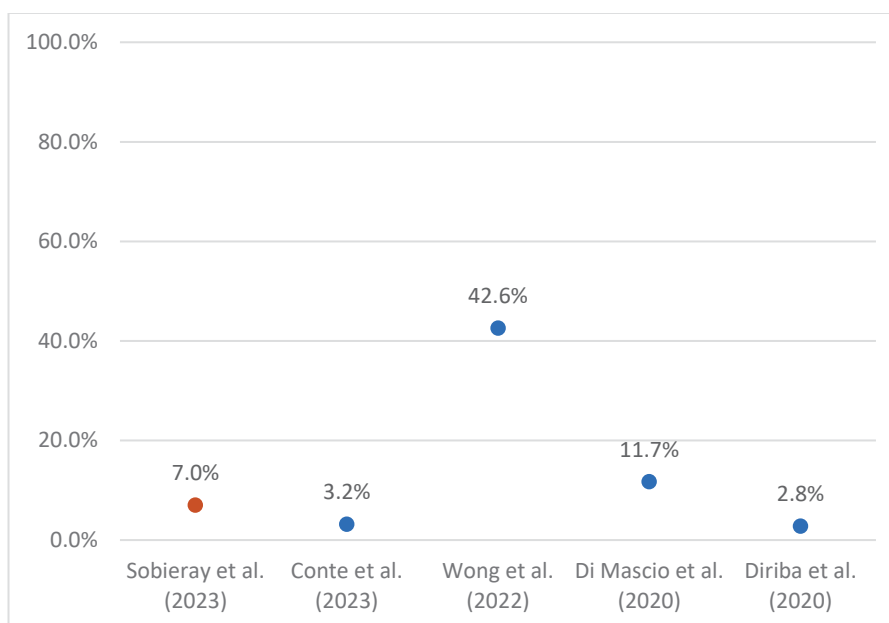
Restrição de crescimento fetal foi visto nesta amostra em 7,0% dos casos, de forma significativamente maior no grupo PE (27,3% vs 4,5%, $p = 0,02$), frequência semelhante à maioria dos autores, tendo sido o principal desfecho perinatal das gestantes com Covid-19 e PE (Gráfico 14).

Baixo peso ao nascimento foi também observado com maior frequência entre as gestantes do grupo PE (63,6% vs 24,7%, $p = 0,01$), semelhante a dos demais autores, a exceção do estudo de Maza-Arnedo et al. (2022) (Gráfico 15). Em alguns artigos que trazem o OR para este desfecho, somente Jafari et al. (2020) indicaram risco significativo (Quadro 5).

Allotey et al. (2020) e Guida et al. (2022) encontraram admissão em UTIN do RN de gestantes com Covid-19 duas vezes maior (OR = 2,18, IC 95% = 1,46-3,26 e OR = 2,46, IC 95% = 1,06-5,69), enquanto para Chmielewska et al. (2021) o resultado não foi significativo (Quadro 6).

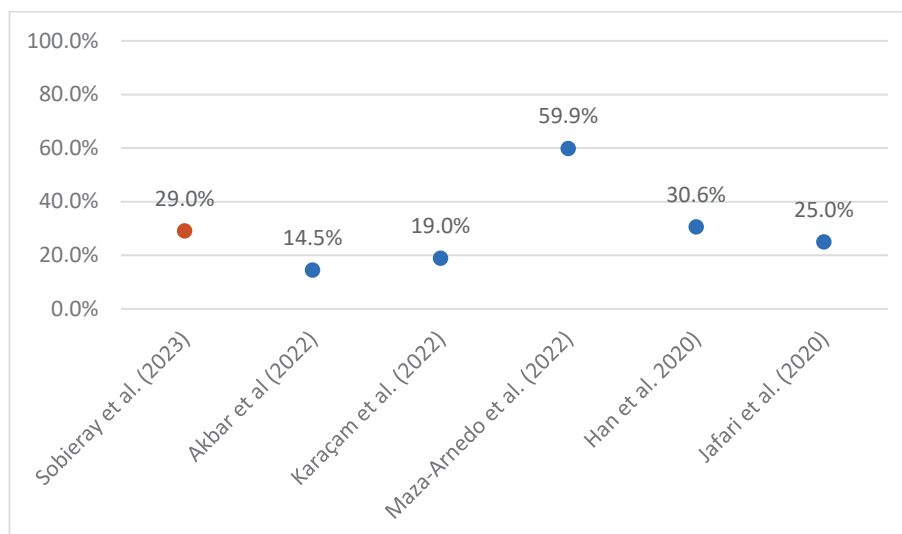
Han et al. (2020) registraram frequência agrupada de admissão do RN em UTIN de 24,4% (IC 95% = 7,4-45,1), enquanto a frequência geral observada no presente estudo foi de 31,0%, significativamente superior no PE+ (63,6% vs 27,0%, $p = 0,03$) (Gráfico 16).

GRÁFICO 14 – FREQUÊNCIA DE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL EM GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

GRÁFICO 15 – FREQUÊNCIA DE BAIXO PESO AO NASCIMENTO EM GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

QUADRO 5 – CHANCE DE BAIXO PESO AO NASCIMENTO EM GESTANTES COM COVID-19

| AUTORES | OR | IC 95% |
|---------------------------|------|-----------|
| Guida et al. (2022) | 0,79 | 0,28-2,23 |
| Chmieleswka et al. (2021) | 0,99 | 0,90-1,08 |
| Jafari et al. (2020) | 9,00 | 2,40-30,0 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confiança

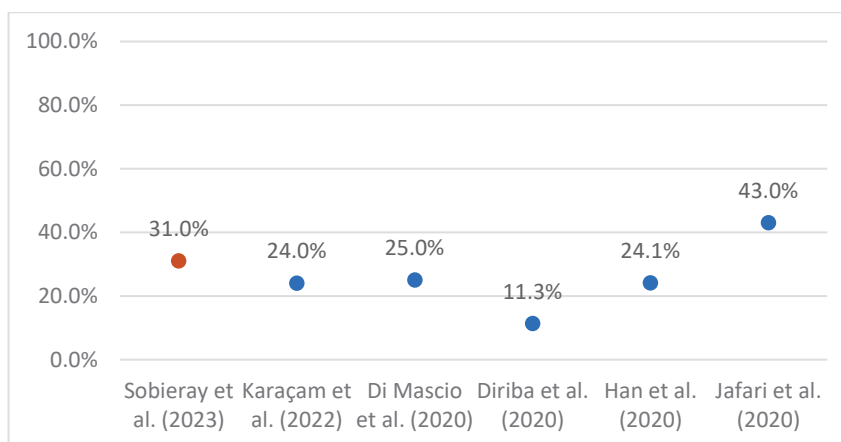
QUADRO 6 – CHANCE DE ADMISSÃO DO RECÉM-NASCIDO DE GESTANTES COM COVID-19 EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL

| AUTORES | OR | IC 95% |
|---------------------------|------|-----------|
| Guida et al. (2022) | 2,46 | 1,06-5,69 |
| Chmielewska et al. (2021) | 0,90 | 0,80-1,01 |
| Allotey et al. (2020) | 2,18 | 1,46-3,26 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confiança

GRÁFICO 16 – FREQUÊNCIA DE ADMISSÃO DO RECÉM-NASCIDO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA NEONATAL EM GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

Óbito fetal foi observado com maior frequência entre as gestantes do grupo PE no presente estudo (18,2% vs 2,2%, $p = 0,05$), embora com nível de significância limítrofe, que pode indicar uma limitação e erro do tipo II, em função do desequilíbrio amostral entre os grupos PE- e PE+. Foram quatro casos de natimortalidade, ocorreram dois óbitos fetais no grupo PE+ e dois do grupo PE-. Porém, os óbitos fetais foram oito vezes mais frequentes no grupo PE+. Os OR significativos de mortalidade perinatal indicados pelos autores variam de 1,28 a 3,23 (Quadro 7).

QUADRO 7 – CHANCE DE MORTALIDADE PERINATAL EM GESTANTES COM COVID-19

| AUTORES | OR | IC 95% |
|-----------------------------|------|-----------|
| Pérez-Lopés et al. (2022) | 3,23 | 1,23-8,52 |
| Marchand et al. (2022) | 2,36 | 1,24-4,46 |
| Costa; Charles (2022) | 1,70 | 1,20-2,40 |
| Chmieleswka et al. (2021) | 1,28 | 0,7-1,54 |
| GuroI-Urganci et al. (2021) | 2,21 | 1,58-3,11 |
| Allotey et al. (2020) | 1,81 | 1,38-2,37 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confiança

Houve, possivelmente, transmissão vertical em dois casos, de um natimorto de 28 semanas (gestante com SRAG, internada em UTI e sob ventilação mecânica invasiva) e outro RN de 36 semanas (gestante com sintomas leves que apresentou RUPREME pré-termo), ambas do grupo PE-, tendo havido positividade dos fragmentos placentários e do sangue de cordão umbilical da pesquisa para o SARS-CoV-2 destes dois casos. Em outros casos do estudo, por dificuldades técnicas na interpretação da transmissão vertical, não foi possível a confirmação. O ideal para a comprovação desta transmissão do vírus para o feto, seria no conjunto dos materiais coletados ter a positividade. Mas por todas as dificuldades técnicas enfrentadas, como explosão do número de casos durante a pandemia e sem tempo hábil para todos os serviços se organizarem, não foi possível realizar todas as coletas para a mesma paciente em todos os casos. Apenas em oito casos foi realizada a coleta de todos os materiais. Observou-se que com exame positivo no fragmento placentário, houve também positividade do exame do sangue do cordão, indicando possibilidade de transmissão vertical.

5.4 DESFECHOS MATERNOS NA COVID-19

Houve aumento acentuado do número de mortes maternas durante a pandemia pelo SARS-CoV-2, como também das taxas de internamento em UTI e necessidade de ventilação mecânica invasiva. Notadamente estes desfechos desfavoráveis foram maiores no Brasil (TAKEMOTO et al., 2020) e o presente estudo corroborou com estes achados. Três gestantes com Covid-19 do estudo, duas do grupo PE- (2,2%) e uma do grupo PE+ (9,1%), foram à óbito com percentagem maior do grupo PE+, porém sem diferença significativa entre os grupos. Houve, ainda, um óbito de uma gestante gemelar com PE, que foi excluída pelos critérios estabelecidos no estudo. Este aumento da frequência dos óbitos maternos (3%), foi proporcional ao aumento dos óbitos maternos do município de Curitiba (17 óbitos maternos em 2021, nove por Covid-19) e cerca de três vezes mais em relação ao ano de 2020 (seis óbitos maternos e nenhum por Covid-19). As taxas de admissão em UTI e necessidade de ventilação mecânica foram, respectivamente, de 28,0% e 22,0% no presente estudo. E as gestantes com PE apresentaram duração duas vezes maior do tempo de internamento em UTI.

Em algumas das revisões sistemáticas recentes o ORa para mortalidade materna, comparando gestantes sem e com Covid-19, variou entre 0,9 e 8,29 (Quadro

8). Nesta revisão integrativa a frequência de mortes maternas observadas variou de 0,2% a 12% e a registrada na presente amostra de 3% foi considerada alta (Gráfico 17).

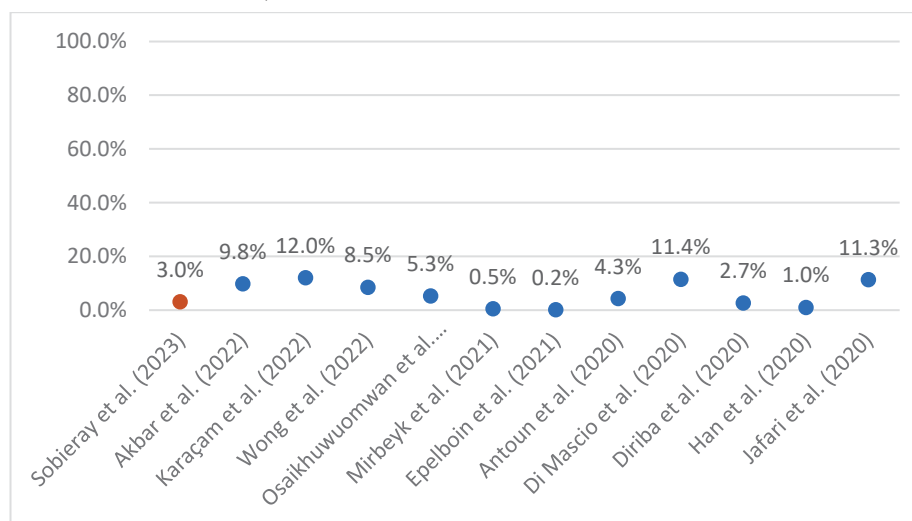
QUADRO 8 – CHANCE DE MORTALIDADE MATERNA ASSOCIADA A COVID-19 EM GESTANTES

| AUTORES | OR | IC 95% |
|--------------------------|------|------------|
| Marchand et al. (2022) | 3,08 | 1,50-6,30 |
| Akbar et al. (2022) | 8,29 | 0,97-70,84 |
| Costa; Charles (2022) | 0,90 | 0,50-1,50 |
| Guida et al. (2022) | 1,84 | 0,49-6,91 |
| Chmileswka et al. (2021) | 1,37 | 1,22-1,53 |

FONTE: O autor (2023)

NOTA: OR: Odds Ratio IC: Intervalo de confiança

GRÁFICO 17 – FREQUÊNCIA DE MORTE EM GESTANTES COM COVID-19



FONTE: O autor (2023)

As principais informações práticas retiradas do estudo, com base na experiência de atendimento destas gestantes durante a pandemia de Covid-19 foram que: a) a chance de uma gestante com Covid-19 desenvolver PE é maior que sem a doença; b) em gestante com Covid-19 grave ou com comorbidades associadas, a chance de desenvolver PE é ainda maior; c) quando uma gestante com Covid-19 desenvolve PE a chance de ter Covid-19 grave aumenta e também aumenta a necessidade de internamento e maior tempo de permanência na UTI.

5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As limitações deste estudo residiram na indisponibilidade de testes para os biomarcadores angiogênicos e antiangiogênicos nos laboratórios das instituições participantes da pesquisa, dificultando o diagnóstico diferencial de PE e síndrome HELLP clássica, da síndrome Like-PE e CLHLS. Ainda, a não realização do rastreamento universal para SARS-CoV-2 nas admissões hospitalares das gestantes que procuraram o pronto-atendimento dos complexos hospitalares, impossibilitando a inclusão de gestantes assintomáticas. Erros do tipo II podem ter ocorrido em função do desequilíbrio amostral entre os grupos PE- e PE+, os quais devem ser interpretados com a devida cautela. Houve também limitação na avaliação da transmissão vertical do SARS-CoV-2 em função das dificuldades técnicas, explosão do número de casos e da própria evolução clínica de cada paciente, inviabilizando a coleta sistemática de amostras de LA, sangue de cordão umbilical, fragmentos da placenta, secreção de orofaringe dos RN e de leite materno.

6 CONCLUSÕES

- a) A prevalência de PE em gestantes com Covid-19 foi de 11,0%, de duas a quatro vezes maior do que em gestantes sem a doença e está de acordo com a maior parte da literatura científica;
- b) Covid-19 grave foi o principal fator de risco para PE, aumentando seu risco em oito vezes e houve maior frequência de comorbidades associadas no grupo de gestantes com PE;
- c) A restrição de crescimento fetal foi o principal desfecho perinatal da PE. A prematuridade, o baixo peso ao nascer e a necessidade de admissão em UTIN foram significativamente mais prevalentes no grupo com PE. Houve, possivelmente, transmissão vertical em dois casos do grupo sem PE. A probabilidade de sobrevivência dos RN foi maior no grupo sem PE. As alterações histológicas placentárias foram 30% mais frequentes no grupo com PE;
- d) As gestantes com PE apresentaram tempo de internamento em UTI duas vezes maior e, embora a mortalidade materna tenha sido mais frequente entre as gestantes com PE, não foi estatisticamente significativa.

REFERÊNCIAS

AKBAR, M. I. A.; GUMILAR, K. E.; ANDRIYA, R.; WARDHANA, M. P.; MULAWARDHANA, P.; ANAS, J. Y.; et al. Clinical manifestations and pregnancy outcomes of COVID-19 in Indonesian referral hospital in central pandemic area. **Obstetric & Obstetrics Science**, v. 65, n. 1, p. 29-36, 2022.

ALGARROBA, G. N.; REKAWEK, P.; VAHANIAN, S. A.; KHULLAR, P.; PALAIA, T.; PELTIER, M. R.; et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v. 223, n. 2, p; 275-278, 2020.

ALJOHANI, F. D.; KHATTAB, A.; ELBADAWY, H. M.; ALHADDAD, A.; ALAHMADEY, Z.; ALAHMADI, Y.; et al. Prognostic factors for predicting severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. **Journal of Clinical Analysis**, v. 36, p. e24216, 2022.

ALKEMA, L.; CHOU, D.; HOGAN, D.; ZHANG, S.; MOLLER, A-B.; GEMMILL, A.; et al. National, regional, and global levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015 with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the United Nations Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 462-474, 2016.

ALHBERG, R. N. M.; NEOVIUS, M.; SALTVEDT, S.; SÖDERLING, S.; PETTERSON, K.; BRANDKVIST, C.; STEPHANSSON, O. Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes. **Journal of American Medical Association**, v. 324, n. 17, p. 1782-1794, 2020.

ALLOTEY, J.; FERNADEZ, S.; BONET, M.; STALLINGS, E.; YAP, M.; KEW, T.; et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease in 2019 pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 1, n. 370, p. m3320, 2020.

ANTOUN, L.; TAWHEEL, N. E.; AHMED, I.; PATNI, S.; HONEST, H. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: A prospective cohort study. **European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology**, v. 252, n. 9, p. 559-562, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Recomendações para a Assistência à Gestante e Puérpera frente a Pandemia de COVID-19, 2020**. Disponível em:

https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/09/manual_assistencia_gestante.pdf. Acesso em: 20 out. 2022.

BROWNE, P. C.; LINFERT, J. B.; PEREZ-JORGE, E. Successful Treatment of Preterm Labor in Association with Acute COVID-19 Infection. **American Journal of Perinatology**, v. 37, n. 8, p. 866-868, 2020.

BURTON, G. J., JANIAUX, E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. **Journal for Society for Gynecologic Investigation**, v. 11, n. 6, p. 339-422, 2004.

CALVO, V. E.; MELGUIZO, S. C.; ABASCAL-SAIZ, A.; ACEBAL, L. F.; SÁNCHEZ-MIGALLÓN, A.; RECARTE, P. P.; MARÍN, C. C.; PUIG, B. M.; FERNÁNDEZ, P. G. D. B.; VELASCO, O. N.; CONTY, M. L. C.; MARTÍNEZ-PÉREZ, O.; SPANISH OBSTETRIC EMERGENCY GROUP. Perinatal outcomes of pregnancies resulting from assisted reproduction technology in SARS-CoV-2-infected women: a prospective observational study. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 3, p. 731-740, 2021.

CAMPBELL, N.; LaMARCA, B.; CUNNINGHAM, M. W. Role of angiotensin II type1 receptor agonist autoantibodies (AT1-AA) in pathophysiology preeclampsia. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 19, n. 10, p. 781-785, 2018.

CELEWICZ, A.; CELEWICZ, M.; MICHALCZY, M.; WOSNIAKOWSKA-GONDEK, P.; KREJCZY, K.; MISIEK, M. et al. Pregnancy as a risk factor of severe COVID-19. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 22, p. 5458, 2021.

CHENG, S. O.; KHAN, S.; ALSAFI, Z. Maternal death in pregnancy due COVID-19. **Ultrasound Obstetric and Gynecology**, v. 56, n. 1, p. 122, 2020.

CHMIELEWSKA, B.; BARRATT, I.; TOWNSEND, R.; KALAFAT, E.; MEULEN, J. V. D.; GUROL-URGANCI, I.; et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Global Health**, v. 9, p. e759-72, 2021.

CONDE-AGUDELO, A., ROMERO, R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v. 226, n. 1, p. 68-89.e3, 2022.

CONTE, E.; GIROLAMO, R. D.; D'ANTONIO, F.; RAFFONE, A.; NEOLA, D.; SACCONI, G.; et al. Do anti-SARS-CoV2 monoclonal antibodies have an impact on

pregnancy outcome? A systematic review and meta-analysis. **Vaccines**, v. 3, n. 11, p. 344, 2023.

COSTA, M. L.; CHARLES, C. M. COVID-19 in pregnancy: evidence from LMICs. **The Lancet**, v. 10, n. 11, p. E1545-E1546, 2022.

CURITIBA. Secretaria Municipal de Saúde. Monitoramento – **Dados COVID-19**. Disponível em: <https://saude.curitiba.pr.gov.br/vigilancia/epidemiologica/vigilancia-de-a-a-z/12-vigilancia/1507-monitoramento-covid-19.html>. Acesso em: 15 dez. 2022.

DAP, M., MOREL, O. Proteinuria in COVID-19 pregnant women: Preeclampsia or severe infection? **European Journal of Obstetric, Gynecology, and Reproductive Biology**, v. 252, p. 612, 2020.

DHIR, S. K.; KUMAR, J.; MEENA, J.; KUMAR, P. Clinical features and outcomes of SARS-CoV-2 infection in neonates: A systematic review. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 2, n. 67, p. fmaa059, 2021.

DI MASCIO, D. D.; KHALIL, A.; SACCONI, G.; RIZZO, G.; BUCA, D.; LIBERATI, M.; VECCHIET, J.; NAPPI, L.; SCAMBIA, G.; BERGHELLA, V.; D'ANTONIO, F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v. 2, n. 2, p. 1001107, 2020.

DIRIBA, K.; AWULACHEW, E.; GETU, E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-Cov, and SARS-Cov) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Medical Research**, v. 25, n. 1, p. 39, 2020.

DÓRIA, M.; PEIXINHO, C.; LARANJO, M.; VAREJÃO, A. M.; SILVA, P. T. COVID-19 during pregnancy: a case series from an universally tested population from the north of Portugal. **European Journal of Obstetric, Gynecology, and Reproductive Biology**, v. 250, p. 261-262, 2020.

EPELBOIN, S.; LABROSSE, J.; DE MOUZON, J.; FAUQUE, P.; GERVOISE-BOYER, M. J.; LEVY, R.; SERMONDADE, N.; HESTERS, L.; BERGÉRE, M.; DEVIENNE, C.; JONVEAUX, P.; GHOSN, J.; PESSIONE, F. Obstetrical outcome and maternal morbidities associated with COVID-19 in pregnant women in France: A national retrospective cohort study. **PLoS Medicine**, v. 30, n. 18, p. e1003857, 2021.

FIGUEIREDO, A. S., SCHUMACHER, A. The T helper type-17/regulatory T cell paradigm in preeclampsia. **Immunology**, v. 148, n. 1, p. 148:13-21, 2016.

FIGUERAS, F.; MARTINEZ-PORTILLA, R. J.; LLURBA, E.; MORA, J.; CRISPI, F.; GRATACÓS, E. VP45.03: COVID-19 causing HELLP-like syndrome in pregnancy and role of angiogenic factors for differential diagnosis. **Ultrasound Obstetric and Gynecology**, v. 56, suppl 1, p. 257-258, 2020.

FURUIE, I. N.; CHISTE, J. A.; MOREIRA, P. H.; FUGAÇA, C. A.; LONGO, J. S.; NOGUEIRA, M. B.; DE NORONHA, L.; CARVALHO, N. S.; SOBIERAY, N. L. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19: a comparative study between mild and severe disease in South Brazil. **Gazzetta Medica Italiana**, v. 182, 2023.

GATTA, A. N. D.; RIZZO, R.; PILU, G.; SIMONAZZI, G. COVID19 during pregnancy: a systematic review of reported cases. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v. 223, n. 1, p. 36-41, 2020.

GUIDA, J. P.; CECATTI, J. G.; SOUZA, R. T.; PACAGNELLA, R. C.; RIBEIRO-DO-VALE, C. C.; LUZ, A. G.; et al. Preeclampsia among women with COVID-19 during pregnancy and its impact on maternal and perinatal outcomes: Results from a national multicenter study on COVID in Brazil, the REBRACO initiative. **Pregnancy Hipertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health**, v. 28, p. 168-173, 2022.

GUIMARÃES, R. M.; REIS, L. G. C.; GOMES, M. A. S. M.; MAGLUTA, C.; FREITAS, C. M.; PORTELA, M. C. Tracking excess of maternal deaths associated with COVID-19 in Brazil: a Nationwide analysis. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 23, n. 1, p. 22, 2023.

GUROL-URGANCI, I.; JARDINE, J. E.; CARROL, F.; DRAYCOTT, T.; DUNN, G.; FREMEAUX, A.; HARRIS, T.; HAWDON, J.; MORRIS, E.; MULLER, P.; WAITE, L.; WEBSTER, K.; MEULEN, J.; KHALIL, A. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 225, n. 5, p. 522.e1-522.e11, 2021.

HADLOCK, F. P., HARRIST, R. B., MARTINEZ-POYER, J. In útero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. **Radiology**, v. 181, n. 1, p. 129-133, 1991.

HAN, Y.; MA, H.; SUO, M.; HAN, F.; WANG, F.; JI, J. et al. Clinical manifestations, outcomes in pregnant women with COVID-19 and the possibility of vertical transmission: a systematic review of the current data. **Journal of Perinatal Medicine**, v. 48, n. 9, p. 912-924, 2020.

HASSANIPOUR, S.; FARADONBEH, S. B.; MOMENI, K.; HEIDAFARD, Z.; KHOSOUSI, M-J.; KHOSOUSI, L.; et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy and COVID-19: signs and symptoms, laboratory tests, and perinatal outcomes. **International Journal of Reproductive BioMedicine**, v. 18, n. 2, p. 1005-1018, 2020.

HUNKAPILLER, N. M.; GASPEROWICZ, M.; KAPIDZIC, M.; PLAKS, V.; MALTEPE, E.; KITAJEWSKI, J.; CROSS, J. C.; FISHER, S. J. A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of preeclampsia. **Development**, v. 138, n. 14, p. 2987-2998, 2011.

JAFARI, M.; PORMOHAMMAD, A.; NESHIN, S. A. S.; GHORBANI, S.; BOSE, D.; ALIMOHAMMADI, S.; et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 5, p. 1-16, 2021.

KARAÇAM, Z.; ÇAKALOZ-KIZILCA, D.; GUNES-OZTURK, G.; ÇOBAN, A. Maternal and perinatal outcomes of pregnancy associated with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. **European Journal of Midwifery**, v. 6, n. 7, p. 42, 2022.

KARIMI-ZARCHI, M.; SCHWARTZ, D. A.; BAHRAMI, R.; DASTGHEIB, S. A.; JAVAHERI, A.; TABATABAIEE, R. S.; et al. A meta-analysis for the risk and prevalence of preeclampsia among pregnant women with COVID-19. **Turkey Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 18, p. 224-235, 2021.

KHALIL, A.; SAMARA, A.; CHOWDHURY, T.; O'BRIEN, P. Does COVID-19 cause pre-eclampsia. **Ultrasound Obstetric Gynecology**, v. 59, p. 146-152, 2022.

KNIGHT, M.; BUNCH, K.; VOUSDEN, N.; MORRIS, E.; SIMPSON, N.; GALE, C.; O'BRIEN, P.; QUIGLEY, M.; BROCKLEHURST, P.; KURINCZUK, J. J.; ON BEHALF OF THE UK OBSTETRIC SURVEILLANCE SYSTEM SARS-COV-2 INFECTION IN PREGNANCY COLLABORATIVE GROUP. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. **British Medical Journal**, v. 369, p. m2107, 2020.

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. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 154, p. 212-219, 2021.

LAI, J.; ROMERO, R.; TARCA, A. L.; ILIODROMITI, S.; REHAL, A.; BANERJEE, A.; YU, C.; PEEVA, G.; PALANIAPPAN, V.; TAN, L.; MEHTA, M.; NICOLAIDES, K. H. SARS-CoV-2 and the subsequent development of preeclampsia and preterm birth: evidence of a dose-response relationship supporting causality. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v. 225, n. 6, p. 689-93e1, 2021.

LEAL, C. R. V.; MACIEL, R. A. M.; JÚNIOR, M. D. C. SARS-CoV-2 infection and placental pathology. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 43, n. 6, p. 474-479, 2021.

LEES, C. C.; STAMPALIJA, A. A.; BASCHAT, A. A.; SILVA COSTA, F.; FERRAZZI, E.; FIGUERAS, E.; et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. **Ultrasound Obstetric Gynecology**, v. 56, p. 298-312, 2020.

LISONKOVA, S.; SABR, Y.; MAYER, C.; YOUNG, C.; SKOLL, A.; JOSEPH, K. S. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. **Obstetric and Gynecology**, v. 124, n. 4, p. 771-781, 2014.

LUO, X.; Lv, M.; ZHANG, X.; ESTILL, J.; YANG, B.; LEI, R.; et al. Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 15, n. 3, p. 201-2015, 2022.

MARCHAND, G.; PATIL, A. S.; MASOUD, A. T.; WARE, K.; KING, A.; RUTHER, S.; et al. Systematic review and meta-analysis of COVID-19 maternal and neonatal clinical features and pregnancy outcomes up to June 3, 2021. **AJOG Global Reports**, v. 2, n. 1, p. 100049, 2022.

MARTÍNEZ-PEREZ, O.; VOUGA, M.; MELGUIZO, S. C.; ACEBAL, L. F.; PANCHAUD, A.; MUÑOZ-CHÁPULI, M.; BAUD, D. Association between mode of delivery among pregnant women with COVID-19 and maternal and neonatal outcomes in Spain. **JAMA**, v. 324, n. 3, p. 296-299, 2020.

MASCARENHAS, V. H. A.; CAROCI-BECKER, A.; VENÂNCIO, K. C. M. P.; BARALDI, N. G.; DURKIN, A. C.; RIESCO, M. L. G. COVID-19 and the production of knowledge regarding recommendantions during pregnancy: a scoping review. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, p. e3348, 2020.

MATAR, R.; ALRAHMANI, L.; MONZER, N.; DEBIANE, L. G.; BERBARI, E.; FARES, J.; FITZPATRICK, F.; MURAD, M. H. Clinical presentation and outcomes of pregnant women with Coronavirus Disease 2019: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 72, n. 3, p. 521-533, 2021.

MAZA-ARNEDO, F.; PATERNINA-CAICEDO, A.; SOSA, C. G.; MUCIO, B.; ROJAS-SUAREZ, J.; SAY, L. et al. Maternal mortality linked to COVID-19 in Latin America: Results from a multi-country collaborative database of 447 deaths. **The Lancet**, v. 12, p. 100269, 2022.

MENDOZA, M.; GARCIA-RUIZ, I.; MAIZ, N.; RODO, C.; GARCIA-MANAU, P.; SERRANO, B.; LOPEZ-MARTINEZ, R. M.; BALCELLS, J.; FERNADEZ-HIDALGO, N.; CARRERAS, E.; SUY, A. Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observacional study. **British Journal Obstetric Gynecology**, v. 127, n. 11, p. 1374-1380, 2020.

MENON, R.; RICHARDSON, L. S. Preterm prelabor rupture of the membranes: a disease of the fetal membranes. **Seminars in Perinatology**, v. 41, n. 7, p. 409-419, 2017.

MIRBEYK, M.; SAGHAZADEH, A.; REZAEI, N. A systematic review women with COVID-19 and their neonates. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 304, p. 5-38, 2021.

MUHIDIN, S.; MOGHADAM, Z. B.; VIZHEH, M. Analysys of maternal coronavírus infections and neonates born to mothers with COVID-19; a systematic review. **Archives of Academic Emergency Medicine**, v. 8, n. 1, p. e49, 2020.

MULLINS, E.; PERRY, A.; BANERJEE, J.; TOWSON, J.; GROZEVA, D.; MILTON, R.; et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: The PAN-COVID study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 276, p. 161-167, 2022.

NASCIMENTO, J. H. P.; GOMES, B. F. O.; JÚNIOR, P. R. C.; PETRIZ, J. L. F.; RIZK, S. I.; COSTA, I. B. S. S.; et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 829-833, 2020.

OSAIKHUWUOMWAN, J.; EZEANOCHIE, M.; UWAGBOE, C.; NDUKWU, K.; YUSUF, S.; ANDE, A. Clinical characteristics and outcomes for pregnant women diagnosed with COVID-19 disease at the University of Benin Teaching Hospital, Benin City, Nigeria. **PanAfrican Medical Journal**, v. 39, n. 134, p. 1-9, 2021.

PAPAGEORGHIU, A. T.; DERUELLE, P.; GUNIER, R. B.; RAUCH, S.; GARCÍA-MAY, P. K.; MHATRE, M.; et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID longitudinal study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 225, n. 3, p. 289.e1-289.e17, 2021.

PÉREZ-LOPEZ, F. R.; SAVIRON-CORNUDELLA, R.; CHEDRAUI, P.; LÓPEZ-BAENA, M. T.; PÉREZ-RONCERO, G.; SANZ-ARENAL, A.; et al. Obstetrics and perinatal outcomes of pregnancies with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 35, n. 25, p. 9742-9758, 2022.

PETIROSSO, E.; GILES, M. COLE, S.; REES, M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. **The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 60, n. 5, p. 640-659, 2020.

POON, L. C.; SHENNAN, A.; HYETT, J. A.; KAPUR, A.; HADAR, E.; DIVAKAR, H.; McAULIFFE, F.; COSTA, F. S.; DADELZEN P. V. The International Federation of Gynecology and Obstetrics – Initiative on Preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 145, n. S1, p. 1: 1-33, 2019.

REBUTINI, P. Z.; ZANCHETTIN, A. C.; STONOGA, E. T. S.; PRÁ, D. M. M.; OLIVEIRA, A. L. P.; DEZIDÉRIO, F. S.; FONSECA, A. S.; DAGOSTINI, J. C. H.; et al. Association between COVID-19 pregnant women symptoms severity and placental morphologic features. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 685919, 2021.

REGAN, A. K.; ARAH, O. A.; FELL, D. B.; SULLIVAN, S. G. SARS-CoV-2 infection associated with increased risk for adverse pregnancy outcomes. **Journal of Infectious Disease**, v. 225, n. 5, p. 759-767, 2022.

ROBERTS, J. M.; AUGUST, P. A.; BAKRIS, G.; BARTON, J. R.; BERNSTEIN, I. M.; DRUZIN, M.; et al. Task Force on Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. **Obstetric and Gynecology**, v. 122, n. 5, p. 1122-1131, 2013.

SANCHEZ-ARANGUREN, L. C.; PRADA, C. E.; RIAÑO-MEDINA, C. E.; LOPEZ, M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. **Frontiers in Physiology**, v. 10, n. 5, p. 372, 2014.

SIBAI, B. M. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 190, n. 6, p. 1520-1526, 2004.

SIMBAR, M.; NAZARPOUR, S.; SHEIDAEI, S. Evaluation of pregnancy outcomes in mothers with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 43, n. 1, p. 2162867, 2023.

SILASI, M.; COHEN, B.; KARUMANCHI, S. A.; RANA, S. Abnormal placentation, angiogenic factors and the pathogenesis of preeclampsia. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 37, n. 2, p. 239-253, 2010.

SOBIERAY, N. L. E. C.; ZANELA, M.; CARVALHO, N. S.; PADILHA, S. L.; KLAS, C. HELLP syndrome and COVID-19: A minor revision about a new "COVID-19-LINKED HELLP-LIKE syndrome". **European Journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 283, p. 90-94, 2023.

SOHEILI, M.; KHATERI, S.; MORADPOUR, F.; MOHAMMADZEDEH, P.; ZAREIE, M.; MORTAZAVI, S. M. M.; et al. The efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines around the world: a mini-review and meta-analysis. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 19, n. 22, p. 42, 2023.

SCHELER, C. A.; DISCACCIATI, M. G.; VALE, D. B.; LAJOS, G. J.; SURITA, F. G.; TEIXEIRA, J. C. Maternal deaths from COVID-19 in Brazil: increase during the second wave of the pandemic. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 44, n. 6, p. 567-572, 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Neonatologia. **Novembro: Mês da Prevenção da Prematuridade**. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/DocCient-Neonatal-](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/DocCient-Neonatal-SBP_Prematuridade_18112019_1_.pdf)

[SBP Prematuridade 18112019_1_.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/DocCient-Neonatal-SBP_Prematuridade_18112019_1_.pdf). Acesso em: 5 jan. 2023.

SOUZA, A. S. R.; AMORIM, M. M. R. Mortalidade materna pela COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, (Supl. 1): p. S257-S261, 2021.

TAKEMOTO, M. L. S.; MENEZES, M. O.; ANDREUCI, C. B.; NAKAMURA-PEREIRA, M.; AMORIM, M. M. R.; KATZ, L.; KNOBEL, R. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 151, n. 1, p. 154-156, 2020.

TOSSETA, G.; FANTONE, S.; MUTI, N. D.; BALERCIA, G.; CIAVATTINI, A.; GIANNUBILO, S. R.; et al. Preeclampsia and severe respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review. **Journal of Hypertension**, v. 40, n. 9, p. 1629-1638, 2022.

TROCADO, V. SILVESTRE-MACHADO, J.; AZEVEDO, L.; MIRANDA, A.; NOGUEIRA-SILVA, C. Pregnancy and COVID-19: a systematic review of maternal, obstetric and neonatal outcomes. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 35, p. 2362-2374, 2020.

VIANA, B. T.; MELO, L. S. C.; LOBATTO, A. C. L.; BONOMI, I. B. A. Pre-eclampsia like syndrome induced by severe SARS-Cov-2 in infection at a major maternity for COVID-19 care in Brazil: a case series. **Anais do Fórum Científico**, p. 87-94, 2021.

WANG, H.; LI, N.; SUN, C.; GUO, X.; SU, W.; SONG, Q.; et al. The association between pregnancy and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 56, p. 188-195, 2022.

WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. **JAMA**, v. 324, n. 8, p. 782-793, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition and categorization of the timing of mother-to-child transmission of SARS-CoV-2; 2021**. Disponível em:

<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1>. Acesso em: 11 jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Global Health Observatory**. Disponível em: https://www.who.int/data/gho/data/themes/world-health-statistics#tab=tab_2%20n.d.

Acesso em: 10 jan. 2023.

WONG, Y. P.; TAM, G. C.; OMAR, S. Z.; MUSTANGIN, M.; SINGH, Y.; SLAKER, M. S.; et al. SARS-Cov-2 infection in pregnancy: placental histomorphological patterns, disease severity and perinatal outcomes. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, p. 9517, 2022.

YAN, J.; GUO, J.; FAN, C.; JUAN, J.; YU, X.; LI, J.; et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: a report based on 116 cases. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 223, n. 1, p. 111.e14, 2020.

YAP, M.; DEBENHAM, L.; KEW, T.; CHATTERJEE, S. R.; ALLOTEY, J.; STALLINGS, E.; et al. Clinical manifestations, prevalence, risk factors, outcomes, transmission, diagnosis and treatment of COVID-19 in pregnancy and post-partum; a living systematic review protocol. **British Medical Journal**, v. 10, p. e0411868, 2020.

YEE, J.; KIM, W.; HAN, J. M.; YOON, H. Y.; LEE, N.; LEE, K. E.; et al. Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 18126, 2020.

ZEISLER, H.; LURBA, E.; CHANTRAINE, F.; VATISH, M.; STAFF, A. C.; et al. Predictive Value of the sFlt-1: PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 1, p. 13-22, 2016.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CHCUFPR/EBSERH



Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC/UFPR

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Isabella Naomi Furuie, Jullie Anne Chiste, Cyllian Arias Fugaça, Jessica da Silva Longo, Regina Vieira Cavalcante, Denis José do Nascimento, Lúcia de Noronha, Meri Bordignon Nogueira, Newton Sérgio de Carvalho, Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray – da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando a Senhora, gestante e respectivo recém-nascido, a participar de um estudo intitulado "Avaliação de resultados maternos e perinatais em gestantes com COVID-19 em um hospital terciário de Curitiba- Paraná" (as repercussões da COVID-19 nas gestantes e seus recém-nascidos. Especialmente neste momento da pandemia do coronavírus, para melhor conhecer seus efeitos nos organismos das gestantes, dos fetos e dos recém-nascidos, se faz necessária e oportuna esta pesquisa).

- a. O objetivo desta pesquisa é avaliar as repercussões maternas e perinatais da COVID-19 na gestação.
- b. Caso você participe da pesquisa, será necessário participar dos procedimentos de coletas de swabs de nasofaringe e secreção vaginal, amostras de sangue para realização de exames de rotina do pré-natal e exames sorológicos específicos para COVID-19, amostras de sangue do cordão umbilical, placenta, líquido amniótico e swab da nasofaringe do recém-nascido, consultas de pré-natal e pós-parto, visitas nas enfermarias e alojamento conjunto, questionários de anamnese específicas para COVID-19 – com algumas restrições dos protocolos assistenciais dos serviços de obstetria e neonatologia a serem seguidos.
- c. Para tanto você deverá comparecer à Maternidade do CHC, sito a Rua General Carneiro, 181 - Curitiba - PR para consultas médicas, exames de laboratório, preenchimento de questionário, o que levará aproximadamente 30 minutos.
- d. Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser lesão de mucosa nasal, lesão de mucosa vaginal, infecção em região de coleta, incômodo físico à coleta, aumento mínimo do tempo de dequitação placentária, prolongamento mínimo de tempo de consulta.
- e. Os benefícios esperados com essa pesquisa são: a realização de forma gratuita de pesquisa de infecção pelo COVID-19, participar em pesquisa e formação de profissionais da área da saúde, bem como novas descobertas sobre esta epidemia em benefício da sociedade civil.
- f. Os pesquisadores Isabella Naomi Furuie, Jullie Anne Chiste, Cyllian Arias Fugaça, Jessica da Silva Longo, Regina Vieira Cavalcante, Denis José do Nascimento, Lúcia de Noronha, Meri Bordignon Nogueira, Newton Sérgio de Carvalho, Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray responsáveis por este estudo poderão ser localizados na Unidade Materno Infantil - rua General Carneiro, 181. Telefone 41 33601865, e-mail narsobieray@gmail.com no horário das 9h - 15h, 43 91912227 (disponível 24h) para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.
- g. Se a senhora tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo

Telefone 3360-1041 das 08:00 horas às 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP é de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

h) A sua participação neste estudo é voluntária e se a senhora não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento e/ou tratamento está garantido e não será interrompido caso a senhora desista de participar.

i) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade.

j) O material obtido – amostras biológicas, laudos – será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído/descartado conforme dispensação do CHC ao término do estudo, dentro de 1 ano.

k) As despesas necessárias para a realização dos exames da pesquisa não são de sua responsabilidade e a senhora não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

l) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

m) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios [e os tratamentos alternativos]. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim, e sem que esta decisão afete meu tratamento ou atendimento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Curitiba, ____ de _____ de _____

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal]

[Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da UFPR | CEP/SD Rua Padre Camargo, 285 | 1º andar |
Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060-240 | cometica.saude@ufpr.br – telefone (041) 3360-7259

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – CHNSG



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Helena Maria Amorim, Juliana Dias, Newton Sérgio de Carvalho, Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray, pesquisadores do Hospital Nossa Senhora das Graças, estamos convidando a Senhora

(mulheres em idade reprodutiva grávidas e não grávidas infectadas pela COVID-19 e mulheres gestantes sem infecção por COVID-19 do Hospital Nossa Senhora das Graças), a participar de um estudo intitulado "AVALIAÇÃO DE RESULTADOS MATERNOS E PERINATAIS EM GESTANTES COM COVID-19 DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE CURITIBA-PARANÁ" (que tem como intuito estudar e reconhecer as características da nossa população de gestantes do Hospital Nossa Senhora das Graças, especialmente frente a pandemia do coronavírus).

- a. O objetivo desta pesquisa é estudar e avaliar as repercussões maternas e perinatais da população de gestantes do Complexo CHC infectadas e **não infectadas pela COVID-19. E estudar as mulheres não grávidas infectadas pela COVID-19 hospitalizadas** do referido complexo hospitalar.
- b. Caso a Senhora participe da pesquisa, será necessário permitir que sejam usadas as informações contidas no seu prontuário para pesquisa.
- c. Os benefícios esperados com essa pesquisa são: identificar os resultados maternos e perinatais da nossa população de gestantes infectadas e não infectadas por COVID-19, possibilitando estratégias e novas descobertas diagnósticas e protocolos assistenciais frente a pandemia do COVID-19, embora nem sempre a Senhora seja diretamente beneficiada por sua participação, de forma gratuita, neste estudo.
- d. Os pesquisadores e demais responsáveis por este estudo, que assinam este documento, poderão ser localizados para esclarecer eventuais dúvidas que a Senhora possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo a por e-mail, telefone em horário comercial. Em situações de emergência ou urgência, relacionadas à pesquisa, os mesmos poderão ser contatados **pelo telefone 41- 999626416 ou 32406527.**

Se a Senhora tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:30 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP é de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro, proteger seus direitos, integridade e dignidade. E assegurar que a pesquisa seja desenvolvida dentro de padrões éticos (Resolução 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

- a. A sua participação neste estudo é voluntária e se a Senhora não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.
- a. As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (Helena Maria Amorim, Juliana DIAS, Newton Sérgio de Carvalho, Narcizo Leopoldo Eduardo Cunha Sobieray). No entanto, se qualquer informação for divulgada

em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

b. As despesas necessárias para a realização da pesquisa, não são de sua responsabilidade e a Senhora não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

c. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome e sim um código.

Eu _____ li esse tempo e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa receber de forma rotineira na Instituição. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema diretamente relacionado ao desenvolvimento da pesquisa.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo. Curitiba, de de .

Nome por extenso, legível do Participante e/ou Responsável
Legal

(Assinatura do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal)

(Assinatura do Pesquisador Responsável e/ou quem aplicou o
TCLE)

| |
|---|
| Rubricas: Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____ Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____ |
|---|

APÊNDICE 3 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC/UFPR

TERMO DE ASSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO - TALE

Título do Projeto: "Avaliação de resultados maternos e perinatais em gestantes com COVID-19 em um hospital terciário de Curitiba- Paraná"

Investigador: Isabella Naomi Furuie, Jullie Anne Chiste, Cyllian Arias Fugaça, Jessica da Silva Longo, Regina Vieira Cavalcante, Denis José do Nascimento, Lúcia de Noronha, Meri Bordignon Nogueira, Newton Sérgio de Carvalho, Sonia Mara Raboni, Andrea Maciel De Oliveira Rossoni, Barbara Maria Cavalli, Helena Maria Amorim Souza Lobo, Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias, Juliana Dias de Oliveira, Maria Da Graça Bicalho, Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray

Local da Pesquisa: Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná

Endereço: Rua General Carneiro, 181. Curitiba –PR.

- a) O assentimento significa que você concorda em fazer parte de um grupo de adolescentes, da sua faixa de idade, para participar de uma pesquisa. Serão respeitados seus direitos e você receberá todas as informações por mais simples que possam parecer. Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe do estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

1

| |
|--|
| <p>Rubricas: Participante da Pesquisa _____ Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____</p> |
|--|

- b) A pesquisa é um estudo que tem por finalidade a descoberta de novos conhecimentos. Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa, com o objetivo de avaliar as consequências da infecção pelo COVID-19 em gestantes e seus fetos/ recém nascidos.
- c) Caso você aceite participar, será necessário comparecer à Maternidade do CHC, no endereço Rua General Carneiro, 181 - Curitiba - PR para consultas médicas, exames de laboratório e preenchimento de questionário, o que levará aproximadamente 30 minutos. Deverá realizar coleta de secreção da nasofaringe e vagina, amostras de sangue para os exames do pré-natal, exames de sangue específicos para COVID-19, amostras de sangue do cordão umbilical, placenta, líquido amniótico e secreção da nasofaringe do recém-nascido; deverá comparecer às consultas de pré-natal e pós-parto, passará por visitas nas enfermarias e alojamento conjunto, deverá responder a questionários específicos para COVID-19.
- d) Os benefícios esperados com essa pesquisa são: realizar de forma gratuita o exame para o COVID- 19, participar da formação de profissionais da área da saúde, auxiliar nas novas descobertas sobre a infecção e pandemia causada pelo COVID-19.
- e) Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser lesão de mucosa do nariz e vagina, infecção no local em que foi coletado o sangue, incômodo físico no momento das coletas, aumento mínimo do tempo de da saída da placenta após o parto, prolongamento mínimo de tempo de consulta.
- f) O material coletado será usado apenas nesta pesquisa, e será descartado após um ano da coleta. Em nenhum momento você será identificada.
- g) Sua participação é voluntária, e caso não deseje participar não terá nenhum prejuízo. Também é possível desistir da participação da pesquisa a qualquer momento.
- h) Os pesquisadores Isabella Naomi Furuie, Jullie Anne Chiste, Cyllian Arias Fugaça, Jessica da Silva Longo, Regina Vieira Cavalcante, Denis José do Nascimento, Lúcia de Noronha, Meri Bordignon Nogueira, Newton Sérgio de Carvalho, Sonia

| |
|--|
| Rubricas: Participante da Pesquisa _____ Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____ |
|--|

Mara Raboni, Andrea Maciel De Oliveira Rossoni, Barbara Maria Cavalli, Helena Maria Amorim Souza Lobo, Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias, Juliana Dias de Oliveira, Maria Da Graça Bicalho, Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray responsáveis por este estudo poderão ser localizados na Unidade Materno Infantil - rua General Carneiro, 181. Telefone 41 33601865, e-mail narsobieray@gmail.com no horário das 9h - 15h, telefone 43 91912227, para esclarecer dúvidas que você possa ter e fornecer informações sobre a pesquisa antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

- i) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259. O Comitê de Ética em Pesquisa tem o objetivo de proteger os participantes de pesquisa. (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

| |
|---|
| <p>Rubricas: Participante da Pesquisa _____ Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____</p> |
|---|



Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
 Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
 Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC/UFPR

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma via original assinada, rubricada e datada deste Documento de ASSENTIMENTO INFORMADO.

 Nome por extenso, legível do Participante menor de idade.

 Assinatura do Participante menor de idade

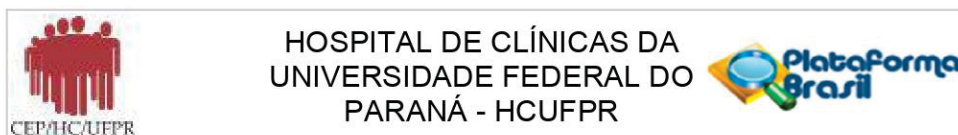
 Nome por extenso, do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

 Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

4

| |
|---|
| <p>Rubricas: Participante da Pesquisa _____ Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____</p> |
|---|

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CHC/UFPR/EBSERH



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de Resultados Maternos e Perinatais em Gestantes com COVID-19 em um Hospital Terciário de Curitiba - Paraná

Pesquisador: NARCIZO LEOPOLDO EDUARDO DA CUNHA SOBIERAY

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35129820.6.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.183.247

Apresentação do Projeto:

Segundo os autores: "A Síndrome Respiratória Aguda Grave causada pelo novo coronavírus vem vitimando, desde dezembro de 2019, milhares de pessoas. Ainda não se sabe ao certo o comportamento deste patógeno em gestantes e a possibilidade de transmissão vertical. No entanto, doenças respiratórias costumam assumir um comportamento mais agressivo quando se trata do binômio materno-fetal. Métodos: Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, com delineamento tipo caso-controle. 300 gestantes do ambulatório de pré-natal e pronto-atendimento da maternidade do Hospital de Clínicas da UFPR serão selecionadas e testadas para SARS-Cov-2 pela técnica de RT-PCR a partir da coleta de swab nasofaríngeo. As pacientes serão acompanhadas durante o período da pesquisa, sendo avisadas e orientadas em caso de testagem positiva. Também serão incluídas gestantes que testarem positivo para a doença e forem atendidas no Hospital de Clínicas, apesar da amostra inicial, bem como casos de óbito fetal intra-útero sem causa definida e casos de asfixia perinatal (Apgar 0-3 no 5º minuto de vida) sem fator etiológico conhecido. Em pacientes confirmadas ou suspeitas, será realizado RT-PCR da nasofaringe materna, secreção vaginal materna, líquido amniótico, sangue do cordão umbilical, nasofaringe do recém-nascido e leite materno. Além disso, a placenta será encaminhada para estudo anatomopatológico."

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

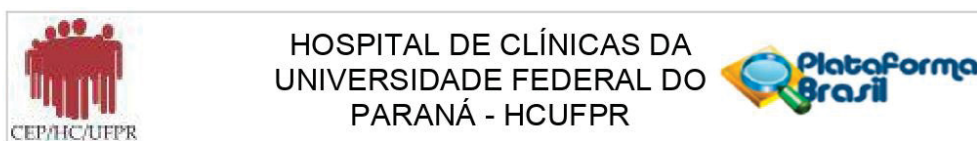
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.183.247

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a evolução do SARS-CoV-2 na gestação e as implicações maternas, fetais e perinatais, bem como comparar a evolução entre mulheres grávidas e não grávidas infectadas pelo novo coronavírus.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos potenciais para os participantes são pequenos e incluem: lesão de mucosa nasal e vaginal durante a coleta do swab; dor e desconforto devido a coleta de exames e amostras biológicas; constrangimento durante a entrevista e coleta de exames; ansiedade ante a espera do resultado de exames. Os riscos potenciais da pesquisa serão minimizados realizando-se a técnica adequada para as coletas e protocolos de segurança e, também, esclarecendo as etapas da pesquisa e retirando todas as dúvidas das participantes.

Beneficiará a população semelhante quando esclarecer os potenciais riscos e complicações da infecção por COVID-19 no binômio materno-fetal, possibilitando a construção de propeidética, terapêutica e cuidados adequados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo, que será realizado por residentes durante o período da residência médica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os termos obrigatórios conforme os critérios do CEP.

Recomendações:

As informações básicas sobre o projeto está praticamente impossível de ser acompanhada, por existir muitos erros de português. A relatoria foi realizada com base no projeto completo.

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica, o mesmo deve estar em formatação adequada e com as caixas de rubricas no rodapé das páginas que não contenham assinatura. Após, fazer cópia fiel do TCLE aprovado e rubricado em duas vias: uma ficará com o pesquisador e outra com o participante da pesquisa.

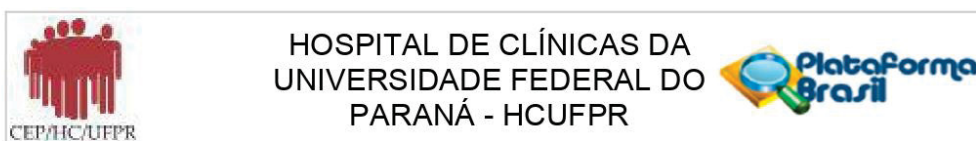
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa está considerada aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



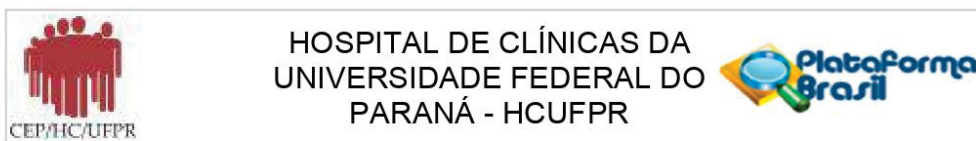
Continuação do Parecer: 4.183.247

CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados. É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1577793.pdf | 13/07/2020 17:50:06 | | Aceito |
| Outros | Declaracao_do_orientador.pdf | 13/07/2020 17:42:49 | Jéssica da Silva Longo | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | COMITe_DE_eTICA.pdf | 13/07/2020 17:41:42 | Jéssica da Silva Longo | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Detalhado.pdf | 13/07/2020 17:37:03 | CYLLIAN ARIAS FUGAÇA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_DE_ASSENTIMENTO.pdf | 13/07/2020 17:35:02 | CYLLIAN ARIAS FUGAÇA | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Adulto.pdf | 13/07/2020 17:33:26 | CYLLIAN ARIAS FUGAÇA | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Termo_de_guarda_de_material.pdf | 11/07/2020 21:29:59 | Jéssica da Silva Longo | Aceito |
| Outros | Autorizacao_para_Manipulacao_de_Dados.pdf | 09/07/2020 20:35:04 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Carta_de_Encaminhamento_do_Pesquisador_ao_CEP.pdf | 08/07/2020 22:10:10 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |
| Outros | Unidade_Maternidade.pdf | 08/07/2020 18:32:37 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4.183.247

| | | | | |
|----------------|--------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------|
| Outros | Merito_Depto_Tocoginecologia.pdf | 08/07/2020 17:29:49 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |
| Outros | Dados_arquivo.pdf | 08/07/2020 17:28:28 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |
| Outros | Divisao_Gestao_Cuidados.pdf | 08/07/2020 17:27:46 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |
| Outros | Declaracao_ausencia_custos.pdf | 08/07/2020 17:26:50 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |
| Outros | Ata_Depto_Tocoginecologia.pdf | 08/07/2020 17:24:22 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |
| Outros | Declaracao_Depto_Tocoginecologia.pdf | 08/07/2020 17:23:40 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_Rosto.pdf | 07/07/2020 17:49:00 | JULLIE ANNE CHISTE | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 30 de Julho de 2020

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

PRODUÇÃO ACADÊMICA 1 – ARTIGO SUBMETIDO PARA APRECIÇÃO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CIENTÍFICA “*JOURNAL OBSTETRICS GYNAECOLOGY CANADA*”: *PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19: EPIDEMIOLOGICAL DATA WITH FOCUS ON PREDICTOR FACTORS AND OUTCOMES FROM TWO TERTIARY HOSPITALS IN SOUTHERN BRAZIL*

Preeclampsia in Pregnant Women with COVID-19: Epidemiological data with focus on Predictors Factors and Outcomes in 100 Cases from two Tertiary Hospitals in Southern Brazil

Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray¹, Sérgio Lunardon Padilha², Cynthia Fontoura Klas³, Isabella Naomi Furuie³, Jullie Anne Chiste³, Cyllian Arias Fugaça³, Jéssica da Silva Longo³, Juliana Dias de Oliveira⁴, Newton Sérgio de Carvalho⁵

¹Adjunct Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Program in Internal Medicine and Health Sciences, Health Sciences Sector, Federal University of Paraná, and Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Nossa Senhora das Graças Complex. Curitiba - Brazil

²Professor of Hematology and Clinical Oncology, Department of Internal Medicine and Postgraduate Program in Internal Medicine and Health Sciences, Health Sciences Sector, Federal University of Paraná. Curitiba - Brazil

³Resident Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital of Clinics Complex - CHC-UFPR-EBSERH - Federal University of Paraná. Curitiba - Brazil

⁴Resident Physician, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Nossa Senhora das Graças Complex. Curitiba - Brazil

PRODUÇÃO ACADÊMICA 2 – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA CIENTÍFICA
**EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRIC & GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE
 BIOLOGY, 2023: HELLP SYNDROME AND COVID-19: A MINOR REVISION OF A
 POSSIBLE NEW “COVID-19 LINKED HELLP-LIKE SYNDROME”**

European Journal of Obstetrics and Gynecology 283 (2023) 90–94



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

European Journal of Obstetrics & Gynecology and
 Reproductive Biology

Journal homepage: www.journals.elsevier.com/european-journal-of-obstetrics-and-gynecology-and-reproductive-biology



Review article

HELLP syndrome and COVID-19: A minor revision of a possible new
 “COVID-19-linked HELLP-like syndrome”

Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray^{a,*}, Mariluci Zanela^b, Sérgio Lunardon Padilha^c,
 Cynthia Fontoura Klas^d, Newton Sérgio de Carvalho^e

^a Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Program in Internal Medicine and Health Sciences, Health Sciences Sector, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

^b Scientific Publications and Postgraduate Program in Obstetrics and Gynecology, Health Sciences Sector, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

^c Hematology and Clinical Oncology, Department of Internal Medicine and Postgraduate Program in Internal Medicine and Health Sciences, Health Sciences Sector, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

^d Resident Physician at the Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital of Clinics Complex – EBSEERH, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

^e Full Professor of Gynecology at the Department of Obstetrics and Gynecology, and Postgraduate Program in Obstetrics and Gynecology – Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
 COVID-19-linked HELLP-like syndrome
 HELLP syndrome
 Preeclampsia
 Eclampsia
 Pregnancy
 COVID-19

ABSTRACT

To report the characteristics described in the literature on a possible new “COVID-19-linked HELLP-like syndrome” in pregnant women with COVID-19: its association with the severity; prevalence; clinical; laboratory; pathophysiological and therapeutic management differences from the classic HELLP syndrome and their impact on outcomes. Observational, cohort, case-control, case-series and case-report studies were included. Data were extracted independently by the authors of the study, to ensure accuracy, consistency and performed the quality assessment. The database search resulted in 77 references, of which two satisfied the eligibility criteria. In these 2 studies we found a possible “COVID-19-linked HELLP-like syndrome”, associated with severe COVID-19. There is a high possibility of the existence of “COVID-19-linked HELLP-like syndrome” and its association with severe COVID-19 in pregnant women, with a prevalence of 28,6%. Some characteristics of “COVID-19-linked HELLP-like syndrome” and the classic HELLP syndrome are similar. Differential diagnosis indicated two different types of therapeutic management: conservative for “COVID-19-linked HELLP-like syndrome” and delivery for the HELLP syndrome. HELLP clinical management is mandatory for both.

Pregnant women are considered to be at risk for COVID-19 disease. They have higher rates of admission to intensive care units (ICUs), a greater need for mechanical ventilation and higher mortality rates [1]. During gestation, COVID-19 is associated with increased premature-birth rates, higher perinatal morbidity and mortality, a higher incidence of preeclampsia (PE) [2] and an inflammatory syndrome similar to HELLP syndrome, which we denominate “COVID-19-linked HELLP-like syndrome” (CLHLS), as well as more severe manifestations of this inflammation (Fig. 1).

Preeclampsia is a multisystemic, multifactorial, hypertensive disorder of pregnancy mediated by the placenta with an unknown etiology and an incidence of approximately 5 % which is considered a clinical manifestation of maternal endothelial dysfunction [8]. Clinically, PE

presents as hypertension (BP \geq 140/90 mmHg) and proteinuria (\geq ++ of protein in a dipstick urinalysis or \geq 300 mg in 24 h or \geq 30 mg/mol proteinuria/creatinuria ratio) and manifests after the 20th week of gestation in previously normotensive pregnant women [19]. As gestation progresses, PE can develop into more severe conditions, such as eclampsia [7], hemorrhagic stroke and a syndrome with hemolysis associated with elevated liver enzymes and a low platelet count (HELLP syndrome), leading to kidney failure, acute pulmonary edema and death [9]. The condition is considered to be preeclampsia when, even in the absence of proteinuria, maternal target organ dysfunction (thrombocytopenia, liver dysfunction, kidney failure, acute pulmonary edema, imminent eclampsia) and eclampsia [7] (convulsive tonic-clonic seizures resulting from cerebral edema) are present.

* Corresponding author at: Obstetrics and Gynecology Department, Hospital of Clinics Complex – EBSEERH – Federal University of Paraná – 181, Gen. Carneiro Street, CEP 80.060-900 Curitiba, Paraná, Brazil.

E-mail address: tocoginecologia@hc.ufpr.br (N.L.E. da Cunha Sobieray).

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.02.005>

Received 4 January 2023; Received in revised form 22 January 2023; Accepted 10 February 2023

Available online 11 February 2023

0301-2115/© 2023 Elsevier B.V. All rights reserved.

**PRODUÇÃO ACADÊMICA 3 – ARTICO PUBLICADO NA GAZZETTA MEDICA
ITTALIANA, 2023: MATERNAL AND PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT
WOMEN WITH COVID-19: A COMPARATIVE STUDY BETWEEN MILD AND
SEVERE DISEASE IN SOUTH BRAZIL**

**Maternal and Perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19:
A comparative study between mild and severe disease in South Brazil**

*Narcizo L. E. C. Sobieray^{1,4}, Isabella N. Furuie¹, Jullie A. Chiste¹, Pedro H. A. Moreira¹,
Cyllian A. Fugaça¹, Jéssica S. Longo¹, Meri B. Nogueira², Lucia de Noronha³ and
Newton S. Carvalho^{1,4}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital of Clinics Complex - EBSEH,
Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

²Virology Laboratory, Hospital of Clinics Complex – EBSEH - Federal University of
Paraná, Curitiba, Brazil

³Department of Medical Pathology, Hospital of Clinics Complex - EBSEH- Federal
University of Paraná, Curitiba, Brazil

⁴Postgraduate Program in Internal Medicine and Health Sciences, Federal University of
Paraná, Curitiba, Brazil

Corresponding Author:

Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray, Department of Obstetrics and
Gynecology, Maternidade, 6º andar - Complexo Hospital de Clínicas – EBSEH - UFPR
- 181, Gen. Carneiro street - CEP 80.060-900; Curitiba - Brazil

Email: narsobieray@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6547-5566>

Article type: Original Research

The authors declare that they have nothing to disclose.

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Funding information: none

PRODUÇÃO ACADÊMICA 4 – ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA CIENTÍFICA
JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE, 2021: SARS-COV-2 IN ASYMPTOMATIC
 PREGNANT WOMEN IN SOUTH BRAZIL: RT-PCR AND SEROLOGICAL
 DETECTION

DE GRUYTER

J. Perinat. Med. 2021; 49(6): 717–722

Jullie Anne Chiste*, Isabella Naomi Furuie, Meri Bordignon Nogueira, Jessica da Silva Longo, Cyllian Arias Fugaça, Barbara Maria Cavalli, Carolina Tanaka Dino, Sonia Mara Raboni, Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray and Newton Sérgio de Carvalho

SARS-CoV-2 in asymptomatic pregnant women in South Brazil: RT-PCR and serological detection

<https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0173>

Received April 10, 2021; accepted May 26, 2021;

published online June 10, 2021

Abstract

Objectives: This study aims to detect the SARS-CoV-2 infection prevalence in asymptomatic pregnant women.

Methods: A group of 195 asymptomatic pregnant women who attended the prenatal care outclinic and to the obstetric emergency department was tested concomitantly for SARS-CoV-2 by RT-PCR and serological tests.

Results: The virus was detected by RT-PCR in two (1.02%) cases and 17 (8.71%) patients had antibodies detected by immunochromatographic tests.

Conclusions: Due to the high risk of this emerging infection in the health of pregnant women, fetuses and newborns, we suggest the universal screening of all pregnant women admitted to hospital through the combined method RT-PCR and serological.

Keywords: asymptomatic COVID-19; COVID-19; pregnancy; RT-PCR; SARS-CoV-2; serological antibodies.

*Corresponding author: Jullie Anne Chiste, Rua Saldanha da Gama, 86, apto 32A, Centro, Zip Code: 80060-170, Curitiba, Brazil; and Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil, Phone: +55 41 98870-1481, E-mail: jullixt@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-7875-4126>

Isabella Naomi Furuie, Jessica da Silva Longo, Cyllian Arias Fugaça and Narcizo Leopoldo Eduardo da Cunha Sobieray, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

Meri Bordignon Nogueira, Virology Laboratory, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil; and Post Graduate Program in Gynecology and Obstetrics, Federal University of Paraná (UFPR), Curitiba, Brazil

Barbara Maria Cavalli, Carolina Tanaka Dino and Sonia Mara Raboni, Virology Laboratory, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

Newton Sérgio de Carvalho, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil; and Post Graduate Program in Gynecology and Obstetrics, Federal University of Paraná (UFPR), Curitiba, Brazil

Introduction

The severe acute respiratory syndrome caused by the new SARS-CoV-2 has victimized millions of people worldwide since the first case in China in December 2019. This virus is transmitted mainly via respiratory droplets when near an infected person, although the transmission can occur by asymptomatic carrier. Indeed, a systematic review suggested that the real asymptomatic transmission is uncommon, but the pre-symptomatic transmission as the major reason for its propagation [1].

There are few studies on aspects of viral infection in pregnant women, as well as the risk of vertical transmission, the fetal and neonatal compromises. However, reports have shown that pregnant and puerperal women are more susceptible for complications [2–4]. In this study we assessed the prevalence of SARS-CoV-2 infection in asymptomatic pregnant women.

Materials and methods

This is a cohort study carried out from September to October 2020, at Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR), a tertiary care academic center in South Brazil. The Institutional Ethical Committee boarding reviewed and approved the study (CAAE: 35129820.6.0000.0096), and Informed Consent Form was signed by all participants. Pregnant women were included, randomly and voluntarily, at any gestational age, who attended the obstetrics emergency sector and the prenatal care out clinic of high-risk pregnancy. The patients were invited to participate in the research after consulting the prenatal appointment or while waiting for emergency care, and, above all, it is important to note that all participants selected from the emergency room had mild gestational complaints and were not in labor. The inclusion criteria were: pregnancy at any gestational age and the absence of COVID-19 symptoms as fever, sore throat, cough, coryza, headache, diarrhea, anosmia and ageusia. The exclusion criteria were the previous diagnosis of COVID-19 and the patient's refusal to participate. It was collected nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for RT-PCR for SARS-CoV-2, and a serum specimen for serological tests. Samples were sent to the Virology Laboratory of the CHC-UFPR, which is certified by the health public laboratory of Paraná State, Brazil.

Detection of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal and oropharyngeal samples was performed by RT-PCR method targeting *ORF 1ab* gene and *N* region gene. Viral RNA isolation was performed by using Biopur